

Pulmoner hipertansiyon*Pulmonary hypertension***Pulmoner arter hipertansiyonu: Epidemiyoloji ve kayıtlar***Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*

M. D. McGoon, R. L. Benza, P. Escribano-Subias, X. Jiang, D. P. Miller, A. J. Peacock,
J. Pepke-Zaba, T. Pulido, S. Rich, S. Rosenkranz, S. Suissa, M. Humbert 1

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*

N. H. Kim, M. Delcroix, D. P. Jenkins, R. Channick, P. Darteville, P. Jansa,
I. Lang, M. M. Madani, H. Ogino, V. Pengo, E. Mayer..... 12

Pulmoner hipertansiyon patoloji ve patobiyolojisi ile ilişkili konular*Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension*

R. M. Tuder, S. L. Archer, P. Dorfmueller, S. C. Erzurum, C. Guignabert, E. Michelakis,
M. Rabinovitch, R. Schermuly, K. R. Stenmark, N. W. Morrell 23

Pulmoner arter hipertansiyonunda yeni çalışma tasarımları ve potansiyel tedaviler*New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension*

M. Gombert-Maitland, T. M. Bull, R. Sagar, R. J. Barst, A. Elgazyerly, T. R. Fleming,
F. Grimminger, M. Rainisio, D. J. Stewart, N. Stockbridge, C. Ventura, A. H. Ghofrani, L. J. Rubin 35

Pulmoner arteriyel hipertansiyona sağ kalp adaptasyonu: Fizyoloji ve patobiyoloji*Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology*

A. Vonk-Noordegraaf, F. Haddad, K. M. Chin, P. R. Forfia, S. M. Kawut, J. Lumens,
R. Naeije, J. Newman, R. J. Oudiz, S. Provencher, A. Torbicki, N. F. Voelkel, P. M. Hassoun 48

Pediyatrik pulmoner hipertansiyon*Pediatric pulmonary hypertension*

D. D. Ivy, S. H. Abman, R. J. Barst, R. M. F. Berger, D. Bonnet, T. R. Fleming,
S. G. Haworth, J. U. Raj, E. B. Rosenzweig, I. S. Neick, R. H. Steinhorn, M. Beghetti 64

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel klinik sınıflandırılması*Updated clinical classification of pulmonary hypertension*

G. Simonneau, M. A. Gatzoulis, I. Adatia, D. Celermajer, C. Denton, A. Ghofrani, M. A. Gomez Sanchez,
R. K. Kumar, M. Landzberg, R. F. Machado, H. Olschewski, I. M. Robbins, R. Souza..... 77

Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu*The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*

N. Galiè, G. Simonneau 87

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel tedavi algoritması*Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension*

N. Galiè, P. A. Corris, A. Frost, R. E. Girgis, J. Granton, Z. C. Jing, W. Klepetko,
M. D. McGoon, V. V. McLaughlin, I. R. Preston, L. J. Rubin, J. Sandoval, W. Seeger, A. Keogh..... 91

Pulmoner hipertansiyon tanı ve tanımlar*Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*

M. M. Hoeper, H. J. Bogaard, R. Condliffe, R. Frantz, D. Khanna, M. Kurzyna,
D. Langleben, A. Manes, T. Satoh, F. Torres, M. R. Wilkins, D. B. Badesch..... 108

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon*Pulmonary hypertension due to left heart diseases*

- J. L. Vachiéry, Y. Adir, J. A. Barberà, H. Champion, J. G. Coghlan, V. Cottin, T. De Marco,
N. Galiè, S. Ghio, J. S. R. Gibbs, F. Martinez, M. Semigran, G. Simonneau, A. Wells, W. Seeger 120

Pulmoner hipertansiyonda tedavi hedefleri*Treatment goals of pulmonary hypertension*

- V. V. McLaughlin, S. P. Gaine, L. S. Howard, H. H. Leuchte, M. A. Mathier,
S. Mehta, M. Palazzini, M. H. Park, V. F. Tapson, O. Sitbon 132

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun genetik ve genomikleri*Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*

- F. Soubrier, W. K. Chung, R. Machado, E. Grünig, M. Aldred, M. Geraci,
J. E. Loyd, C. G. Elliott, R. C. Trembath, J. H. Newman, M. Humbert 143

Kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon*Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*

- W. Seeger, Y. Adir, J. A. Barberà, H. Champion, J. G. Coghlan, V. Cottin, T. De Marco, N. Galiè,
S. Ghio, S. Gibbs, F. J. Martinez, M. J. Semigran, G. Simonneau, A. U. Wells, J. L. Vachiéry 155

Pulmoner arter hipertansiyonu: Epidemiyoloji ve kayıtlar

Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries

**Dr. Michael D. McGoon,* Dr. Raymond L. Benza,† Dr. Pilar Escribano-Subias,‡ Dr. Xin Jiang,§
Dr. Dave P. Miller,|| Dr. Andrew J. Peacock,¶ Dr. Joanna Pepke-Zaba,# Dr. Tomas Pulido,**
Dr. Stuart Rich,†† Dr. Stephan Rosenkranz,‡‡ Dr. Samy Suissa,§§ Dr. Marc Humbert|||**

*Mayo Clinic, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Rochester, Minnesota, ABD;

† Allegheny Genel Hastanesi, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Pittsburgh, ABD;

‡ Madrid Üniversite Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü ve İspanyol Kardiyovasküler Araştırma Ağı, İspanya;

§ Tromboz Tıp Merkezi, Devlet Kardiyovasküler Hastalık Anahtar Laboratuvarı, Fuwai Hastanesi,

Peking Union Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Çin Bilimler Akademisi Tıp Bilimi, Beijing, Çin;

|| ICON Klinik Araştırma, Tıbbi İşler İstatistiksel Analizi, San Francisco, Kaliforniya;

¶ İskoç Pulmoner Vasküler Birimi, Bölgesel Kalp ve Akciğer Merkezi, Glasgow, İngiltere;

Papworth Hastanesi, Pulmoner Vasküler Hastalık Birimi, Cambridge, İngiltere;

** Ulusal Kalp Enstitüsü, Kardiyopulmoner Bölümü, Mexico City, Mexico;

†† Chicago Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Chicago, Illinois;

‡‡ Cologne Üniversitesi, Dahiliye Kliniği III, Kardiyoloji Bölümü, Kalp Merkezi, Almanya;

§§ Klinik Epidemiyoloji Merkezi, Jewish Genel Hastanesi, Epidemiyoloji ve Biyoistatistik Anabilim Dalı,

McGill Üniversitesi, Montreal, Quebec, Kanada;

||| Paris-Sud Üniversitesi, Inserm U999, LabEx LERMIT, AP-HP, DHU Thorax Innovation,

Pnömoloji Servisi Bicêtre Hastanesi, Le Kremlin Bicêtre, Fransa

Özet– Pulmoner arter hipertansiyonuyla ilgili kayıtlar hastalığı prezentasyonu ve doğal seyrinin tanımlanması konusunda yardımcı olmaktadır ve prognozun belirlenmesi için bir dayanak oluşturur. 1980’lerde yürütülen verilerinin ilk birikiminden beri, sonraki kayıt veritabanları demografik faktörler, tedavi ve sağkallım hakkında bilgi vermiştir ve farklı alanlardaki ve çevrelerdeki popülasyonlar arasında karşılaştırma yapılmasına izin vermiştir. Tüm PAH alttiplerinin dahil edilmesi, bu alt popülasyonların karşılaştırılmasını sağlamıştır. Biz burada, PAH kayıtlarının yürütüldüğü temel metodolojiyi tanımlıyoruz, kayıtlar tarafından sağlanan önemli bakış açılarını gözden geçiriyor, yorumu ile ilgili konuları ve sonuçların karşılaştırmasını özetliyor, sağkallım sonuçlarını öngörmede bilgilerin yararlılığını tartışıyoruz. Potansiyel bias kaynakları, özellikle incident ve/veya prevalent hastaları ve eksik verilerin dahil edilmesiyle ilişkili, ele alınmaktadır. Güncel kayıtların temel gözlemi, çağdaş tedavi çağında sağkallım, önceki gözlemlere kıyasla iyileşmiş olması ve PAH altpopülasyonları arasında önemli ölçüde değişebilir olmasıdır. PAH’ın devam eden sistematik klinik gözetimi tedavi geliştikçe ve mekanizmaların gelişimi anlaşıldıkça önemli olacaktır. Gecekteki kayıt çalışmalarının yönelimleri ile ilgili konular, pulmoner hipertansiyonun tüm klinik tipleri ve şiddetinde pulmoner hipertansiyonu olan hastaların daha geniş hasta popülasyonlarının ve sürekli küreselleşme ve kayıt veritabanlarının kaydını içerir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D51–9) ©2013 American College of Cardiology Foundation tarafından.

Summary– Registries of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) have been instrumental in characterizing the presentation and natural history of the disease and provide a basis for prognostication. Since the initial accumulation of data conducted in the 1980s, subsequent registry databases have yielded information about the demographic factors, treatment, and survival of patients and have permitted comparisons between populations in different eras and environments. Inclusion of patients with all subtypes of PAH has also allowed comparisons of these subpopulations. We describe herein the basic methodology by which PAH registries have been conducted, review key insights provided by registries, summarize issues related to interpretation and comparison of the results, and discuss the utility of data to predict survival outcomes. Potential sources of bias, particularly related to the inclusion of incident and/or prevalent patients and missing data, are addressed. A fundamental observation of current registries is that survival in the modern treatment era has improved compared with that observed previously and that outcomes among PAH subpopulations vary substantially. Continuing systematic clinical surveillance of PAH will be important as treatment evolves and as understanding of mechanisms advance. Considerations for future directions of registry studies include enrollment of a broader population of patients with pulmonary hypertension of all clinical types and severity and continued globalization and collaboration of registry databases. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D51–9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 10.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Michael D. McGoon. Mayo Tıp Fakültesi, Mayo Clinic, E168, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905.
e-posta: mmcgoon@mayo.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Kayıtlar benzer hastalık özellikleri olan hasta popülasyonu temsil etmesi amaçlanan tanımlanmış hasta kohortu hakkında bilgi sağlar. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ya da PH alt grubunun ve hastalığın etkisinin tanımlanması klinik gözlemsel PH kayıtlarının birincil hedefidir. Farklı sonuç olasılıkları ile ilişkili koşulların takımıydı (riskler) aydınlatılabilir. Kayıtlar, üzerine, klinik ilaç çalışmaları gibi diğer önemli klinik araştırma inşa edilebilecek bilginin temelini sağlar.

Kayıt yöntemleri

Tanımlar: Birleşik Devletlerde Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı “tek tip veri toplama, belirli bir hastalık, durum ya da maruziyet tarafından tanımlanan popülasyon için belirlenmiş sonuçları değerlendirmek için gözlemsel çalışma yöntemlerini kullanan ve bir veya daha fazla önceden belirlenmiş, bilimsel klinik, veya politik amaca hizmet eden organize bir sistem” olarak bir hasta kaydı tanımlıyor.^[1] Avrupa İlaç Ajansı “aynı özellikler ile başvuran hastaların listesi. Bu özellik hastalık ya da bir sonuç (hastalık kaydı) ya da spesifik bir maruziyet (maruz kalma ya da ilaç kaydı) olabilir” olarak bir kayıt tanımlıyor.^[2]

Avrupa İlaç Ajansı kohort çalışmalarını “olayın ortaya çıkması için zaman içerisinde takip edilen konuda olay riski olan popülasyon”u içeren olarak tanımlıyor. Ve kayıt kendisi bir kohortu temsil edebilir.^[2] Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı vaka-kontrol çalışmalarında farklı olarak kohort çalışmalarını spesifik bir kayıt kategorisi olarak tanımlıyor. Kohort terimi kayıt içerisinde bir altpopülasyonunu tanımlamak için de kullanılabilir. Örneğin, bir kayıt hem incident hem de prevalent hastaları içerirse, analizler, amaca bağlı olarak, bu kohortun biri ya her ikisi üzerinde yürütülebilir.

Prevalent terimi önceden tanı konulmuş hastalara ve takip vizitleri ya da tedavileri için bir çalışmaya geri dönen hastalara uygulanabilir. Incident terimi genel olarak, semptomların başlangıcını yeni deneyim etmiş hastaların aksine yeni tanı almış hastaları belirtmek için kullanılır. Bu hastalara tanı gününde incident olarak ve ertesi gün prevalent kabul edilir. Kılavuzlardan hiçbirisi incident hastalar için kayıtlarda dahil etme kriterlerini sınırlandıracak öneride bulunmuyor. Hiçbiri açıkça, böyle bir kısıtlamanın düşüncesizce olacağını da önermiyor. Kılavuzlar dahil etme/dışlama kriterleri hakkında çalışmaya özgü karar vermeye ne-

den olması gereken üç önemli konuyu ele alıyor: 1) genelleştirilme ve dikkatlice tanımlanmış hedef popülasyon; 2) Veri toplamının yapısı ve sürecini tanımlamak için açık amaçlara olan ihtiyaç; 3) GRACE’de (Good Research for Comparative Effectiveness) not edildiği gibi en olası bias kaynaklarının belirlenmesi ve prensipleri.^[3]

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
CRF	Vaka bildirim formu
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon
PPH	Primer pulmoner hipertansiyon

Sağkalım, bias ve eksik veri. Sağkalım kayıtlardaki en önemli sonuçlardan biridir. Sağkalım eğrisi zaman dilimi net olmalıdır. Prevalent kohortunda kayıt zamanından sağkalım yanı tanı konulmuş hastalara genellenirse taraflı sonuçlara neden olabilir. Zıt olarak, Teşhisten elde edilen sağkalım, tipik kliniği olan prevalent hastalara genellenirse taraflı tahminlere yol açabilir. Ek olarak, kohortlar arasında teşhis yöntemleri ya da semptomdan tanıya olan zaman fark ediyorsa bir incident kohortundaki sağkalım tahminleri diğer incident kohortuna genellenemeyebilir.

Hastanın çalışmada olmadığı zamanı içeren bir risk dönemi tanımlamak asla uygun değildir. Böyle yapmak, hastaların çalışma öncesi dönemde hayatta kaldığı garantilenmiş olduğu, için ölümsüz zaman biasına neden olur.^[4] Ölümsüz zaman biası ve sağkalım biası arasındaki önemli bir fark ölümsüz zaman biası doğru bir şekilde genelleştirilmiş olabilen herhangi bir uygun popülasyonda ortaya çıkmayacak olmasıdır. Diğer yandan, sonuçlar dikkatsizce incident hastalara genellenmediğinden, sağkalım biası, seçim biasının bir şekli, bu kadar uzun doğru genellemeyi engellemez.

Randomizasyon yokluğundan dolayı, seçim biasından daha çok karıştırıcı bias genellikle kayıtların Aşıl topuğudur, oysaki geniş kohortlara genelleştirme sıklıkla en büyük zorluklardan biridir. Sonuç olarak, kılavuzlar dahil etme/dışlama kriterleri için spesifik kurallar önermez, Bunun yerine hedef popülasyon, çalışma amaçları ve biasın önlenmesinin çalışma tasarımı kararlarına rehberlik etmesi gerektiğini önerirler.

Spesifik klinik testler genellikle zorunlu olmadığı için eksik veri kayıtlarda yaygın bir metodolojik sorundur. Eksik verisi olan hastaların casewise silinmesi seçim biasına neden olabilir. Gerçek uygulamada çoğu hastanın düzenli aralıklarda eksiksiz test batır-

yaları olsa, casewise silmeyi kullanan analizlerin sonuçları onlara genelleştirilemez. Birden fazla itham^[5] ya da ayrı bir kategori olarak eksikleri tedavi etme alternatif yaklaşımlardır. Risk faktörlerinden daha çok, sonuç bilgileri eksik olduğunda, casewise silme daha büyük biaslara neden olabilir, fakat sonuç ithamları genellikle arzu edilmez. Takip sırasında kaybedilen hastalar kayıp olduğu süre içinde sansürlenmelidir. Bir olayın raporlandığı zamanı içeren ve olayın raporlanmadığı zamanı dışlayan kayıp zamanını belirlemek için dikkat edilmelidir.

Güncel pulmoner arter hipertansiyon kayıtları. Pulmoner arter hipertansiyon (PAH) kayıtları, yeni ev önceden tanı konulmuş hastalarla ilgili farklı dahil etme ve dışlama kriterlerini kullandı. Lee ve arkadaşları^[6] Birleşik Krallık ve İrlanda kayıtlarında olduğu gibi, sağkalım analizlerini incident hastalarla sınırlandırma lehinde tartıştılar. Oysaki, Miller ve arkadaşları^[7] risk sınıflandırmasının ve sol kesilmeyi hesap eden gecikmiş giriş modelinin, PAH kayıtlarında prevalent hastalarını dışlamak için tercih edilebilir olduğunu savundu. Hastalar çalışma öncesi ortaya çıkan olaylar nedeniyle dışlanmışsa, popülasyonun sola kesilmiş olduğu söylenir. Çalışmanın başlangıcından önce ölen hastalar dışlanır, halbuki çalışmaya kadar yaşayan hastalar dahil edildiğindeki sağkalım noktasından dahil edilirler. Tanıdan sağkalım analize etme yaklaşımı, yeni ve önceden tanı konulmuş hastaları kullanarak, U.S REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) protokolünde, Fransız Kaydında olduğu gibi kullanıldı.^[8-10] Humbert ve arkadaşları ve Benza ve arkadaşları tarafından, hem incident^[9] hemde prevalent^[10] hastaları kullanarak tanıdan sağkalım tahmin edildi ve sağkalım tahminleri incident hastalara sınırlı sağkalımla karşılaştırılabilir.^[11] Not olarak, uyumsuz yüksek kama basınçlarının (pulmoner arter kama basıncı, 16-18 mmHg arasında değişen) dahil edilmesi tartışmalıdır, bununla birlikte, bu hastalar bireysel analizlerde dahi edilebilir ya da dışlanabilir ve farklılıklar değerlendirilebilir.^[12]

Analiz: Veri ile ne yapılabilir ve ne mümkün değildir? Tasarım ve kayıtların yapılmasıyla ilgili literatür klinik çalışmalarda kadar geniş olmasa da, gözlemsel araştırmacılar güncel kılavuzları gözden geçirerek başlamalıdır.^[3,13,14] Uygulama kalıplarını tanımlama, popülasyonları tanımlama, hastalık yükünü değerlendirme ve risk sınıflandırma araçları geliştir-

me için kayıt verileri faydalıdır. Karşılaştırma etkinliği için kayıt veri kullanımı muhtemelen en tartışmalı çalışma amacıdır.^[15,16] Agresif tedavi genellikle en ağır durumdaki hastalar için ayrılacağı için, en kötü sonuçlar bu hastalar arasında çıkacaktır, böylece etkinlik değerlendirmesi karıştırılır. Sonuçların ve eğilim skorlarının çok değişkenli risk ayarlı modellerini eşleştirme, tüm karıştırıcı değişkenler belirlenmiş ve ölçülmüşse, etkili olabilir. PAH'ta, önemli potansiyel karıştırıcıların hepsinin değil fakat çoğunun, son 10 yılda risk faktörleri üzerine yayınlanmış geniş araştırmalar sayesinde başarılı bir şekilde tanımlanması mantığa uygundur. Yine de tüm önemli karıştırıcıların tedavi seçimi sırasında ölçümü olası değildir. Tedavi kararı ve tedaviye başlama arasındaki değişken zamanlı gecikme, karşılaştırmalı bir etkililik analizinin içine girmek için potansiyel ölümsüz zaman biasını artırır.

Finansman. Birçok sayıda faktör gözlemsel çalışmaları, randomize çalışmalardan daha az pahalı yapabilir. Hasta genellikle, geniş dahil etme kriterleri ve az sayıdaki katılım engeli sayesinde daha hızlı yedeklenirler. Genellikle zorunlu tedavi ya da testler yoktur. Risk temelli yer izlem yaklaşımı tam kaynak belge doğrulanması ihtiyacını azaltır. Kayıtların bazı özellikleri onları daha pahalı yapar. Bunlar; uzun dönem takip ve çoklu çalışma amaçları ile ilişkili analiz gereksinimleridir. Yer koordinatörleri için fon, proje yönetimi, yüz yüze toplantılar, veri yönetimi ve istatistiksel analiz büyük maliyetlerdir. Çalışmalar sanayi sponsorluğu aldığında, sponsor ve danışmanlar arasındaki ilişki açıkça tarif edilmelidir ve sözleşmede belirtilecek veri sahipliği ve veri ulaşım kuralları içi benzer şekilde önemlidir. "Conflict of interest" açıklanması önemlidir. Fakat sanayi, hasta ve bilimsel topluluğun çıkarlarının tam olarak sıraya konulmasıyla birlikte bir çok önemli bilimsel amaç vardır.

Büyük kayıtların özellikleri

Bazal. 11 büyük kaydın özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.^[17-39] Altı ülke sunuldu. Tüm kayıtlar idiyopatik ve kalıtsal PAH olan hastaları dahil etti. 7 tanesi PAH ve 1 tanesi de KTEPH (PH Grup 4) dahil etti. Her bir kayıttaki hastaların sayısı 72-3515 arasında değişti ve katılan merkezi sayısı da 1 ila 55 arasındaydı. Tablo 2 hastaların bazal başvuru özelliklerini içeriyor.

Sonuç. Tablo 3 bildirilen süredeki sağkalımı gös-

Tablo 1. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının genel bilgisi

Kayıt (Ref. #)	Çalışma Kohortu	Çalışma tasarımı ve zaman periyodu	Merkez sayısı	Hasta sayısı	İnsidans/Prevelans	Baskın PAH Etiyolojileri
U.S. NIH ^[17,18]	IPAH	Prospektif, 1981–1985	32	187	NA	NA
U.S. PHC ^[19]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Retrospektif, 1982–2004; Prospektif, 2004–2006	3	578	NA	IPAH, 48%; CTD-PAH, 30%;
İskoç-SMR ^[20]	Grup 1 PH (IPAH, CHD-PAH, ve CTD-PAH), yaş 16–65 yıl	Retrospektif, 1986–2001	NA	374 PAH,	7.6/26 vaka/MAI IPAH, 2.6/9 cases/MAI	IPAH, 47%; CTD-PAH, 30%; CHD-PAH, 23%
French ^[8,21,22]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Prospektif, 2002–2003	17	674	PAH, 2.4/15 vaka/MAI;	IPAH, 39%; CTD-PAH, 15% (SSc, 76%); IPAH, 1.0/5.9 vaka/MAI CHD-PAH, 11%
Çin ^[23]	IPAH ve HPAH	Prospektif 1999–2004	1	72	NA	NA
U.S. REVEAL ^[8,24-33]	Grup 1 PH	Prospektif 2006–2009	55	3,515 (yaş >3 ay)	PAH, 2.0/10.6 vaka/MAI IPAH, 0.9 vaka/MAI	IPAH, 46%; CTD-PAH, 25% (SSc 62%); CHD-PAH, 10%
Spanish ^[34]	Grup 1 PH ve KTEPH, yaş >14 yıl	Retrospektif, 1998–2006; prospektif, 2007–2008	31	PAH, 866; KTEPH, 162	PAH, 3.2/16 vaka/MAI; IPAH, 1.2/4.6 cases/MAI	IPAH, 30%; CTD-PAH, 15% (SSc 61%); CHD-PAH, 16%
UK ^[6,35]	IPAH, HPAH ve anoreksijenle ilişkili PAH	Prospektif, 2001–2009	8	482	1.1/6.6 vaka/MI	NA
Yeni Çin Kaydı ^[36,37]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Prospektif 2008–2011	9	956	NA	CHD-PAH, 43%; IPAH, 35%; CTD-PAH, 19% (SLE, 51%; SSc, 9%)
Mayo ^[38]	Grup 1 PH	Prospektif, 1995–2004	1	484	NA	IPAH, HPAH 56%; CTD-PAH, 24%, other, 20%
Comperat ^[39]	IPAH, yaş >18 yıl	Prospektif, 2007–2011	28	587	NA	IPAH, 100%

KKH: Konjenital kalp hastalığı; CTD: Bağ dokusu hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; HPAH: İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyon; IPAH: İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyon; MAI: Milyon erişkin nüfusu; MI: Milyon nüfus; NA: Mevcut değil; NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri; PHC: Pulmoner hipertansiyon bağıntısı; SMR: İskoç morbidite kaydı; SSc: Sistemik skleroz.

Tablo 2. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri

Kayıt (Ref. #)	Yaş (yıl)		Kadın (%)		DSÖ III/IV (%)		6DYM (m)		RAP (mmHg)		mPAP (mm H)		PVRI (U.m ²)	
	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH
U.S. NIH ^[17,18]	NA	36±15	NA	63	NA	75	NA	NA	10±6	NA	60±18	NA	26±14	NA
U.S. PHC ^[9]	48±14	45±14	77	75	80	80	NA	NA	11±7	11±7	52±14	56±13	NA	NA
İskoç-SMR ^[20]	52±12	49±11	70	62	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
French ^[9,21,22]	50±15	52±15	65	62	75	81	329±109	328±112	8±5	9±5	55±15	56±14	21±10	23±10
Chinese ^[23]	NA	36±12	NA	71	NA	61	NA	NA	13±6	NA	69±19	NA	NA	NA
U.S. REVEAL ^[8,24-33]	50±14	50±15	80	83	56	55	366±126	374±129	9±6	10±6	51±14	52±13	21±13	23±11
Spanish ^[34]	45±17	46±18	71	73	69	70	363±120	382±117	9±5	8±5	54±16	55±15	NA	NA
UK ^[6,35]	NA	50±17	NA	70	NA	84	NA	292±123	NA	10±6	NA	54±14	NA	23±10
Yeni Çin Kaydı ^[36,37]	36±13	38±13	70	70	54	66	378±125	353±127	8±5	8±6	63±20	63±15	25±14	27±12
Mayo ^[38]	52±15	52±15	75	76	55	56	329±125	344±125	13±6	13±6	53±13	55±12	NA	NA
Compera ^[39]	NA	65±15	NA	60	NA	91	NA	293±126	NA	8±5	NA	44±12	NA	NA

Değerler frekans (kadın, DSÖ fonksiyonel sınıf) ve ortalama ±SD olarak verilmiştir (yaş, 6DYM, ve hemodinamik değişkenler). 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PVRI: Pulmoner vasküler direnç indeksi; RAP: Ortalama sağ atriyum basıncı; SMR: İskoç morbidite kaydı; DSÖ: Dünya Sağlık Organizasyonu; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

teriyor. Genel olarak, tedavi seçenekleri arttıkça sağkalım düzelmektedir. U.S. REVEAL'den elde edilen bilgiler, geçerli ortalama sağkalımın U.S. NIH kayıtlarında primer pulmoner hipertansiyonda (PPH, şimdi idiyopatik/kalıtsal PAH olarak adlandırılıyor) 2,8 yıl, PAH(10) hastalarında 7 yıl olduğunu gösteriyor.^[17]

Modern yönetim döneminde PAH'm değişen fenotipi

Kayıtlar PAH hastalarında fenotip ve epidemiyoloji hakkındaki önemli bilgiler sağlıyor. Not olarak, son dekadlarda PAH fenotipinde dikkate değer değişiklikler gözlemlenmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve sağkalım ile ilgili önemli değişiklikleri içeriyor (Tablo 2 ve Tablo 4).^[6,9,19,27,34,37,40] 1981'de oluşturulan ilk kayıttaki idiyopatik PAH hastalarının ortalama yaşı 36±15 idi.^[18] PAH şuanda sıklıkla daha yaşlı hastalarda teşhis ediliyor ve güncel kayıtlardaki tanı anındaki ortalama yaş 50±14 ve 65±15 arasındadır (Tablo 2). Bundan başka, kadın baskınlığı kayıtlar arasında oldukça değişkendir ve yaşlı hastalarda olmayabilir^[39] ve sağkalımın zamanla düzeldiği görünüyor (Tablo 3). Bu farklılıkların hastalığı kendisiyle ilgili değişikliği yansıtmadığı bilmek için, PH kayıtlarını etkileyen tüm biasların belirlenmesi ve PAH fenotipinin gerçekten değiştiği sonucuna varmadan önce kayıtlar arasında nasıl fark ettiğinin belirlenmesi gerekir.^[41] Herhangi bir kayda bakıldığında, hedef popülasyon, erişilebilir popülasyon, amaçlanan ve gerçekten çalışılan popülasyon arasında farklılıkların belirlenmesi gereklidir. Hedef popülasyonun gerçek popülasyonu nasıl temsil ettiği, kaydın nasıl genelleştirilebilir olduğudur.

Fenotip değişimi içi potansiyel bir açıklama, belki, etkili tedavilerin mevcut olduğu gibi, modern tedavi çağındaki artmış PAH farkındalığıdır. PPH, Başlangıç U.S. NIH kaydı zamanında, genç kadın hastaları etkileyen nadir bir hastalık olarak kabul edildiği için, daha yaşlı hastaların erkek ve o zamanda tanısı kabul edilmemesi olasıdır. Toplumdaki uzman olmayanlar arasında bu kayıt farkındalığının olmayışı ve Doppler ekokardiyografi gibi yaygın tarama araçlarının olmayışı biaslı kayıt oluşturmaya neden olan diğer faktörlerdir. Şu günlerde, çoğu batı ülkeleri yaşlandığı için, PAH aslında, yaşlı hastalarda daha sık tespit edilebilir.

Tablo 3. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının sağkalım verileri

Kayıt (Ref. #)	Çalışma kohortu	1 yıl (%)		2 yıl (%)		3 yıl (%)		4 yıl (%)	
		PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH
U.S. NIH ^[17,18]	Inc	NA	68	NA	NA	NA	48	NA	34
U.S. PHC ^[19]	Prev ve Inc	84	NA	NA	NA	67	NA	58	NA
Fransız ^[9,21,22]	Prev ve Inc	Ent 87 Prev 88 Inc 88	Ent 83 Prev 89 Inc 89	Ent 76 Prev 79 Inc 65	Ent 67 Prev 77 Inc 68	Ent 67 Prev 71 Inc 51	Ent 58 Prev 69 Inc 55	NA	NA
Çin ^[23]	Inc	NA	68	NA	57	NA	39	NA	21
U.S. REVEAL ^{[8,24-33]†}	Prev ve Inc	85	91	NA	NA	68	74	57	65
İspanyol ^[34]	Prev ve Inc	NA	89	NA	NA	NA	77	NA	68
UK ^[6,35]	Inc	79*	93	68*	84	57*	73	NA	61
Mayo ^[36]	Prev ve Inc	81	NA	NA	NA	61	NA	48	NA
Compera ^[39]	Inc	NA	Ent 92	NA	Ent 83	NA	Ent 74	NA	NA
		≤ 65 yıl, 96	≤ 65 yıl, 91	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83
		> 65 yıl, 90	> 65 yıl, 79	> 65 yıl, 68	> 65 yıl, 68	> 65 yıl, 68	> 65 yıl, 68	> 65 yıl, 68	> 65 yıl, 68

*Sağkalım verileri yalnızca IPAH ve CTD-PAH hastalarından hesaplanmıştır. ABD REVEAL için veriler diyagnostik sağ kalp kateterizasyonu zamanından alınmıştır. Ent: Tüm çalışma popülasyonu; Inc: Incident ya da yeni tanı konulan hastalar; Prev: Prevalent ya da önceden tanı konulan hastalar; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

Bununla birlikte, PAH ve PAH olmayan PH (özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği [HFpEF] nedeniyle oluşan postkapiler PH) arasında, özellikle yaşlı hastalarda güncel tanımlamaların belirsizliği ve pulmoner arter kama basıncı ölçümündeki zorlukların sonucu olarak, olası yanlış sınıflandırma konusunda dikkatli olunmalıdır.

Çin ve diğer gelişmekte olan ülkelerdeki kayıtlar U.S. NIH Kaydındaki çalışmalara benzer demografik ve karakteristik özellikler gösteriyor.^[23] Fenotipteki bazı farklılıklar hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkışından daha çok sağlık hizmetleri ile ilişkilidir. Bununla beraber, PAH kayıtlarındaki sistematik biasın spesifik kaynakları şunlardır: 1) Modern kayıtlarda değişik bir hasta spektrumunun dahil edilmesine neden olan PH sınıflamasındaki değişiklikler; 2) bilginin daha geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasını sağlayan akademik hekimler tarafından PH'da değişen ilgi alanları; 3) ilaç temsilcilerinden eğitimle birlikte, kullanılabilirlik durumu ve etkili tedavinin pazarlaması sayesinde klinisyenler tarafından PH farkındalığının artması.^[42] 4) uzman merkeze başvurmalarını etkileyebilecek şekilde hastalar tarafından tıbbi bilgiye daha kolay ulaşım; ve öncesinde şüphe olmadan bile hastalığın tanınmasını sağlayan non-inazif tekniklerin (Doppler ekokardiyografi) yaygın kullanımı ve böylece artmış hastalık prevalansı algısına yol açar.^[43] Bu nedenle modern kayıtlarda PH hastalarının değişen fenotipinin potansiyel olarak hastalığın kendisinden bağımsız olduğu görülüyor.

İlgili kayıt verilerine dayanarak öngörü ve prognoz

U.S. NIH Kaydı prognostik eşitlik geliştiren ilk kayıttı. Bu eşitliğin güncel tedavi çağında kullanımının bazı kısıtlamaları vardır; grup 1 PAH'tan daha çok tedavi edilmemiş PPH'nın doğal seyri için bilgi sağlar. Çalışmalar arasında, hastalığın etiyolojisi, cinsiyet ve sağ kalp fonksiyonunu yansıtan faktörleri içeren şaşırtıcı bir homoloji gösteren daha yakın zamandaki kayıtlar (Tablo 1-3) sonuç öngörülerini (Tablo 4) belirledi.

Tablo 4. Sağkalımın çok değişkenli prediktörleri

Kategori	Risk atışı	Risk azalması
Demografikler	Cinsiyet (erkek) ve yaş etkileşimi (>65 yıl) [9,27,33,40] Yaş ^[6,19] Erkek ^[6,9,27,34] Etiyoloji: CTD ^[6,19,27,34,37,40] PoPH ^[6,34,40] ; HPAH ^[27,40] ; PVOD ^[6,34]	
Fonksiyonel kapasite	Daha yüksek NYHA/DSÖ sınıfı ^[23,40,19,27,34,37] Daha düşük 6DYM ^[6,9,27,40]	Daha düşük NYHA/DSÖ sınıfı ^[19,27] Daha yüksek 6DYM ^[6,9,27]
Laboratuvar ve biyobelirteçler	Daha yüksek BNP ya da NT-proBNP ^[27,40] Daha yüksek kreatinin ^[27,40]	Daha düşük BNP ya da NT-proBNP
Görüntüleme	Eko: perikardiyal efüzyon ^[27,37,40]	
Akciğer fonksiyon çalışmaları	Daha düşük tahmini DLCO ^[27,37,40]	Daha düşük tahmini DLCO
Hemodinamikler	Daha yüksek mRAP ^[6,19,27,34,40] Daha düşük CO ya da CI ^[6,9,34] Daha yüksek PVR ya da PVRI ^[27,40]	Daha yüksek CO ya da CI

BNP: B-tipi natriüretik peptid; CI: Kardiyak endeks; CO: Kardiyak debi; DLCO: Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi; Eko: Ekokardiyografi; HPAH: Kalıtsal Pulmoner arter hipertansiyonu; m RAP: Ortalama sağ atriyum basıncı; NT-proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Derneği; PoPH: Portopulmoner hipertansiyon; PVOD: Portopulmoner hipertansiyon; PVR: Pulmoner vasküler direnç; PVRI: Pulmoner vasküler direnç endeksi; diğer kısaltmalar Tablo 1 ve 2'de olduğu gibidir.

Prognostik Denklemler ve Hesaplayıcılar. Kayıtların dördünde (U.S. REVEAL, U.S. Pulmonary Hypertension Connection Registry, French registry, and U.K. registry), çok değişkenli analizler prognostik denklemlerin (U.S. REVEAL, U.S. Pulmonary Hypertension Connection Registry, French registry) ya da hesaplayıcıların (U.S. REVEAL, U.K. registry) geliştirilmesine neden oldu (Tablo 5). Kayıt sırasın-

daki birleşik incident ve prevalent kohortundaki U.S. REVEAL denklem türetimine rağmen, denklem tanı anında test edildiğinde eşit prognostik gücü olduğu gösterildi ve tüm incident popülasyonunda^[40] doğrulandı ve ve diğer enstitülerdeki farklı PH popülasyonlarında.^[38,44,45] U.K. prognostik skoru sadece U.K. kaydından retrospektif olarak alınan ikinci bir incident hasta grubunda doğrulandı (sadece İskoç kaydından

Tablo 5. PAH'ta sağkalım olasılığı için prognostik denklemleri

Kayıt(Ref. #)	Denklem	C endeksi
U.S. NIH ^{*[17]}	$P(t)=H(t)A(x,y,z)$	0.588
Fransız ^{†[21]}	$P(t;x,y,z)=H(t)A(x,y,z)$	0.57
PHC ^{‡[19]}	$P(t)=e^{-A(x,y,z)t}$	Hesaplanmamış
REVEAL ^{§[27]}	$P(1-yıl)=S0(1)\exp(Z'\beta\lambda)$	0.772

*H (t)=0.88 - 0.14t+0.01t²; A (x, y, z)= e^(0.007325x + 0.0526y-0.3275z); x: Ortalama pulmoner arter basıncı; y: Sağ atriyum basıncı; ve z: Kardiyak endeks demek. †H (t)=bazal sağkalım= e^(a + b.t), a ve b çok değişkenli Cox orantısal risk modelinden tahmin edilen parametreler ve t yıllar içinde tanıdan ölçülen zaman; A (x, y, z)=x tanı anında yürünen mesafe(m), y=kadınsa 1=erkekse 0 ve z=tanı sırasındaki kardiyak debi(l/dak.); A (x, y, z)=e^{-(C. X+ d . y +e. z)}, c ve d parametreleri Cox orantısal risk modelinden elde edildi. ‡ P (t) sağkalım olasılığı, t yıl içindeki zaman aralığıdır, A(x, y, z)= e^(-1.270- 0.0148x + 0.0402y-0.361z), x=ortalama pulmoner arter basıncı, y=sağ atriyum basıncı, z= kardiyak endeks. §S0 (1) bazal sağ kalan fonksiyonudur (0,9698), Z'β doğrusal bileşendir ve λ daralma katsayısıdır (0,939). C endeksi= konkordans endeksi; REVEAL=Erken ve Uzun-Dönem PAH Hastalığının Yönetim Kaydı; diğer kısaltmalar Tablo 1'de olduğu gibidir.

kaynaklı). Fransız kaydı ve U.S. REVEAL denklemlerinin, U.S. ve Fransız kaydından eşleşen hastalarda test edildiğinde yeterli prediktif gücü olduğu gösterildi.^[46,47] Bununla birlikte, her bir kayıttan olan ilgili eşli hastalarda test edildiğinde Fransız kaydının U.S. REVEAL'den daha düşük kalibrasyonu vardı. U.S. REVEAL'in hem UK hem de İspanyol kayıtlarında iyi kalibrasyonu olduğu belirtildi. Halbuki Fransız kayıt denklemi, bu popülasyonda ölüm riskini hafifçe olduğundan fazla tahmin ediyor gibi görünüyör. Bunun için bir açıklama, U.S. REVEAL'in aksine, Fransız kayıt denkleminin, PAH için oral terapilerin yaygın erken kullanımından kısmen önceki dönemde, 2002/2003 yıllarında katılan hastaların kohortunda hesaplanmamış olmasıdır. Yeni ya da önceden tanı konulmuş hastaların mortaliteye göreceli katkısı hakkındaki daha erken tartışmalar ve endişelerin sırasıyla, en aza indirildiği ve bu popülasyonların her birindeki bireysel risk profillerinin tüm katkıları tarafından gölgede bırakıldığı aynı zamanda belirgindir. Başka bir ifadeyle, yeni tanı konulmuş hasta yeni bir tanı alıyor olmasından değil, fakat daha çok, önceden tanı konulmuş hastalardan daha geniş risk faktör oranına sahip oldukları gerçeği nedeniyle "bağımsız olarak" ölüm riski altında değildir.^[7,21]

Gelecekteki yönelimler

Diğer PH grupları ve yeni giriş kriterlerine genişletme. PH sınırlamasının grup 2 (sol kalp hastalığına bağlı PH) ve grup 3'e (kronik akciğer hastalığına bağlı PH) ait olan hastalar klinik uygulamanın artan bir kısmını temsil ediyor ve demografik faktörler ve PH popülasyonundaki bu segmentin klinik seyerin hakkından orantısız olarak az bil vardır. Bu kayıt veritabanı metodolojisinin bu gruplar için kullanılabileceğini gösteriyor. Non-PAH içeren potansiyel kayıtlarının yapısı sorunludur. Herhangi bir kayıt analizler için ekstre edilebilen altgrupları (yani, interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ya da sol ventrikül EF'si korunmuş kalp yetersizliği ile ilişkili PH) tanımlayan PH'ın herhangi bir tipindeki hastaları kapsayabilir. Bu modelin bir avantajı, tüm hastaların aynı yerden alınması ve kayıt kalıpları, yer ve takip farklılıkları için en az ayarla kohortlar arasında direkt karşılaştırmaya izin vermesidir. Çoğu hastanın tüm grupların karakterizasyonu için yeterli kohort boyutu sağlamak için kayıtlı olması gerekmesi ve tek vaka rapor formu (CRF) tüm hasta kohortları için uygun olmaması dezavantajları-

dır. ASPIRE (Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a Referral Centre Registry) kaydı, tek uzmanlı sevk merkezinde, PH hastalarının, kronik pulmoner pulmoner hastalık diğer eşlik eden hastalıklar gibi ilişkili hastalıkları olan PH'ın spesifik tanımlamalarına izin veren 5 PH grubu arasındaki spektrumu değerlendirmek için girişimde bulundu.^[48,49] Bununla birlikte, bu yaklaşım sevk merkezinde görülen hastaların sadece altgrubunu açıklıyor ve toplumdaki hastaların özelliklerinden farklılık gösterebilir. Alternatif bir model, daha az beklenen bir maliyetle odaklı CRF'ler kullanarak, ilgilenen spesifik hastalık başlıkları etrafında ayrı kayıtlar geliştirmek olacaktır. Bu başarılı bir şekilde CTEPH için önerilmiştir.^[50]

İlgilenilen hastalık alanından bağımsız olarak, amacın, kesin tanımlanmış hastalık (seçenek 1) hakkında bilgi elde etmek ya da, başlangıcı ve doğal seyri (seçenek 2) bağlamında, kohezif bir şekilde belirtilmiş hastalığı neyin tanımlayacağını belirlemek için daha belirsiz olarak tasvir edilmiş hastalık popülasyonunu incelemek olup olmadığıyla ilgili sorunun ele alınması gerekir. Seçenek 1 hastalık kriterlerinin kesin olduğunda en uygun seçenektir, oysaki seçenek 2 hastalığın tanımının birçok sürekli parametreye bağlı olduğu durumlarda uygun olabilir. PH ikinci kategoriye uyuyor; Tanım dışında olan ve klasik hastalık tanımlarını karşılayan hastalar arasında hastalığı prezentasyonu seyri açısından gerçek homojensizlik olup olmadığını incelemek için bir kayıt (U.S. REVEAL) düzenlenmiştir.^[12] Bu yaklaşımın hastalığın anlamlı ayraçlarının neler olduğuyla ilgili bakış açısı sağlama potansiyeli vardır.

Risk altındaki popülasyon kohortları. Popülasyondaki tüm PH hastaları bir kayda alınmadıkça, önceden belirlenmiş bir popülasyonda hastalığın prevalansı ve insidansının tahmini mümkün değildir. Bir popülasyonda PH gelişme şansını anlamak risk altındaki popülasyon PH'ın ortaya çıkışını tespit etmek için sistematik olarak gözlemlenmesi gerekir. Bilinen BMPR2 mutasyonları, ≥ 2 aile üyesinde PH olan, sistemik sklerozu, siroz ve portal hipertansiyonu, geçmiş ya da mevcut metamfetamin kullanımı, 20-25 mmHg ortalama pulmoner arter hipertansiyonu ya da sadece egzersiz sırasında PH gözlemlenen hastaları içeren klinik açıdan faydalı bilgileri elde etmek için PH gelişme riski olan ilgili popülasyonun örnekleri sistematik veri toplamasını olası yapıyor.

Sonucun belirleyici olabilecek tüm faktörler tah-

min edilemeyeceği için, bilgiler geliştikçe, kayıtlar, gelecekteki ilerlemeleri araştırmak ve uyum sağlamak için dizayn edilmelidir. Bu, CRF'lerin zaman içinde kodlama değişkenlerindeki değişikliklere izin vermek için yeterince akıcı olmasını gerektirir, fakat, daha önemlisi, katılımcıların kan ve dokularının toplanması ve depolanmasını zorunlu kılar. Böylece, biyobelirteç ve genetik bağıntıların klinik fenotip ekspresyonu için hem şuanda hem de gelecekte incelenebilir.

Kayıtların/işbirliğinin küreselleşmesi. PH profili dünya genelinde değişmektedir ve çevreler, popülasyon demografikleri ve sağlık hizmetlerini sunma sistemleri arasındaki karşılaştırma PH'nın nasıl en iyi teşhis edilmesi ve farklı koşullar altında nasıl tedavi edilmesiyle ilgili hipotezlerin geliştirilmesine izin verebilir. Buna göre, dünya çapında kayıtları klinik verilerin sistematik edinimi istenen bir amacı temsil eder.^[51] Bu ortak noktaları ve farklılıkları tespit etmek PH tiplerine daha geniş bir bakış açısı sağlayacaktır ve PH'nın herhangi bir alt sınıflandırması ile hastaların sayısını artıracaktır.

Kayıtlar arasındaki ortak çabalar bu gözlemler hakkında hipotezler oluşturmak için yararlıdır ve çalışma tasarımı, hasta tespiti, giriş kriterleri ve izlemedeki farklılıklar nedeniyle bir ölçüde engellenmiştir. Daha düzgün tasarlanmış ve düzenlenmiş kayıt veri toplama ve analizi büyük olasılıkla daha tutarlı gözlemler ve sonuçlar verecektir.

Zihinlerdeki soru, PH kaydına küresel yaklaşmanın istenip istenmediği kadar çok değil, fakat nasıl elde edilebileceğidir. Çeşitli model kabul edilebilir: 1) Tek bir yönlendirme komitesi başkanlığında birleşik finansman kaynağı olan bir tek genel kayıt; 2) farklı finansman kaynakları ve ayrı yönlendirme komiteleri ile ulusal ya da bölgesel kayıtlar, fakat bir ortak (ya da örtüşen) CRF ve karşılaştırılabilir kayıt ilkelelerini kullanarak; ya da 3) Post hoc işbirliği sırasında, mümkün olduğu ölçüde farklılıklar için ayarlamaları kullanarak karşılaştırılabilen ayrı CRF'leri kullanan bağımsız olarak geliştirilmiş ve çalışan veritabanları. Bunlardan, model 2, işbirliği ve uygulanabilirlik arasındaki en iyi uzlaşma gibi görünüyor.

Kayıtlar PH anlayışımızı geliştirmek için son derece faydalıdır. Önemli sorular cevaplanmamış kalmaya devam etmektedir ve PH'la ilgili bilgilerimiz arttıkça ortaya çıkan yeni soruları ele alan daha çok kayıt verilerine ihtiyaç duyulacaktır. Öncü PPH NIH Kaydın-

dan beri, ulusal ve uluslararası kayıtlardan toplanan son bilgiler, modern tedavi dönemindeki PAH/PH fenotipi ve sonuçlarındaki çoğu değişiklikleri gerçek anlamda yakalamıştır. Bu yazıda yoğun tartışılan kayıtlar dışında, diğerleri sadece KTEPH,^[50] pediatrik PH^[52-54] ve PAH ilaç kayıtları^[55] üzerine daha fazla odaklanma ile birlikte, bu konunun diğer bölümlerinde, özel alt popülasyonları çalışıldı.

Dr. McGoon, çalışmalarda birincil araştırmacı olduğu için Medtronic ve Gilead'dan kurumsal bağış aldı; Actelion, Gilead (finansse konferanslar, konuşmacı büroları değil); için konuşma aktivitelerine katıldı; Actelion için danışmanlık yaptı; REVEAL Kayıt ve veri yargı komitelerinde başkanı oldu; Gilead ve GlaxoSmithKline Güvenlik İzleme Kurulu Verilerinde ve LLC Akciğer Danışma Kurulunda. Dr. Benza, Actelion, Bayer, Gilead, GeNO, Ikaria, ve United Therapeutics için sözleşmeli araştırması vardır; Bayer United Therapeutics için danışmanlık yaptı. Dr. Escribano-Subias, PH'la ilgili İspanyol kaydının Bayer Schering Pharma educational grant tarafından desteklendiğini bildirdi; Actelion, GlaxoSmithKline, United Therapeutics, Pfizer, Bayer ve Ferrer danışma kurulunda olduğu ve sponsorlu sempozyumlara katıldığı için ücret aldı ve aynı şirketlerden RKÇ yaptığı için kurumsal bağış. D. P. Miller farmasötik ve biyoteknoloji şirketlerinde araştırma fonu alan Icon Klinik Araştırma için çalışmıştır. Dr. Peacock, Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'ten toplantılarda (nonpromosyonel) konuşma için ücret; Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'ten konferanslara seyahat yardımı aldı; Actelion ve Bayer'den araştırma bağışları (sadece eğitim) aldı; Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer danışma kurulunda görev yaptı. Dr. Pepke-Zaba, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Bayer'den kongrelere seyahat giderlerinin geri ödemesini konuşmacı ücreti aldı; Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için danışma kurulunda görev yaptı; Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline ve Bayer için araştırma fonu ve eğitim aldı. Dr. Pulido, Actelion, Bayer ve Pfizer'dan danışman olarak görev yaptığı için ücret aldı; Actelion, Bayer, Gilead, Lilly, Pfizer ve United Therapeutics'ten araştırma bağışları (kurumsal) aldı; Actelion ve Bayer'den danışma kurulunda çalıştığı için ücre aldı ve Actelion, Bayer, ve Pfizer'dan ders ücretler aldı. Dr. Rosenkrantz, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer ve United

Therapeutics'ten danışmanlık için konuşmacı ücretleri ve/veya üst düzey yöneticilik aldı. Dr. Suissa, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Boehringer- Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis ve Pfizer için danışma toplantılarına katıldı ve konferans konuşmacısı olarak çalıştı. Dr. Humbert, Actelion, Aires, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics için bu şirketleri içeren çalışmalarda araştırmacı olduğu kadar danışman ve danışma kurulu üyesi olarak çalıştı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili açıklayacakları hiçbir ilişkilerinin olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No. HHS290200500351 TO3). 2nd edition. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.
- European Medicines Agency. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm. Accessed November 6, 2013.
- Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al. GRACE Principles: Recognizing High-Quality Observational Studies of Comparative Effectiveness. *Am J Manag Care* 2010;16:467–71.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167:492–9.
- Rubin DB. Multiple imputation after 18 years (with discussion). *J Am Stat Assoc* 1996;91:473–89.
- Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012;40:604–11.
- Miller DP, Gomberg-Maitland M, Humbert M. Survivor bias and risk assessment. *Eur Respir J* 2012;40:530–2.
- McGoon MD, Krichman A, Farber H, et al. Design of the REVEAL Registry for US Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008;83:923–31.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448–56.
- McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21:8–18.
- 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 of 16–18 mmHg: insights from REVEAL. *Chest* 2013;143:185–95.
- International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:200–8.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
- Levine M, Julian J. Registries that show efficacy: good, but not good enough. *J Clin Oncol* 2008;26:5316–9.
- Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417–9.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107: 216–23.
- 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;35:1079–87.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–9.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549–55.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
- Jing Z-C, Xu X-Q, Han Z-Y, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:373–9.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137:376–87.
- Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125:113–22.
- Benza RL, Miller DP, Frost A, Barst RJ, Krichman AM, McGoon MD. Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL Registry. *Transplantation* 2010;90:298–305.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–72.
- Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011;140:19–26.

29. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138: 1383–94.
30. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011;17:56–64.
31. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* 2011;139:128–37.
32. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–15.
33. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012;141:363–73.
34. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603.
35. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790–6.
36. Jiang X, Humbert M, Jing ZC. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and its prognosis in the modern management era in developed and developing countries. In: Humbert M, Souza R, Simonneau G, editors. *Pulmonary Vascular Disorders*. Prog Respir Res. Basel: Karger, 2012:85–93.
37. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Chest* 2011;140:301–9.
38. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1285–93.
39. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–80.
40. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354–62.
41. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Commun Health* 2004;58:635–41.
42. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, Miller LG, Cleary PD, Blumenthal D. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med* 2007;356:1742–50.
43. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension—the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127: 1836–43.
44. Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D, Shaw R, De Marco T. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:1165–70.
45. Cogswell R, McGlothlin D, Kobashigawa E, Shaw R, De Marco T. Performance of the REVEAL model in WHO Group 2 to 5 pulmonary hypertension: application beyond pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:293–8.
46. McGoon M, Benza R, Frost A, et al. External validation of the French predictive model to estimate PAH survival: a REVEAL analysis (abstr). *Eur Respir J* 2012;40:41S.
47. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, et al. External validation of the REVEAL risk score calculator for PAH survival: a French pulmonary hypertension network analysis (abstr). *Eur Respir J* 2012; 40:41S.
48. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J* 2012;39:945–55.
49. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2012;41: 292–301.
50. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.
51. Gomberg-Maitland M, Michelakis ED. A global pulmonary arterial hypertension registry: is it needed? Is it feasible? Pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137:95S–101S.
52. Beghetti M, Berger RMF, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.
53. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
54. Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–3.
55. Humbert M, Segal IES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:228–44.

Anahtar sözcükler: Veritabanları; epidemiyoloji; pulmoner hipertansiyon; kayıtlar.

Key words: Databases; epidemiology; pulmonary hypertension; registries.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

**Dr. Nick H. Kim,* Dr. Marion Delcroix,[†] Dr. David P. Jenkins,[‡] Dr. Richard Channick,[§]
Dr. Philippe Dartevelle,^{||} Dr. Pavel Jansa,[¶] Dr. Irene Lang,[#] Dr. Michael M. Madani,*
Dr. Hitoshi Ogino,** Dr. Vittorio Pengo,^{††} Dr. Eckhard Mayer^{‡‡}**

*Kaliforniya Üniversitesi, San Diego, La Jolla, Kaliforniya, ABD;

[†]Leuven Üniversite Hastanesi, Pnömoloji Departmanı, Leuven, Belçika;

[‡]Papworth Hastanesi, Kardiyotorasik Cerrahi, Cambridge, İngiltere;

[§]Massachusetts Genel Hastanesi, Pulmoner Yoğun Bakım, Boston, Massachusetts;

^{||}Kardiyotorasik Cerrahi, Paris-Sud Üniversitesi, Le Plessis Robinson, Fransa;

[¶]Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti;

[#]Viyana Tıp Üniversitesi, Kardiyoloji, Viyana Avusturya;

^{**}Tokyo Tıp Üniversitesi, Kardiyak Cerrahi, Tokyo, Japonya;

^{††}Padova Üniversitesi, Kardiyak, Torasik ve Vasküler Bilimler, Padova, İtalya;

^{‡‡}Kerckhoff-Klinik, Torasik Cerrahi, Bad Nauheim, Almanya

Özet– 2008'teki pulmoner hipertansiyonla ilgili son Dünya sempozyumundan beri, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda (KTEPH) çok sayıda ve heyecan verici gelişmelere şahit olduk. Ortaya çıkan klinik bilgiler ve teknolojiye gelişmeler, pulmoner hipertansiyonla ilgili diyagnostik yaklaşımlar üzerinde güçlenmiş ve güncellenmiş, KTEPH'nin zamanında teşhis edilmesi ve daha iyi tanınmasını neden olacağını umduğumuz kılavuzlar sağlamıştır. Pulmoner endarterektomi ile tedavi edilen ya da edilmeyen KTEPH hastalarının uzun dönem sonuçlarının yanı sıra tedavi uygulamalarıyla ilgili yeni bilgilerimiz vardır. Ayrıca seçilmiş KTEPH hastaları için tıbbi tedaviyle ilgili çoklu klinik çalışmalar, yakın zamanda yapılan önemli bir çalışma ve perkütan pulmoner anjiyoplastiyle ilgili olgu serilerinden elde edilen bilgilerle dayalı alternatif tedavi seçenekleri hakkında veriler elde edilmiştir. Son olarak, opere edilebilen KTEPH için tedavi tercihi olan pulmoner endarterektomiyle ilgili daha geniş uluslararası ölçekte deneyim elde ettik. Bu rapor, bizim KTEPH ile ilgili önemli gelişmeleri özetliyor ve vurguluyor olup, 2013'te Fransa'nın Nice kentinde düzenlenen Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda da sunuldu. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D92–9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Since the last World Symposium on Pulmonary Hypertension in 2008, we have witnessed numerous and exciting developments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Emerging clinical data and advances in technology have led to reinforcing and updated guidance on diagnostic approaches to pulmonary hypertension, guidelines that we hope will lead to better recognition and more timely diagnosis of CTEPH. We have new data on treatment practices across international boundaries as well as long-term outcomes for CTEPH patients treated with or without pulmonary endarterectomy. Furthermore, we have expanded data on alternative treatment options for select CTEPH patients, including data from multiple clinical trials of medical therapy, including 1 recent pivotal trial, and compelling case series of percutaneous pulmonary angioplasty. Lastly, we have garnered more experience, and on a larger international scale, with pulmonary endarterectomy, which is the treatment of choice for operable CTEPH. This report overviews and highlights these important interval developments as deliberated among our task force of CTEPH experts and presented at the 2013 World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice, France. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D92–9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 18.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nick H. Kim. University of California San Diego, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 9300 Campus Point Drive, MC 7381, La Jolla, California 92037. e-posta: h33kim@ucsd.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner hipertansiyonun (PH) potansiyel olarak tedavi edilebilir bir sebebidir. 2008’de Kaliforniya, Dana Point’te düzenlenen bir önceki sempozyum olan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, bu konu iki görev birimince ele alındı: 1) Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Girişimsel ve Cerrahi Yöntemler ve 2) Pulmoner arteriyel hipertansiyon dışı (Non-PAH) Pulmoner Hipertansiyonun teşhisi, değerlendirilmesi ve tedavisi.^[1,2] Şuanki güncel sempozyum için, hem tıbbi hem cerrahi uzmanlardan oluşan özel bir görev birimi, bu özel ve önemli PH nedeni üzerinde odaklanmak için oluşturuldu. Bu görev biriminin hedefleri önemli güncellemeleri sağlamak, en iyi uygulamaları güçlendirmek ve gelecek yönelimleri tartışmak ve teşvik etmektir. Bu hedefleri kolaylaştırmak için, bu panel günümüzde, KTEPH ile ilgili dört önemli konuyu önerdi ve inceledi.

KTEPH tanısı

Yıllar boyunca, PH değerlendirmesi için çok sayıda ve gelişen diyagnostik algoritmalar olmuştur. Bu algoritmalar kronik tromboembolik hastalıkların taranması için belirgin olarak radyonüklid ventilasyon/perfüzyon (VQ) taraması kullanımını önerdi.^[3-6] Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeyledeki gelişmelere rağmen, VQ taraması kronik tromboembolik hastalık için tercih edilen test olmaya devam etmektedir ve KTEPH teşhisinde ilk adım olarak görülmelidir (Şekil 1).

Kronik tromboembolik hastalık tespiti için bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyogram (BTPA) kullanımının sınırlamaları Tunariu ve ark. tarafından yayınlanan raporda vurgulandı.^[7] Kronik tromboembolik hastalık tespitinde VQ taramada >96%’dan fazla ve BTPA ile %51 değerinde duyarlılık oranı bildirdi.

VQ tarama eklenen nedenler için de tarama için tercih edilen testtir. BTPA ile karşılaştırıldığında, VQ taramada daha az radyasyona maruz kalınır, intravenöz kontrastla oluşan komplikasyonlardan korunulur ve insidental bulguların daha az saptanması nedeniyle potansiyel olarak maliyet düşüşü avantajı bulunmaktadır.^[8] Ayrıca, VQ tarama yorumlama için daha az ek eğitime gerek vardır. Diğer bir deyişle, VQ taramada tespit edilen perfüzyon defektleri diğer pulmoner emboli ya da kronik hastalıklarla aynı görünür.^[9] Bununla birlikte, BTPA ile kronik hastalığındaki defektler

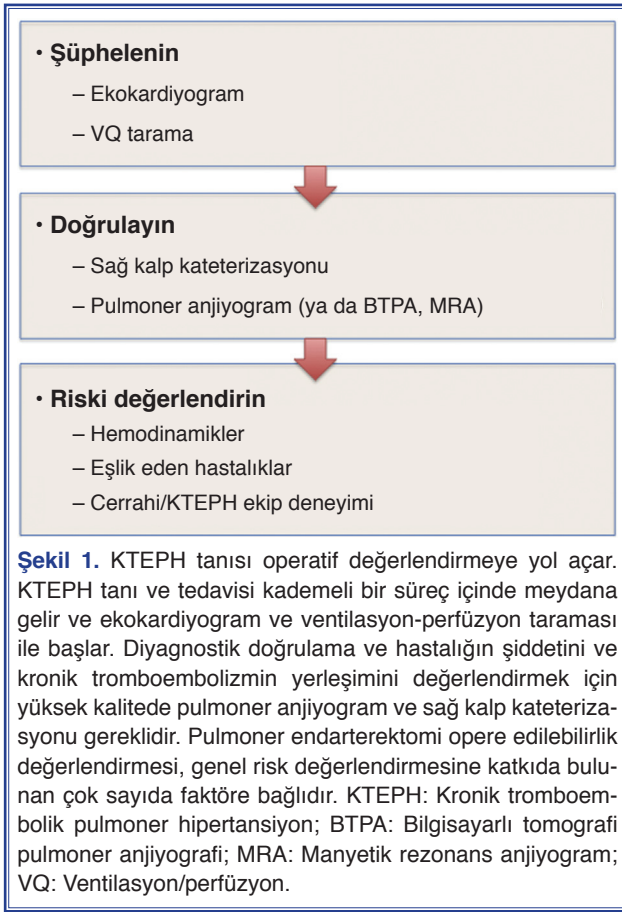
pulmoner emboliden daha farklı görünüme sahiptir, bundan dolayı ek eğitim ve bu tip farklılıkları tespit etmek için dikkat gerektirir.^[10] PH taramasında BTPA kullanımıyla ilgili başka bir sıkıntı kronik tromboembolik hastalığı taklit eden durumlardan gelen yanlış-pozitifliktir. Bu durumlara örnek olarak proksimali kaplayan trombüsün olduğu pulmoner arteriyel hipertansiyon ya da konjenital kalp defektleri bulunmaktadır.^[11] Pulmoner arter sarkomu da kronik trombüs şeklinde yanlış olarak algılanabilir. Bu yüzden, BTPA’ya aşırı güven yanlış-pozitif kronik tromboembolik hastalık teşhisine yol açabilir.

KTEPH tanısı ve taramasında BTPA’ya güvenle ilgili diğer bir önemli endişe de opere edilebilirliğin değerlendirilmesinin yapılması zorluğudur. BTPA, sıklıkla deneyimli pulmoner endarterektomi cerrahisi (segmental, lobar ya da ana pulmoner arterler) için ulaşılabilir olarak görünen kronik tromboembolik hastalığı tespit eder. Çok uç segmentte ya da subsegmental pulmoner arterlere (inoperabl olması daha muhtemel yerler) sınırlı hastalık BTPA ile taranırse atlanabilir. Aslında, en son kullanılan 320-kesitli BT teknolojisi ile bile, segmental damarlardaki kronik hastalığı tespit duyarlılığı, ana ya da lobar dallarda bulunan hastalığa göre daha düşük olarak bildirilmiştir (%86’ya %97).^[13] Buna göre, deneyimli ya da yüksek hacimli endarterektomi merkezleri için, BTPA ile teşhis edilen KTEPH tesnik olarak opere olabilir kabul edilecektir. Ayrıca, tarama için sadece BTPA’ya güven, tıbbi çalışma için düşünülmesi gereken ya da uygun klinik incelemeye katılabilecek potansiyel olarak opere edilemeyen KTEPH hastalarını kaçırabilir.

PH taramasında VQ tarama testinden yeteri kadar yararlanılmaması PAH’ın potansiyel olarak yanlış tanılarına davetiye çıkarıyor. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Kalite Geliştirme Araştırma Girişimi kaydından bildirilen yakın zamanlı raporda, kayıttaki hastaların PAH tanısı alırken %43’üne hiç VQ taraması

Kısaltmalar:

ACP	Anterograd serebral perfüzyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
BTPA	Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram
DHCA	Derin hipotermik dolaşım aresti
ECMO	Esktrakorporiyel membran oksijenasyonu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAP	Pulmoner arter basıncı
PEA	Pulmoner arter endarterektomi
PH	Pulmoner hipertansiyon
PTPA	Pulmoner perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar
VQ	Ventilasyon/perfüzyon



ma testi yapılmadığını öğrendik.^[14] KTEPH tespitinde BTPA'nın düşük duyarlılığı düşünüldüğünde, PAH olarak kabul edilen bu hastaların bazılarının aslında KTEPH'i bulunmaktadır. Ayrıca bu raporda, VQ taraması bulunmayan hastaların kabaca üçte birlik bölümünde, VQ taraması raporunun güvenilir olmaması nedeniyle kayda alınmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle KTEPH taraması için BTPA'nın VQ taraması üzerine teknik ve yorumsal kısıtlılıklarının yanında, hekim eğitimi ve PH değerlendirmesi için en iyi uygulamanın vurgulanması için devam eden bir ihtiyaç vardır.

Bu sınırlamaları dikkate alınmadığında, BTPA'nın, geleneksel pulmoner anjiyografiye göre bazı faydaları vardır. Anormal bir VQ taramayla birlikte, diyagnostik algoritma bir sonraki adım olarak hastalığın doğrulanması için pulmoner anjiyografiyi öneriyor (Şekil 1). BT tarayıcıların iyileşmesiyle birlikte, daha yüksek çözünürlüklü görüntüler, vasküler duvar kalınlığı ve geleneksel anjiyografi ile değerlendirilmeyen çevre yapılar gibi ek deteylar sağlar.^[15,16] Ayrıca, BTPA ile direkt kateter girişi ihtiyacı, selektif anjiyografi uygu-

lama imkan ve tecrübesine gerek duymaz. Bu nedenlerle, yüksek kalitede BTPA, özellikle, kronik tromboembolik hastalık konusunda uzman merkezlerde, KTEPH değerlendirmesinde pulmoner anjiyografiye alternatif olabilir. BT'nin bronkiyal arter kollateralleri ve mozaik perfüzyon paterni gibi kronik tromboembolik hastalığı düşündürülen ilişkili bulguları açığa çıkarma avantajı vardır. BT aynı zamanda altta yatan mediastinal hastalık ya da kronik tromboembolik hastalığı taklit eden diğer durumların taraması için hizmet edebilir.^[17] Son olarak, dual-enerjili BT ve akciğer perfüzyon MRG gibi umut vaadedici yöntemler ile birlikte pulmoner vasküler görüntülemeye yenilik ve büyüme potansiyeli görünmektedir.^[18,19]

BT ve MRG taramalarındaki bu gelişmelere rağmen, kateter tabanlı selektif pulmoner anjiyografi (özellikle damar kontrastını iyileştirmek için dijital subtraksiyon anjiyografi) kronik tromboembolik hastalık teşhis ve doğrulanmasında altın standart olarak kalmaktadır ve KTEPH'de, diğer yöntemler karşılaştırıldığında referans tekniktir.^[20,21] Kateter tabanlı pulmoner anjiyogramon büyük bir avantajı da sağ kalp kateterizasyonu kullanarak hemodinamik parametrelerin değerlendirmesi ve görüntüleri birleştirebilmesidir. Kontrast maruziyetini azaltırken en uygun görüntü kalitesini elde etmek için kardiyak debi ölçümü kullanılarak kontrast miktarı ayarlanabilir. Subplevral perfüzyon skoru (yani, pulmoner anjiyografik "budama"nın kalitatif ölçümü) gibi anjiyografik görünüm ve dağılım postoperatif sonuçla ilişkilidir.^[22] Hastalığın radyolojik yükünün hemodinamik verilerle karşılaştırılması PEA öncesi cerrahi riskin yanı sıra opere edilebilirliği belirlemede kritik bir egzersizdir.^[23] Tüm bunlarla beraber nihayi genel opere edilebilirliği değerlendirmede, eşlik eden hastalıklar gibi hasta faktörleri, PEA cerrahi ve destekleyici KTEPH takımının tecrübe seviyesi gibi etmenlerin dahil edilmesi gerekmektedir.

Böylece KTEPH tanı konusundaki öneriler aşağıdaki gibidir:

- PH'li hastalarda VQ tarama kronik tromboembolik hastalıkta tercih edilen ve önerilen tarama testidir. Tarama için BTPA kullanılması distal hastalığı olan hastaların yanlış PAH tanısı almasına ve KTEPH'nin tanısının atlanmasına neden olabilir.
- Pulmoner anjiyografi (dijital subtraksiyon anjiyografi) tromboembolik hastalığın operasyon

açısından değerlendirilmesi ve tanısının doğrulanması için altın standart olarak kalmaya devam etmektedir.

- Yüksek kalitede multidetektör BTPA, KTEPH konusunda uzman merkezlerde pulmoner anjiyografiye uygun alternatif olabilir.

Cerrahi tedavide güncellemeler

Son 5 yılda standart PEA cerrahi tekniği değişmedi. Prensipleri San Diego'daki grup tarafından oluşturulmuştur.^[24] Kardiyopulmoner baypas ve her iki akciğere yaklaşım için mediyan sternotomi gereklidir ve 20 santigrad dereceye soğutma ile dolaşımın durması sağlanır. Subsegmental dallara diseksiyonla birlikte tam bir endarterektomi yapılabilmesi için açık bir operasyon alanı sağlamaya yönelik derin hipotermik dolaşım durması (DHCA) gereklidir. Bu tekniğin güvenli ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır ve PEA cerrahisini uygulayan çoğu merkezde kullanılmaktadır. Aslında, San Diego'dan yayınlanan en son serilerde hastane içi mortalitenin son 500 ardışık hastada %2.2 olduğu bildirildi.^[25] Avrupa KTEPH kaydında, 17 cerrahi merkezde, bazı merkezlerin daha az deneyim ve düşük hacimli olmasına rağmen, hastane içi mortalite %4,7 idi.^[26] Bununla birlikte, Avrupa'dan, tam DHCA yapmadan PEA'nın mümkün olduğunu ve çoklu kısa DHCA epizodlarında oluşan diğer bir önerinin mümkün olduğunu belirten bir dizi bildirim vardır.^[27-31] Bunlar, teknik hakkındaki tartışmayı ve onların daha da geliştirilebileceğiyle ilgili soruyu teşvik etmek için hizmet etmektedir. DHCA azaltılabilir ya da hatta önlenebilir mi? DHCA ile birlikte gizli bilişsel hasar var mı ve biraz beyin perfüzyonu sağlama girişiminin herhangi bir faydası var mıdır? Daha temel olarak, İşlemin amacı pulmoner vasküler direnci azaltmaktır ve DHCA yapılmayan tüm hastalarda tam bir endarterektominin uygulanabilir olup olmadığı belli değildir.

The PEACOG (Circulatory Arrest Versus Cerebral Perfusion During Pulmonary Endarterectomy Surgery) çalışması bu sorulara cevap vermeye çalıştı.^[32] Bu prospektif kontrollü çalışmada, hastalar DHCA'lı PEA operasyonu ya da beyin kan akımının korunduğu antegrad serebral perfüzyon (ACP) yöntemleri olarak randomize edildi. Bilişsel fonksiyon çoklu testlerle, bağımsız kör bir gözlemci tarafından, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3. ay ve 1. yılda değerlendirildi. Bu çalışma, herhangi bir cerrahi girişimde ACP ve DHCA'nın di-

rekt karşılaştırıldığı ilk çalışma olup bunun yanında yetişkenlerdeki DHCA'yı içeren en geniş ve PEA sonrası bilişsel fonksiyonu en eksiksiz değerlendiren çalışmaydı. Yetmiş dört hasta tedavi grubuna randomize edildi ve hastanede sadece 1 ölüm oldu (%1,4) ve 1 yıllık sağkalım %96 olarak saptandı. Kognitif fonksiyon ile ilgili beklenmedik bulgular saptandı. 3. ayda ve 1. yılda, gruplar arasında fark yoktu ve daha önemli olarak, aslında ana parametreler için ortalama skor cerrahi sonrası iyileşti. Bu bulgu muhtemelen iyileşmiş kardiyak debinin bir sonucudur. Protokol başına veya intention to treat bazında analiz edildiğinde sonuçlar değişmedi. Önemli olarak, PEA'yı tamamlamak için tam dolaşım aresti olmaksızın operasyon alanındaki görüş tehlikeye girdiği için 9 hasta ACP grubundan DHCA grubuna geçmek zorunda kaldı. Bu nedenle, hastalar ve refere eden doktorlar, şuanda yapılan PEA işleminin güvenli ve uzun kardiyopulmoner dolaşım by-pass zamanına ve DHCA'ya rağmen bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmadığı konusunda ikna edilebilir. Cerrahlar, standart DHCA işleminin tam endarterektomiye izin veren en iyi teknik olduğu konusunda emin olabilirler ve bu önerilen prosedür olarak kalmaya devam etmektedir. Herhangi bir başka modifikasyonun, tercihen randomize kontrollü ortamda, standart yöntemle direkt karşılaştırılması gereklidir.

Sonuçlardaki iyileşmelere rağmen, cerrahi sonrası ölümlerin çoğunu oluşturan spesifik komplikasyonlar vardır: rezidüel PH ve reperfüzyon akciğer hasarı. Genellikle bu ikisi kombine halde bulunurlar ve ciddi olduğunda, geleneksel tedavinin etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Son birkaç yıldır ECMO destek teknolojisi geliştiğinden, PEA hastaları için kullanılmaktadır. Hemodinamik kararsızlık varsa venoarteryel ECMO gereklidir ve mantığı patofizyolojisi için eşsiz şekilde uygundur. Kalbin kanülasyonu ile santral olarak ya da femoral damarların kanülasyonu ile perifeik olarak kullanılabilir. Kan sağ kalpten akciğerler yönlendirilir, pulmoner arter basıncında düşüş sağlanır, sağ ventrikül yükü azalır; aynı zamanda, ECMO devresi kardiyak debi ve gaz değişimi sağlar. Yalnız reperfüzyon hasarı için, veno-venöz ECMO desteği yeterlidir. Potansiyel desteğin zaman dilimi içinde iyileşme ortaya çıkabildiğinde, ECMO kullanımı için önemli prensip tamamlanmış olur. Bugüne kadar, PEA sonrası ECMO ile ilgili üç yayın bildirilmiştir. Bunlardan bazıları ECMO'yu, ciddi reperfüzyon akciğer hasarı ve PEA'dan sonra iyi hemodinamik sonuçları olan hastalar için rezerve etmiştir.^[33] Diğer gruplar

ECMO'yu sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda hemodinamik destek olarak kullanmışlardır.^[34,35] Ortalama destek süresi çoğu seride 5 gün ve bildirilen sağkalım oranı %57 kadardır çıkmaktadır.^[35] Son iki yılda, ECMO kullanımıyla ilgili 4 tane ek olgu sunumu bulunmaktadır.^[36-39] Bu serilerde anlatılan hastaların çoğunun ECMO olmadığına öldüğü tahmin edilmektedir ve bu yüzden PEA merkezlerinde, PEA sonrası en ciddi komplikasyonlar için standart bakım olarak ECMO yeteneğinin kazanımı önerilmektedir.

KTEPH için birincil tedavi seçeneği cerrahi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, 2001 yılında perkütan pulmoner anjiyoplasti hakkındaki orijinal yayından beri, Japonya'dan 3 rapor çıkana kadar, 2012'ye kadar hiçbir vaka raporu bildirilmedi.^[40-43] Toplamda, şu ana dek 127 olgu üzerinden veri yayımlanmıştır. Bazı raporların bazılarında prosedür cerrahi düşünülmemeyen adaylar için ayrılırken diğerlerinde herhangi bir cerrahi fikir belgelenmemiştir. Bazı raporlarda, "distal" hastalığı olan, bazı raporlarda ise operable hastalığı olup eşlik eden morbiditeler nedeniyle PEA engellenen hastalar için perkütan pulmoner anjiyoplasti yapıldığı bildirilmiştir. Yayınlardaki görüntülerin bazıları açılan damarların tartışmalı bir şekilde PEA ile cerrahi olarak tedavi edilebilir boyutta olduğunu göstermiştir. Çalışılan hastalarda kadın cinsiyet belirgindi (>%78), oysaki, KTEPH'de tipik olarak cinsiyet eğilimi yoktur, bu yüzden bu durum seçim taraftarlılığını düşündürmektedir. Her seri için ortak nokta, faydalı sonuçlara ulaşmak için aynı hasta için çoklu anjiyoplasti işlemlerine ihtiyaç olduğu. Bildirilen hemodinamik sonuçlar etkileyici ve deneyimli merkezler tarafından PEA ile elde edilen büyüklükte hemodinamik iyileştirmeleri sunmaktadır. Ayrıca, 6 dakika yürüme mesafesinde ve Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfında iyileşme de gözlemlenmiştir.^[43]

Bununla birlikte, KTEPH tedavisi için bu teknik hakkında çok sayıda cevaplanmamış soru ve endişe vardır. İlk olarak, bu tedavi için, potansiyel olarak küratif bir tedavi olan PEA ile karşılaştırıldığında uygun hasta seçim sürecini ele almak gereklidir. Bu teknik de çoklu işlemler gerekmektedir ve bu durum aralarında en ciddi olanı damar rüptürü olmakla birlikte reperfüzyon akciğer hasarını içeren komplikasyon riskiyle birlikte. Ayrıca, işlem şu anda, PEA ile karşılaştırıldığında uzun dönem takip sonuçları açısından sınırlıdır. İşlemin dayanıklılığı ve restenoz riski sistematik

olarak değerlendirilmeli ve belirlenmelidir. Tüm bunlardan dolayı, bugüne kadarki kayıtlara dayanarak, KTEPH tedavisinde perkütan pulmoner anjiyoplastinin yeri belirsizliğini korumaktadır ve KTEPH için oturmuş bir tedavi olarak önerilmeden önce daha ileri değerlendirmeler gerekmektedir.

Böylece cerrahi tedavi ile ilgili güncellemeler ile ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- KTEPH tedavisinde DHCA'lı PEA standart ve önerilen operasyon tekniği olarak kalmaya devam etmektedir.
- Ciddi postendarterektomi komplikasyonları olan hastalarda ECMO destekleyici önlem olarak yararlı olabilir ve PEA merkezlerinde standart bir bakım olarak kullanılmalıdır.
- Perkütan pulmoner anjiyoplastinin rolü ileri değerlendirme gerektirir ve KTEPH tedavisi için PEA'nın yerini almamalıdır.
- Deneyimli PEA cerrahı ve KTEPH hekimlerinden oluşan KTEPH ekibi alternatif tedaviler düşünülmeden önce opere olabilirliği değerlendirmelidir. Toplum sağlayıcıları ve KTEPH merkezleri arasında yakın çalışma işbirliği gereklidir.

Tıbbi tedavinin rolü

KTEPH'da PAH hedefli tedavileri düşünmek için zorlayıcı nedenler vardır. KTEPH'daki distal arterlerin histopatolojik incelemesinde idiyopatik PAH'takine benzer vasküler değişikliklerin ortaya çıktığı görülmektedir.^[44] PAH'ta olduğu gibi, endotelin-1'in plazma düzeyleri hastalığın klinik ciddiyeti ve hemodinami ile yakından ilişkilidir.^[45,46] Ameliyat edilen hastaların önemli bir kısmında persistant PH olup; durumu inopere olan KTEPH hastaları da vardır.^[47] Geniş Avrupa KTEPH kaydında, hastaların %17'sinde, yoğun bakımda son ölçümde ortalama PAP>25 mmHg ile tanımlanan persistant PH'a bulunmaktaydı. Katılımcı merkezlere sevk edilen hastaların %37'si, anatomik olarak periferik hastalığa bağlı ulaşamaz, eşlik eden hastalıklar ve PH şiddeti ve morfolojik lezyonlar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle inopere olarak kabul edildi.

Seçilmiş KTEPH hastalarında PAH-hedefli tıbbi tedavinin rolü olabileceğiyle ilgili destekleyen kanıtlar vardır. Periferik hastalık nedeniyle inopere görülen ve PEA sonrası rezidü ya da persistant PH'ı olan hastaların etkili tedaviye ihtiyacı vardır. Çok sayıda

Tablo 1. KTEPH’da tıbbi tedavinin kısa dönem (3-6 ay) etkileri

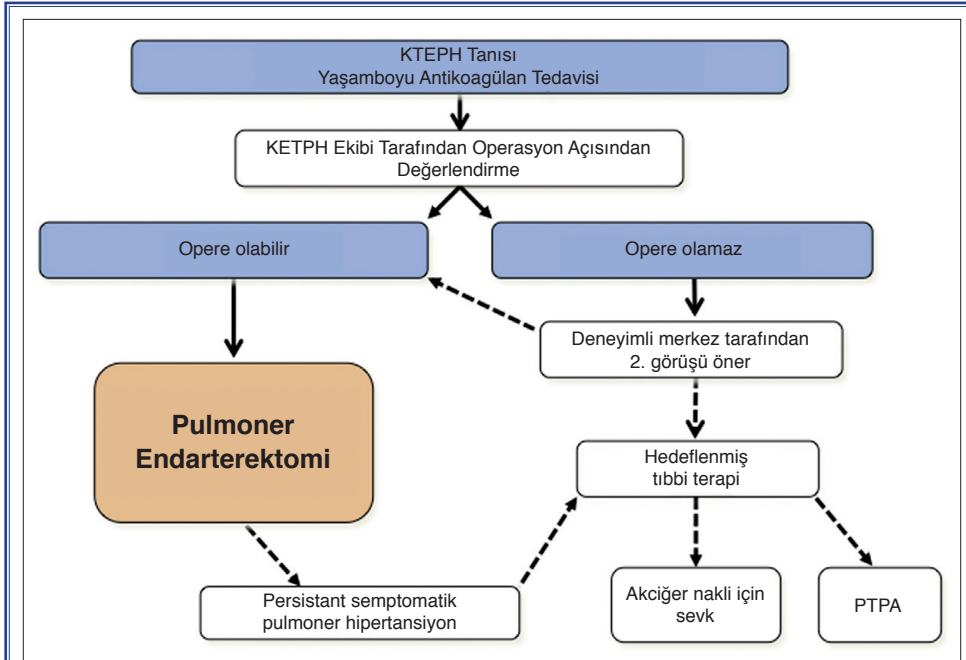
	İlk yazar (Ref. #), yıl	Çalışma dizaynı	Süre	n	NYHA	6MWD*	Etki	PVR	Etki
Epoprostenol (IV)	Cabrol ve ark., ^[48] 2007	–	3 ay	23	III–IV	280±112	66	(T) 29±7 [†]	-21%
Treprostinil (SC)	Skoro-Sajer ve ark., ^[49] 2007	–	6 ay	25	III–IV	260±111	59	924±347	-13%
Iloprost (inh)	Olschewski ve ark., ^[50] 2002	RKÇ	3 ay	57	III–IV	NA	NS	NA	NS
Sildenafil (PO)	Ghofrani ve ark., ^[51] 2003	–	6 ay	12	NA	312±30	54	1,935±228 [†]	-30%
Sildenafil (PO)	Reichenberger ve ark., ^[52] 2007	–	3 ay	104	II–IV	310±11	51	863±38	-12%
Sildenafil (PO)	Suntharalingam ve ark., ^[53] 2008	RKÇ	3 ay	19	II–III	339±58	18 (NS)	734±363	-27%
Bosentan (PO)	Hoeper ve ark., ^[54] 2005	–	3 ay	19	II–IV	340±102	73	914±329	-33%
Bosentan (PO)	Hughes ve ark., ^[55] 2005	–	3 ay	20	II–IV	262±106	45	(T) 1,165±392	-21%
Bosentan (PO)	Bonderman ve ark., ^[56] 2005	–	6 ay	16	II–IV	299±131	92	712±213	NA
Bosentan (PO)	Seyfarth ve ark., ^[57] 2007	–	6ay	12	III	319±85	72	1,008±428	NA
Bosentan (PO)	Jais ve ark., ^[58] 2008	RKÇ	4 ay	157	II–IV	342±84	2 (NS)	783 (703-861)	-24%
Riociguat (PO)	Ghofrani ve ark., ^[59] 2010	–	3 ay	41	II–III	390 (330-441)	55	691 (533-844)	-29%
Riociguat (PO)	Ghofrani ve ark., ^[60] 2013	RKÇ	4 ay	261	II–IV	347±80	46	787±422	-31%

*Ortalama±SD ya da metre olarak ortanca (çeyreklerarası aralık). Pulmoner vasküler direnç (PVR) dyn.s/cm⁵ in [†]Woods birim, dyn.s/cm⁵/m². Bu tablo, çalışma tasarımı altında belirtilmiş dört randomize kontrollü çalışmayı içeren, seçilmiş KTEPH hastaları için tıbbi tedavi etkilerinin yayınlanmış raporlarını özetliyor. CTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; inh: İnhal; IV: İntravenöz; NYHA: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıf; 6MWD: 6 dakika yürüme mesafesi; NA: Uygulanamaz; PO: Ağız yoluyla; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; SC: Subkütan; T: Total pulmoner direnç (ortalama±SD ya da ortanca).

açık etiketli ve 3 ila 6 ay süreli birkaç randomize kontrollü çalışma tıbbi tedaviyle ilgili değişen derecelerde etkinlik bildirmiştir (Tablo 1).^[48–60] Tedavi seçeneğinin bilincinde olarak ve tek potansiyel kür olarak PEA’nın olduğunu bilerek, iki en geniş randomize kontrollü çalışma, bugüne kadar, opere edilebilirlik karar sürecini içeren KTEPH için ayrıldı. KTEPH’ta İlk geniş ölçekli RKÇ bosentanla yapılan BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) çalışmasıydı. Bu çalışmaya inopere KTEPH olan 157 hasta alındı ve hastaların %28’inde önceden PEA uygulanmıştı. Hastalar plasebo ya da bosentan alanlar olarak randomize edildi ve 16 hafta boyunca takip edildi. İki ortak birincil sonlanım noktasında karışık sonuçları gözlemlendi: tedavi etkisi +2 metre olacak şekilde 6 dakika yürüme mesafesi 2 grup arasında farklı değildi (güven aralığı %95:-22-27; p=0,5449), fakat tedavi ile PVR değerinde %-24 azalma saptandı (%95 güven aralığı:-32-16;p<0.0001).

Bugüne kadarki KTEPH’deki tıbbi tedavinin en son ve en geniş RKÇ’sı olan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışması Riociguat kullanımı ile klinik açıdan anlamlı birincil

sonlanım noktasına ulaşan ilk çalışma oldu.^[60] Riociguat günde üç defa alınan oral terapi olarak yeni çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü sınıfına aittir. %27 oranında önceden PEA yapılan hastayı içeren CHEST-1 çalışmasında, 261 inopere KTEPH’li olgu 2:1 oranında prospektif riociguat ya da plasebo kullanımına randomize edildi. Çalışma, sistemik vazodilatör etkisini dengelemek için temkinli bir ilaç titrasyon şemasını kullandı. 16 hafta sonuna, 6 dakika yürüme mesafesi birincil sonlanım noktasında, tedavi grubunda 46 m iyileşme gözlemlendi (%95 güven aralığı: 25-67;9 >0.001). Ayrıca, PVR bir dizi hiyerarşik ikincil sonlanım noktalarının ilkiydi ve tedavi ile PVR’de %-31 oranında düşüş görüldü (p<0.001). N-terminal propeptit ve Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf ek pozitif ikincil sonlanım noktalarıydı. Bununla birlikte, klinik kötüleşme zamanında anlamlı etki gözlemlenmedi. Altgrup analizde, PEA sonrası persistant PH’sı olan hastalarda tedavi etkileri daha az belirgindi. Çift kör döneminde ve açık-etiketli devam çalışma döneminde hemoptizi insidansında artış olsa bile güvenlik profili tatmin ediciydi. Riociguat PAH ve KTEPH tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır ve şuanda her iki endikasyon için Avrupa İlaç Ajansı tarafından yasal onay sürecini geçirmektedir.



Şekil 2. KTEPH: Tedavi algoritması. KTEPH tanısı konulduğunda, kontraendike olmadıkça, tüm hastalar hayat boyu antikoagülan tedavi almalıdır. Tüm KTEPH hastaları, opere ve pulmoner endarterektomi adayı olabilir mi, k operasyon açısından deneyimli bir KTEPH ekibi tarafından belirlenmesi, değerlendirilmeleri için sevk edilmeleri gerekir. Hasta opere olamaz olarak görülürse, deneyimli KTEPH ekibi tarafından ikinci bir görüşün dikkate alınmasını öneriyoruz. Bu öneri, opere edilebilirliğin tanımının sübjektif olduğu ve merkezlerin deneyimine bağlı olduğu bilincinde olmalı ve yakın zamanda tıbbi tedaviyle ilgili randomize kontrol çalışmalarında kullanılan operasyona karar verme sürecini yansıtmalıdır. Opere olamaz olarak görülen ya da PEA sonrası persistant semptomatik PH'lı olan hastalar için PH hedefli tıbbi tedavi ile tedavi önerilir. Akciğer transplantasyonu ya da perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti gibi diğer tedavi seçenekleri seçilmiş vakalarda kullanılabilir. PTPA: Perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti; diğer kısaltmalar Şekil 1'de bulunmaktadır.

Önceki kılavuzlarda olduğu gibi, KTEPH'de tıbbi tedavide PEA'nın yerine bir tedavi alternatifi olarak düşünülmemelidir. Tıbbi tedavi kanıtı, özellikle periferik hastalığı olan ve PEA uzmanları tarafından inopere olarak görülen ya da PEA sonrası tekrarlayan ya da rezidü PH'sı olan KTEPH'li hasta alt grubuna odaklanmıştır. Buna göre, KTEPH tedavi algoritmasındaki kritik adım, KTEPH ekibi tarafından opere olabilirlik değerlendirmesi olmaktadır (Şekil 2). Operasyon açısından değerlendirme karmaşık olmaya devam ettiği için, KTEPH vakasının inopere olduğu kararını sadece deneyimli bir KTEPH ekibinin vermesi gerektiğini savunuyoruz. Ayrıca, operasyona karar verme sürecinin sübjektif doğasının bilincinde olarak, mümkün olduğunda ve başlangıçta inopere görülen vakalarda, ikinci bir deneyimli KTEPH merkezi tarafından yeniden değerlendirilme yapılmasını öneriyoruz. Opere olabilen KTEPH vakalarında, tıbbi

tedavi PEA'da gecikmeyle ilişkilidir ve hiçbir fayda sağlamaz.^[61] Bundan dolayı, PAH hedefli tıbbi tedavi opere olabilen KTEPH vakalarında önerilmemektedir. Ayrıca, PEA ile kesin tedaviye kadarki gecikmenin potansiyel etkileri PAH hedefli tedavilerin kronik tromboembolik madde ya da cerrahi girişim üzerindeki riskleri yeteri kadar değerlendirilmedi.

Böylece tıbbi tedavinin rolüyle ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- Opere olabilirliği belirlenmesi KTEPH'de kritiktir ve sadece deneyimli KTEPH ekibi tarafından yapılmalıdır.
- İnopere KTEPH ve PEA sonrası rezidü hastalık için, tıbbi tedavi önerilir. Riociguat o endikasyonlar için pozitif birincil sonlanım noktaları gösteren ilk ilaçtır.

- Opere olabilen KTEPH vakaları gecikme olmada PEA için sevk edilmelidir. Tıbbi tedavi ile köprülemenin rolü yeterince çalışılmamıştır ve kontrollü inceleme için saklanmalıdır.

Tedavi sonucuyla ilgili hususlar

KTEPH için yapılan PEA'nın erken yıllarında, mantıklı alternatif tedaviler yoktu. Buna ilaveten PEA mortalite oranı modern çağda görülenden daha yüksekti. Buna göre, erken ya da geleneksel odaklanma, erken postoperatif hemodinamik iyileşme ve hastane içi mortaliteyle ilgiliydi.^[62] PH'ta küresel farkındalık ve klinik deneyimdeki artış nedeniyle KTEPH klinik deneyiminde ve biliminde paralel gelişmelere tanık olduk. CTEPH tanısı konulan hastaların artan talebine kısmen yetişmek için, yeni merkezler PEA cerrahisini uygulamaya başladı.^[63] Aynı zamanda, deneyimli ve oturmuş merkezler daha çok cerrahi girişim yapmakta, tecrübelerini arttırmakta ve operasyon sonrası sonuçlarını iyileştirmektedir.^[25] Bu büyüme ve eğilimin tanınması ve beklentisiyle birlikte, Kaliforniya Dana Point'teki dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, %7'den az hastane içi mortalite oranı hedefine ulaşma, PEA yapılan merkezler için uzlaşma önerisiydi.^[1] Bu noktada, Biz bu tedavi hedeflerinin yeniden gözden geçirilmesini ve ek tedavi hedefleri ve beklentilerinin desteklenmesini öneriyoruz.

Avrupa KTEPH kaydı, KTEPH alanında ileriye dönük olarak kılavuzluk edecek değerli bilgiler sağladı.^[26,47] Bu kayıt, bir Kanada merkezi ve 26 Avrupa merkezinden (17 PEA merkezini içeren) 679 KTEPH tanısı konulan insidental vakaları birleştirdi. KTEPH tedavisinde PEA'nın önemini güçlendirdi ve merkez deneyimine dayanan ve yıllık uygulanan PEA vakalarına göre ölçülen cerrahi sonuçları iyileştirdi. PEA sonrası sonuçlarla ilgili bilgiler önemli bir şekilde, tipik hastane içi mortalite ve yakalanan uzun dönem mortalitenin ötesine geçti. Üç yılda gözlemlenen sağkalımdaki farklılık opere olan KTEPH için %89 ve opere olmayan grupta %70 idi ($p<0.0001$).^[64] Benzer bir şekilde, PEA sonrası uygun sağkalım oranları Archibald ve arkadaşları tarafından bildirildi^[65] ve bu sonuçlar cerrahi değerlendirme ve KTEPH'lı tüm hastalar için tedavinin önemini yeniden vurgulamıştır.

Uzun dönem sağkalımın kritik önemi olmasına rağmen, ek konular olmadan yeterli olmayabilir. Biresyel KTEPH hastaları için, herhangi bir tedavinin etkinliği, yararın devamlılığını ve iyileşmiş yaşam

kalitesini göstermelidir. PEA yapılacak hastalar için PAH hedefli tedaviden, oksijen desteği ve akciğer transplantasyonundan kurtulma hastane içi ya da uzun dönem sağkalımın ötesinde tedavi başarısının önemli bir ölçütünü ifade ediyor. İnopere KTEPH vakaları için, hem hastalar hem de tedavi eden klinisyenler, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve sağkalımı uzatacak ve en az yan etkili ve en az tedavi riski olan etkili tedavi alternatifleri istemektedir. Bu sırada, toplam kanıt ve deneyim kesin olarak opere olabilen KTEPH hastalarında PEA'yı tedavi seçeneği olarak desteklemektedir. Buna göre, tüm KTEPH hastalarına, KTEPH ekibince operasyon açısından değerlendirme yapılmalı ve opere edilebilir ise PEA yapılmalıdır.

Böylece tedavi sonuç konularıyla ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- Opere olabilen KTEPH, PEA ile tedavi edilen hastalar, tıbbi tedavi ile tedavi edilen ve inopere kabul edilenlerden daha iyi uzun dönem sağkalım oranına sahiptir.
- Gelişen PEA merkezleri PEA sonrası erken hemodinamik iyileşmeler ve düşük (<%7) hastane içi mortalite oranlarına ulaşmak için çaba sarfetmelidir. Bununla birlikte, Başarılı PEA tanımının uzun vadeli sonuçları içermesi gerekir.
- KTEPH merkezleri KTEPH'nın anlaşılmasında ve tedavisinde belirsizlikleri giderilmesi ve yeterli uzun vadeli sonuçlarının değerlendirilmesinde mevcut ve gelecekteki ortak çalışmalara katılmaya teşvik edilmektedir.

Dr. Kim, Actelion ve Bayer'in yürütme kurullarındaki çalışmaları için danışmanlık ücretleri almış, Actelion, Aires, Gilead Sciences, Lung LLC ve United Therapeutics'den araştırma desteği verilmiştir. Dr. Delcroix'a Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics, araştırmacı, konuşmacı, danışman veya yürütme kurulu üyesi görevleri için ücret ödenmiş, Actelion, Glaxo-SmithKline ve Pfizer'den eğitime destek fonu ve araştırma fonları almıştır. Ayrıca, KU Leuven'de Pulmoner Hipertansiyon Actelion Kürsüsü (Actelion Chair for Pulmonary Hypertension) ve GlaxoSmithKline pulmoner vasküler patoloji araştırma ve eğitim kürsüsü başkanıdır. Dr. Jenkins, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer yürütme kurulu üyesi olup konferans verdiği ve/veya çalışmaları değerlendirdiği için ücret almıştır. Dr. Channick, Actelion Pharmaceuticals, Ba-

yer, United Therapeutics ve Gilead dahil olmak üzere pulmoner hipertansiyon tedavileriyle ilgilenen firmalardan araştırma fonları almış ve/veya onlara danışmanlık hizmeti vermiştir. Dr. Jansa, Actelion, Bayer, United Therapeutics, AOP Orphan Pharmaceuticals, Pfizer ve GlaxoSmithKline'da araştırmacı, danışman ve konuşmacı, yürütme kurulu üyeliği görevleri karşılığında ücret almıştır. Dr. Lang, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, AOP Orphan Pharmaceuticals ve United Therapeutics'den araştırmacı, danışman ve konuşmacı, yürütme kurulu üyeliği görevleri karşılığında ücret almıştır. Ayrıca kendisine Actelion'dan eğitim fonları, Actelion, AOP Orphan Pharmaceuticals, Bayer ve United Therapeutics'den araştırma fonları sağlanmıştır. Dr. Madani Bayer ve GlaxoSmithKline için danışmanlık yapmış, Bayer için konuşmacı olarak ücret almıştır. Dr. Pengo, Daiichi-Sankyo'nun danışma kurulunda olup Bayer AG ve Roche Diagnostics'den konferansları için ücret almıştır. Dr. Mayer, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve AOP Orphan Pharmaceuticals'dan konuşmacı, danışman, yürütme ve değerlendirme üyesi görevleri için ücret almıştır. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir dış bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

- Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S67-77.
- Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S85-96.
- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30: 2493-537.
- Jaff MR, McMurtry S, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2011;123:1788-830.
- Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. Can Respir J 2010;17:301-34.
- Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011;154:S54-60.
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680-4.
- Freeman JM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. J Nucl Med 2007;49:5-8.
- Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. J Nucl Med 2000;41:1043-8.
- Bergin CJ, Sirlin S, Hauschildt J, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. Radiology 1997;204:695-702.
- Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, Miner PD, Child JS. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2003;92:182-7.
- KauczorHU, SchwickertHC, Mayer E, KersjesW, MollR, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: CT and MRI findings. Cardiovasc Interv Radiol 1994;17:185-9.
- Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2013;143:1070-7.
- McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. Chest 2013;143:324-32.
- Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:577-83.
- Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. 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;22:607-16.
- Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. High probability perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1974-8.
- Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Sreaton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. AJR 2011;196:524-32.
- Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. Thorax 2013;68:677-8.
- Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with

- 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49–54.
21. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459–63.
22. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:929–34.
23. Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2010;31:741–58.
24. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
25. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.
26. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–10.
27. Hagl C, Khaladj N, Peters T, et al. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:776–81.
28. Mikus PM, Dell'Amore A, Pastore S, et al. Pulmonary endarterectomy: is there an alternative to profound hypothermia with cardiocirculatory arrest? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:563–5.
29. Macchiarini P, Kamiya H, Hagl C, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is deep hypothermia required? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:237–41.
30. Thomson B, Tsui SS, Dunning J, et al. Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of complete circulatory arrest: the UK experience in over 150 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:157–63.
31. Morsolini M, Nicolardi S, Milanese E, et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:100–7.
32. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–87.
33. 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;82:2139–46.
34. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82:630–6.
35. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–7.
36. Mydin M, Berman M, Klein A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–3.
37. Faggian G, Onorati F, Chiominto B, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to and support for pulmonary thromboendarterectomy in misdiagnosed chronic thromboembolic hypertension. *Artif Organs* 2011;35:956–60.
38. Hou X, Xing J, Hao X, Li H, Gan H. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for two patients after pulmonary thromboendarterectomy. *Can J Anaesth* 2012;59:622–3.
39. Kolnikova I, Kunstyr J, Lindner J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation used in a massive lung bleeding following pulmonary endarterectomy. *Prague Med Rep* 2012;113:299–302.
40. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–3.
41. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;76:485–8.
42. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–62.
43. 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;5:748–55.
44. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685–92.
45. Langer F, Bauer M, Tscholl D, et al. Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1342–7.
46. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006;70:1058–63.
47. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.
48. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–62.

49. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007;5:483–9.
50. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
51. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139–41.
52. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007;30:922–7.
53. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229–36.
54. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363–7.
55. Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.
56. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599–603.
57. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007;74:287–92.
58. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–34.
59. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792–9.
60. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
61. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248–54.
62. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–72.
63. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova II, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1763–8.
64. Simonneau G, Delcroix M, Lang I, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus nonoperated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5365.
65. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:523–8.

Anahtar sözcükler: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; pulmoner endarterektomi; ventilasyon/perfüzyon taraması; pulmoner anjiyogram.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; pulmonary endarterectomy; ventilation/perfusion scan; pulmonary angiogram.

Pulmoner hipertansiyon patoloji ve patobiyojisi ile ilişkili konular

Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension

**Dr. Rubin M. Tuder,[#] Dr. Stephen L. Archer,^{*} Dr. Peter Dorfmueller,[†] Dr. Serpil C. Erzurum,[‡]
Dr. Christophe Guignabert,[§] Dr. Evangelos Michelakis,^{||} Dr. Marlene Rabinovitch,[¶]
Dr. Ralph Schermuly,^{**} Dr. Kurt R. Stenmark,^{††} Dr. Nicholas W. Morrell^{‡‡}**

[#]Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bölümü, Translasyonel Akciğer Araştırma Programı, Aurora, Kolorado, ABD;

^{*}Queen's Üniversitesi, Tıp Bölümü, Kingston, Ontario, Kanada;

[†]Paris-Sud Üniversitesi, Marie Lannelongue Hastanesi, Patoloji Bölümü, Le Plessis-Robinson, Fransa;

[‡]Lerner Araştırma Enstitüsü ve Solunum Enstitüsü, Cleveland Kliniği, Cleveland, Ohio, ABD;

[§]INSERM UMR 999, LabEx LERMIT, Paris-Sud Tıp Fakültesi ve Marie Lannelongue Hastanesi, Kremlin-Bicêtre, Fransa;

^{||}Alberta Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edmonton, Alberta, Kanada;

[¶]Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Enstitüsü ve Çocuk Hastalıkları Bölümü,

Vera Moulton Wall Pulmoner Damar Hastalıkları Merkezi, Tanford, Kaliforniya, ABD;

^{**}Giessen Üniversitesi ve Marburg Akciğer Merkezi, Kardiyopulmoner Sistemi (Excellence Cluster) Alman Akciğer Merkezi, Giessen, Almanya;

^{††}Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Kardiyovasküler Pulmoner Laboratuvarı, Aurora, Kolorado, ABD;

^{‡‡}Cambridge Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Bölümü, Cambridge, İngiltere

Özet– Pulmoner hipertansiyon (PH) patobiyojisi ile ilgili bilgiler hızla artmaya devam etmektedir. Ancak, hastalığın farklı formlarında alta yatan pulmoner arter ve venlerdeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasında temel boşluklar varlığını sürdürmektedir. PH primer olarak arterleri etkiliyor olsa da önemli bir varlık olarak venöz hastalık artan şekilde tespit edilmektedir. Dahası, PH'da prognoz, pulmoner arter basınçlarından ziyade büyük ölçüde sağ ventrikül durumu ile belirlenmektedir. PH'da vazospazm rol oynasa da PH'nun tıkalı bir akciğer panvaskülopatisi olduğu artan şekilde açıklık kazanmıştır. Bozulmuş metabolizma ve mitokondriyal yapı, inflamasyon ve büyüme faktörlerinin disregülasyonu proliferatif, apoptozose dirençli bir duruma yol açmaktadır. Bu bozukluklar edinilmiş, kemik morfogenetik protein reseptör-2 veya aktivin benzeri kinaz-1 mutasyonlarının sonucu olarak genetik ya da epigenetik kalıtımla (süperoksid dismutaz-2 gibi genlerde epigenetik susuma sonucu) olabilir. PH'da patobiyojinin nasıl bazı hastalarda ciddi bazılarında ise hafif hastalık seyrine yol açtığına daha iyi anlaşılması için artan bir gereklilik mevcuttur. Sağ ventrikül miyositlerinde ve pulmoner vasküler hücrelerdeki edinilmiş mitokondriyal metabolizma bozukluklarının olası rolünün tespiti yeni terapötik yaklaşımların, tanısal yöntemlerin ve biyobelirteçlerin önünü açmaktadır. Son olarak, PH'nun başlangıcında ve devamında pulmoner inflamasyonun rolünün ayırımı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile karmaşık fakat yeni tanı ve tedavi yöntemlerine yol gösterici bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Yeni gelişen yaklaşımlar da aynı zamanda kemik iliği, dolaşımdaki progenitor hücreler ve mikroribonükleik asitler dahil PH patobiyojisi ile ilişkilidir. PH'nun genetik temeli ve hücresel ve patogenetik bağlantılar arasındaki ilişkiye devam eden ilgi hastalığın anlaşılmasını arttıracaktır. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D4–12) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Knowledge of the pathobiology of pulmonary hypertension (PH) continues to accelerate. However, fundamental gaps remain in our understanding of the underlying pathological changes in pulmonary arteries and veins in the different forms of this syndrome. Although PH primarily affects the arteries, venous disease is increasingly recognized as an important entity. Moreover, prognosis in PH is determined largely by the status of the right ventricle, rather than the levels of pulmonary artery pressures. It is increasingly clear that although vasospasm plays a role, PH is an obstructive lung panvasculopathy. Disordered metabolism and mitochondrial structure, inflammation, and dysregulation of growth factors lead to a proliferative, apoptosis-resistant state. These abnormalities may be acquired, genetically mediated as a result of mutations in bone morphogenetic protein receptor-2 or activin-like kinase-1, or epigenetically inherited (as a result of epigenetic silencing of genes such as superoxide dismutase-2). There is a pressing need to better understand how the pathobiology leads to severe disease in some patients versus mild PH in others. Recent recognition of a potential role of acquired abnormalities of mitochondrial metabolism in the right ventricular myocytes and pulmonary vascular cells suggests new therapeutic approaches, diagnostic modalities, and biomarkers. Finally, dissection of the role of pulmonary inflammation in the initiation and promotion of PH has revealed a complex yet fascinating interplay with pulmonary vascular remodeling, promising to lead to novel therapeutics and diagnostics. Emerging concepts are also relevant to the pathobiology of PH, including a role for bone marrow and circulating progenitor cells and microribonucleic acids. Continued interest in the interface of the genetic basis of PH and cellular and molecular pathogenetic links should further expand our understanding of the disease. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D4–12) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Rubin M. Tuder. University of Colorado School of Medicine, 12700 East 19th Avenue, Research Complex 2, Room 9001, Aurora, Colorado 80231. e-posta: rubin.tuder@ucdenver.edu

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) patobiyoloji özel alanı 2008 Kanada, Dana Point'teki son dünya toplantısından bu yana etkileyici bir büyüme sergilemiştir.^[1,2] Geçtiğimiz 110 yılda ortaya çıkan belirlenimin başarıları,^[3] yeni tanı ve tedavi hedeflerinin ortaya çıkması açısında umut verici olan metabolik yeniden programlama ve inflamasyonu da içeren çeşitli önemli paradigmalara oluşturulmasına yol açmıştır. Bu belirgin ilerlemeye karşılık, PH'da ana sorunlar pulmoner vasküler patolojisinin temel yönleri ile ilişkisini sürdürmektedir. Dünya Sempozyumu bağlamında, Patoloji ve Patobiyoloji Çalışma Grubu son dünya toplantısında ortaya çıkan bu özel alandaki sorulardan etkilenerek PH'da pulmoner venlerde patolojik değişiklikler üzerine odaklanmaya devam etme kararı almış.^[1] Bu, güncelliğe ve önemlerine göre 3 ek başlıkla tamamlanmıştır: hafif ve ciddi PH'nun moleküler belirleyicileri; pulmoner vasküler hastalıkta hücresel cevapta altta yatan metabolik yeniden programlama; ve PH tetikleyicisi veya düzenleyicisi olarak inflamasyonun rolüne güncel bakış. Dahası, hafif hastalıkta rol alan pek çok patogenetik sürecin ciddi PH'da da rol aldığı görülmekte, ancak moleküler sürecin hastalığın ilerlemesini ve hastalığın ciddiyetini nasıl belirlediği bilinmemektedir. Bu karmaşık ve temel sorulara cevap aramaya başlamak için, patoloji ve patogenetik mekanizmaların entegrasyonu bu konuya önümüzdeki yıllarda açıklık sağlayacaktır.

Grup üyeleri seçilmiş başlık için araştırmanın bilinen ve yeni gelişmekte olan tüm alanlarında her şeyi içeren bir tartışmaya müsaade etmediklerini eklemektedirler. Bunlar, diğerleri arasında, pulmoner vazoonstriksiyon ve yeniden şekillenmeye aracılık eden özel sinyal yollarını (epidermal büyüme faktörü,^[4] fibroblast büyüme faktörü,^[5] platelet-kaynaklı büyüme faktörü^[6,7] ve transforming büyüme faktörü- β ^[8,9] gibi) veya koruyucu (kemik morfogenetik proteinleri gibi) ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) patojenik^[10] veya koruyucu^[11] mikroribonükleik asitler ile ilgili bilgileri içermektedir. Ek olarak, araştırmanın pulmoner vasküler yeniden şekillenmede progenitor veya kök hücrelerin rolü^[12] gibi yeni gelişen alanla-

Kısaltmalar:

ALK	Aktinin reseptör benzeri kinaz
BMP2	Kemik morfogenetik protein tip II reseptörü
DH	Dendritik hücreler
ER	Endoplazmik retikulum
HIF	Hypoxia inducible factor
İPAH	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
SKY	Sol kalp yetersizliği
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	Pulmoner hipertansiyon

rına değinilmemiştir. Bu kısıtlılıklara rağmen, güncel insan çalışmalarında belirtildiği gibi kemik iliğinden köken alan dolaşımdaki hücrelerin potansiyel rolüne vurgu yapılmıştır^[13]

Pulmoner venöz sistem PAH'da önemli bir rol oynamakta mıdır ve PAH ve PVOH hastalığın aynı spektrumunun ne derece parçasıdır?

PH'nun farklı formlarının kimi zaman pulmoner arteriyel yeniden şekillenme kimi zaman venöz yeniden şekillenme bazen de her ikisi ile ortaya çıktığı aşikardır. Sol kalp disfonksiyonuna bağlı saf pulmoner venooklüzif hastalık ve PH'nun olduğu idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) daha baskın olarak venöz yeniden şekillenme ile karakterizedir. Tromboembolik PH, sarkoid PH ve intersitisyel akciğer hastalığı ve hipoksi nedenli PH dahil PH tüm formları hem arteriyel hem de venöz yeniden şekillenme öğeleri içerebilir. Ancak pulmoner ven yeniden şekillenmesinin morfometrik analizlerini içeren daha kıymetli bilgiler bu durumların çoğunda halen eksiktir.

Pulmoner venöz yeniden şekillenme patolojisi- ni çalışmadaki zorluk alveoler dokuda tanımlamada aracı kesin biyobelirteçlerin olmaması (pulmoner arteriyel yatak ile karşılaştırıldığında) ile birleşmektedir. Normal venler çift elastik laminanın olmayışı ve nispeten ince muskler tabaka ile tanınabilmekte; ancak, yeniden şekillenme olduğunda pulmoner venlerde pulmoner arterlerden ayırımı güçleştirecek şekilde "arteriyelleşme" gerçekleşmektedir. Tek ayırıcı özellik, sıklıkla biyopsilerde mevcut olmayan, interlobuler septalarda pulmoner venlerin varlığıdır. Daha fazla olarak, ephrin B4 gibi venlerin moleküler belirteçlerinin, insan ve (sıçan) akciğerinde tespiti sıklıkla güçtür. Venöz koaksiyal yapı tipik düz kas hücrelerinin subendotelial tabakasının etrafında yerleşmiş sfinkter-benzeri yapı oluşturan kardiyomiyosit tabakasını içermektedir. Hastalığın evrelerinde, kardiyak kas tabakası akciğere kadar uzanmaktadır ve bunun Grup 2PH'daki rolü araştırılmayı hak eder.

Venlerin histolojik olarak tespit edilmesindeki kısıtlılıklar nedeniyle pek çok çalışma eksplante edilmiş örneklerin seçilmiş alanlarında venlerin tanımlanmasına dayanmaktadır. PAH hastalarının skleroderma ilişkili PAH alt grubunda, pulmoner venooklüzif hastalık benzeri yeniden şekillenme arteriyel yeniden şekillenmeye baskın görünebilir. Venöz yeniden şe-

killenme, eğer varsa, azalmış 6-dakika yürüme testi, kanda düşük parsiyel oksijen basıncı ve azalmış difüzyon kapasitesi ile ilişkili kötü prognoza işaret eder.^[14] Ancak, yeni bir PAH patolojik çalışmasında, skleroderma ilişkili PAH dahil olmak üzere, venöz yeniden şekillenme ve arterlerde intima ve media kalınlığı arasında ilişki gösterilememiştir.^[15]

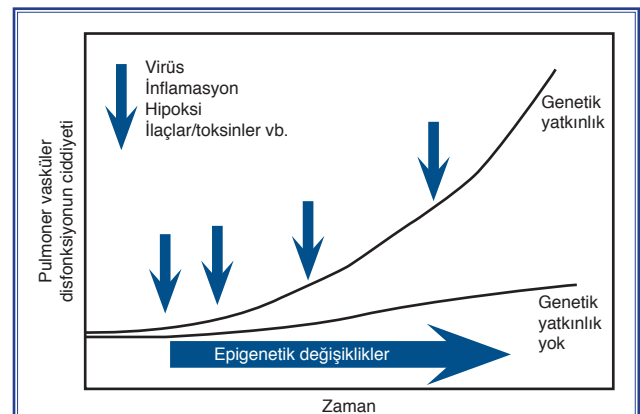
Güncel çalışmalar sol kalp yetersizliği (SKY) olan hastalarda pulmoner ven yeniden şekillenmesi paternine dikkat çekmektedir. SKY olan ve ventrikül destek cihazı yerleştirilmiş hastalardan elde edilen akciğer örnekleri artmış pulmoner venöz ve arteriyel media kalınlığı sergilemektedir. Ek olarak, destek cihazı ile iyileşme göstermiş ve tekrarlanan akciğer biyopsisi yapılan bazı hastalarda pulmoner venöz yeniden şekillenmede belirgin iyileşme görülmüştür.^[16] Bu sürecin moleküler öncüleri halen büyük ölçüde bilinmemektedir.

Pulmoner venlerin tanımlanmasında özgül moleküler belirteçlerin yokluğu sürmektedir. Sonuç olarak, PH değişik formlarında venöz patolojinin prevalansı bilinmezliğini sürdürmektedir. Bu, prostasiklinlerin ve artmış kapiller basınç varlığında nitrik oksitin biyoyararlanımını arttıran ajanların olası olumsuz etkilerine rağmen. Son olarak, hem SKY hem de prekapiller ağırlıklı PH formlarında pulmoner ven yeniden şekillenmesinde yer alan patogenetik yollar ve arteriyel yeniden şekillenme ile ilişkisi ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

Hafif ile ciddi PH karşılaştırmasında vasküler hücrelerde keskin yollar var mı?

PH, sağ kalp kateterizasyonunda pulmoner kapiller kama basıncının normal olması ile birlikte ortalama pulmoner arteriyel basıncın >25 mmHg olması olarak tanımlanmakla birlikte, klinik ve hemodinamik bulgular temelinde, aynı uyarının (ör: hipoksi) varlığına rağmen PH'nun hafiften ciddiye kadar değiştiği iyi bilinmektedir. Bu ciddiyet yelpazesi, evrelerin ciddiyetini ayırt ettirici keskin özellikler açısından çeşitli kritik patogenetik ve klinik soruların doğmasına neden olmaktadır. Artmış pulmoner basınçları, pulmoner vasküler rezistansta artmaya yol açan uzamış vazokonstriksiyon, aşırı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve in situ tromboza bağlı gelişmektedir. Ancak PH alevlenmesinden veya hızlanmasından sorumlu öğeler zayıf olarak tanımlanmıştır (Şekil 1). İlişkili öğeler genetik yatkınlık arka planında birden

çok olayın birikimini içermektedir. Bu faktörler, inflammatuar, prokoagülan, antiapoptotik ve otoimmün araçları, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerini, ve zaman içerisinde gelişen çevresel faktörler dahil vazokonstriktif ve yeniden şekillenmeye öncü süreçleri içerir (Şekil 2).^[17] İlerlemiş hastalıkta pulmoner arter yatağı vazodilatörlere yanıtsız görünse de, vazoreaktivite ve yeniden şekillenme olasılıkla hastalığın evrimi ile ilişkilidir.^[18] Pulmoner vasküler hastalığın ciddiyeti patobiyolojik süreçler topluluğunu içerse de veya pulmoner vasküler lümeninde daralma bulgusuyla patolojik olarak tanımlansa da halen açık değildir. Histopatolojik bulgular temelinde PH ciddiyetinin tanımını neyin “normal” olarak tanımlanacağı bilgisinin eksikliği ile daha da karmaşık hale gelmektedir. Şaşırtıcı şekilde, kullanılmayan verici “kontrol” akciğerlerin güncel analizleri, önemli ölçüde “patolojik” olarak tanımlanan özellikler olan neointimal formasyon, inflamasyon ve venöz değişiklikler mevcudiyetini açığa çıkarmıştır.^[15] Bu bozulmamış damarlardan (birincil olarak daha genç kontrollerde görülür) PH’u anımsatan vasküler değişikliklere kadar değişen spektrumda damarsal yapıların normal yaşlanmanın, inflamasyonun ve sol ventrikül serleşmesinin bir sonucu olarak görülebileceğini desteklemektedir. PH’nun hafif formlarının patolojisinin bir tanımı büyük oranda bulunmadığı için, “kontrol” grubunda gözlenen “hafif” PH hastalarındakine benzer fakat daha hafif patolojik özelliklerin ayırımını yapmak güç olmaktadır. Belki, daha iyi bir ciddiyet tanımı aynı zamanda pulmoner vasküler yatakta kesit alanında azalmanın boyutunu

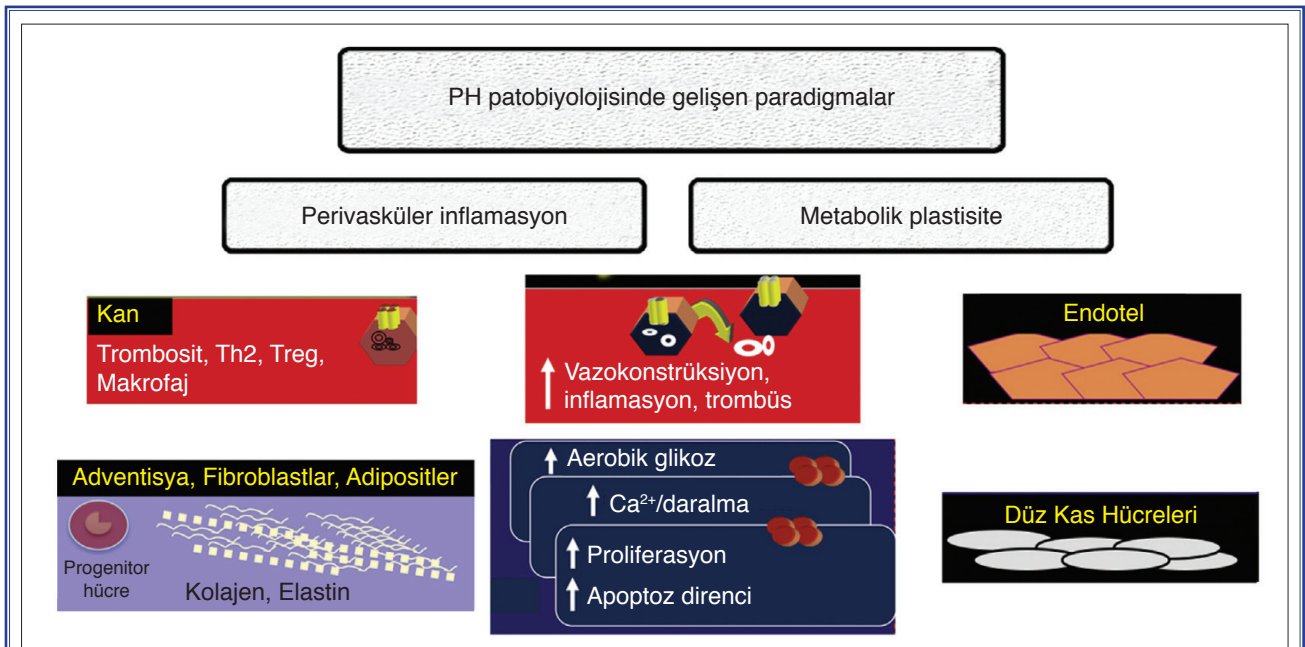


Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon progresyonunu etkilediği ileri sürülen multifaktöriyel öğeler. Uygun genetik alt yapıda, epigenetik ve patobiyolojik hasarın etkileşimi hastalığın ciddiyetini artırabilir, sıklıkla daha ileri yeniden şekillenme ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir.

da dahil etmelidir. Klinik pratikte, ciddiyet değerlendirilmesi sağ ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesini içermesine rağmen, bu özetle, ciddiyet tartışmasını pulmoner vasküler yeniden şekillenme boyutunda sınırlandırdık. Aşağıda, genetik faktörlerin olasılıkla pulmoner vasküler hastalığın ciddiyetinden sorumlu hücrel ve moleküler patogenetik süreçleri nasıl etkilediğini açıklamaya çalıştık (Şekil 1).

Kemik morfogenetik protein tip II reseptöründeki (BMPR2) veya aktivin reseptör benzeri kinaz-1'deki (ALK-1) mutasyonlar PAH'nun ciddiyetinin göstergesi olarak gelişmektedir. BMPR2'deki^[19] mutasyonlar 1 veya daha fazla akrabası etkilenmiş olan bireylerin (kalıtılan PAH) %70'den fazlasında ve idiopatik PAH hastalarının %11-40'ında bildirilmiştir.^[20,21] ALK1 geni,^[22] endoglin geni,^[23] SMAD9 geni,^[24] Kaveolin-1 geni^[25] ve daha yeni olarak KCNK3 geni^[26] gibi çeşitli başka genlerde mutasyonlar bulunmuştur. BMPR2 veya ALK-1 mutasyonu olan hastalar daha yüksek pulmoner vasküler rezistans sergilerler.^[27] Aynı zamanda, mutasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bu hastaların daha genç yaşlarda ve daha şiddetli hastalığı sergiledikleri ve öldükleri ve

vazodilatöre daha az akut cevap gösterdiklerine dair kanıtlar bulunmaktadır.^[28] Güncel kanıtlar, transplanstasyon sırasında BMPR2 mutasyonu olan hastalarda pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin derecesinin BMPR2 ilişkili olmayan hastalıkla karşılaştırıldığında daha fazla olduğunu desteklemektedir.^[4] Bu nedensel nadir sekans varyantlarına ek olarak, PAH'ın çeşitli dışa vurumları genetik düzenleyiciler ile açıklanabilir. Örnek olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim geni, KCNA5 geni, serotonin transporter geni ve serotonin 5-HT2B reseptör geni gibi çeşitli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin hastalığın penetransını veya ilerlemesini etkilediği bildirilmektedir. Ek olarak, idiopatik PAH'da pleksiform lezyonlarda endotelial hücre büyüme ve apoptozis genlerinin mikrosatellit instabilitesi^[29] somatik kromozom anormallikleri^[30] kadar tanımlanmıştır. Pek çok PH vakasında genetik tetikleyiciler bilinmemekte; dahası, deneysel PH örneklerinden izole edilen vasküler hücreler epigenetik bozuklukları destekler biçimde in vivo özelliklerini kültürde sergilemeye devam etmektedir. Bu gibi ilişkili faktörlere örnek olarak redoks yolağında değişikliğe neden olan ve bu nedenle hipoksi ile indüklenen



Şekil 2. PH araştırmasında gelişen paradigmlar. İntima ve media tabakasındaki pulmoner vasküler hücrelerin (endotel ve düz kas hücresi) ve perivasküler çevrede metabolik programlamaya etkileri olan çalışmalar. Perivasküler alan fibroblastlar ve inflamatuvar ve progenitor hücreler gibi göç eden dolaşım hücreleri tarafından işgal edilmiştir. Bu faktörlerin etkilediği merkezde pulmoner arter intima ve media tabakası yer alır. Metabolik plastisite PH parvaskülopatisine dahil olan tüm hücreleri içerir ve inflamasyon ve infiltre olan progenitor hücrelerce modifiye edilir (Bu kavramlar daha detaylı biçimde Archer ve ark.^[17] tarafından incelenmiştir) Ca: Kalsiyum; Th2: Yardımcı T lenfositler; Treg: Düzenleyici T hücreleri.

faktör (HIF)-1a aktivasyonuna ve PH'da görülen aerobik glikolize yol açan mitokondriyel süperoksit dismutaz-2'nin susması verilebilir.^[31,32] Ancak, PH'nun patogenezi ile ilişkilerini açığa çıkarmak için ek anahtar genlerin epigenetik kontrolüne özel olarak odaklanan yeni çalışmalar gerekmektedir. PAH'ın kalıtlılabilir formlarındaki nadir sekans varyantlarının majör etkilerinin ötesinde, yüksek rakımda çevresel hipoksiye maruz kalmış bireylerde veya yüksek pulmoner kan akımı veya pulmoner venöz hipertansiyon bağlamında aynı uyarana cevapta bireyler arası farklılıklar iyi tanımlanmıştır. Bu çeşitli dışavurum en çok pulmoner vasküler cevaba etkili bilinmeyen genetik düzenleyicilerin etkisindedir; hipoksiye cevapta bu varyasyonlar aynı zamanda farklı sıçan tiplerinde^[33] ve yüksek rakıma maruz kalmış büyükbaşlarda^[34] da görülmektedir. Seçkin çalışmalar bu cevabın kalıtıldığını göstermiştir,^[35] genetik temelin tanımlanması devam eden araştırmanın konusudur.^[36] PH'nun dışavurumundaki çeşitlilikler, aynı zamanda, farklı çevresel etkileycilere maruz kalmaya veya inflamasyon, otoimmünite, viral enfeksiyonlar ve hormonal araçlar dahil komorbiditelere bağlı olabilmektedir. İnflamasyona takip eden metinde özel başlık olarak değinilmiştir. Dahası, artan sayıda kanıt metabolik disfonksiyonun PH'a hassasiyet ve dışavurumda çeşitliliği etkilediğini desteklemektedir (Şekil 2). Genele rağmen, PH hayvan modellerinde insan hastalığındaki ciddi patoloji gösterilememektedir, bu deneysel modeller PH'nun farklı uyarılarla tetiklenebileceği ve pulmoner vasküler yapıda gözlenen yapısal değişikliklerin zarar verici uyarının yapısına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.^[37] Çeşitli çalışmalar, PH'da elastaz inhibitörleri,^[38] epidermal büyüme faktörü antagonistleri^[4] veya diyetset bakır eksikliği^[39] dahil farklı sinyal yollarının önemini altını çizmektedir. İnsan patolojisine uygun hayvan modellerinin olmayışı ciddi şekilde analiz edilmelidir. SU5416/hipoksi sıçan modelinde^[37,40] zaman içerisinde gelişen çoğu distal prekapiller arterlerdeki tıkaçıcı değişiklikler hastalarda görülen geniş pleksojenik lezyonları tam olarak yansıtmaz, ve aynı zamanda olası geri dönüşümü insan hastalığının büyük ölçüde geri dönüşümsüz doğasını tam olarak yansıtmamaktadır. Aslında, yeni çalışmalar fareden bulunan uzun telomeler havyan modellerinin insan hastalığını kopyalamasını sınırladığını göstermektedir. Çeşitli genetik, moleküler, biyokimyasal ve çevresel faktörler PH'nun dışavurum çeşitliliğini açıklayabilir ve hastalığın alevlenme ve

hızlanması ile ilişkili olabilir. Ciddi PAH, vasküler hasar ve bozulmuş tamirin ortaya çıktığı spektrumun uzak sonunu yansıtır görünmektedir (Şekil 1). Bir "biyoloji benzeri sistemler" yaklaşımı gerektiren ileri çalışmalar pulmoner vasküler hücrelerde hangi anahtar sinyal yollarının ciddi hastalığa yol açtığını ortaya çıkardığını göstermek için gerekmektedir. Bu hızlandırılmış patoloji ile ilişkili faktörler şunları etkileyebilir: 1) aşırı hücresel cevap; 2) inflamatuvar uyarının kronikliği; ve 3) değişen metabolik durumun ciddiyetini ve toplam DNA hasarını etkileyebilen genetik anormallikleri içermektedir.

Geleneksel neoplastik hastalık ile karşılaştırıldığında PAH'da hücre proliferasyonunda farklılıklar ve benzerlikler nelerdir?

PH'nun (özellikle PAH'da) neoplaziye benzer patobiyojisi konsepti^[41] orijinini İPAH pleksiform lezyonlarındaki endotelial hücrelerin konjenital kalp hastalığı olan hastaların akciğerlerindeki benzer lezyonlarla karşılaştırıldığında klonal olmasından alır^[42] PAH lezyonlarındaki ve akciğer endotelial hücre kültüründeki somatik instabilite ile eşleşir.^[29,30] PAH'da kontrolsüz hücre büyümesi konseptine benzer olarak, erken veri PAH ve İPAH'da pleksiform lezyonlarda ve pulmoner arterlerde^[43,44] HIF-1a up-regülasyonunun üzerinde durmaktadır. Bu bulgular büyük oranda apoptozise dirençli fenotipi destekleyen neoplastik süreçlerin bir özelliği olan organize olmamış hücre büyümesini merkezine almaktadır.^[45] Geçtiğimiz 8 yılda, PAH patogenezinde metabolik plastisite ve değişken hücre enerjetiklerinin önemi gösterilmiştir.^[46,47] Genomik instabilite ve mutasyonlar, immün kaçış, ve hücre büyüme tetikleyici inflamasyon ile metabolik yeniden programlama (Şekil 2), kanser patogenezinde öne çıkan özelliklerdir.^[48] Yeni çalışmalar kanser hücrelerinin bu yolları hücre büyümesi ve agresiflikleri için stromaya yönelmede sürükleyici olarak kullanmaktadır.^[49] PH modelinin^[46] sıçan düz kas hücrelerinde ve insan İPAH hücre kültüründe^[31] yapılan çalışmalardan elde edilen veriler pulmoner vasküler hücrelerin metabolik uyumunu desteklemektedir. Her iki deneysel düzende, hipertansif vasküler hücreler tercihen aerobik glikolizi (mitokondriyal metabolizma yerine) kullanmaktadırlar. Prolifere olan hücrelerce (kanseri hücreleri dahil) aerobik glikolizin tercih edilmesi pulmoner vasküler hücrelere seçici bir büyüme avantajı sağlamaktadır: glikoz ve glikolitik

aracılar hücre büyümesi için esansiyel olan azalmış nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve nükleotidlerin sağlanması amaçlı pentoz fosfat şantı için gerekli substratı sağlar.^[50] Aerobik glikozisin tercih edilmesi, çeşitli glikolitik genlerin up-regülasyonuna ve mitokondriyal solunum zincirindeki sitokrom oksidaz 4.2 alt ünitesinin artmış ekspresyonuna ve HIF-1a ekspresyonuna neden olmaktadır.^[51] İnsan PAH akciğerlerinde HIF-1a endotel hücrelerinde^[43] ve düz kas hücrelerinde^[46] eksprese ediliyor görülmektedir. HIF-1a stabilizasyonunun kaynağı bilinmemektedir ancak hipertansif hücrelerde değişen hücresel oksidatif/antioksidan dengesi ile ilişkili görünmektedir.^[46,52] Dahası, aynı zamanda, HIF-1a PAH'da pulmoner endotel hasarının ilerlemesine^[13] yol açan ve olasılıkla yeniden şekillenmiş hücre topluluğu ile ilişkili hematopoetik öncülerin mobilizasyonunda artıştan sorumlu tutulmaktadır.^[53-55] (Şekil 2). Metabolik adaptasyon ve kemik iliği öncülerinin mobilizasyonunda aldığı role ek olarak, HIF-1a aynı zamanda mitokondri dinamiklerinin düzenlenmesinde rol almaktadır. HIF-1a kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında mitokondri sayısının azalmasından ve İPAH hücrelerinin nitrik okside ulaşılabilirliğinde azalmadan sorumludur;^[43] ek olarak, bu değişiklikler aynı zamanda normal endotel hücre kültür ile karşılaştırıldığında İPAH endotel hücre proliferasyonunda artma ile ilişkilidir.^[56] HIF-1a bağımlı mitokondri plastisitesi aynı zamanda PH düz kas hücrelerinde de devam etmektedir. HIF-1a aktivitesinin kobalt veya desferrioksamin ile aktivasyonu insan PAH ve kemirgen PH düz kas hücrelerinde mitokondri bölünmesine (dinamin ilişkili protein-1 aktivasyonu aracılığı ile) yol açar; bu aktive siklin B1 tarafından dinamin ilişkili protein 1 tarafından gerçekleştirilir.^[57] Son olarak, PH düz kas hücre büyümesinde, hücre kültüründe dynamin ilişkili protein-1 inhibisyonunda ve in vivo kobalt uygulanması ya da hipoksi nedeniyle PH'da mitokondri bölünmesinin rolü kesinleşmiştir.^[57] Zıt olarak, mitokondri füzyonuna neden olan mitofusin-1 PH'da düz kas hücrelerinde mitokondri fenotipinde bulunur.^[58] PH hücrelerinin metabolik plastisitesi ve adaptasyonu hücresel stres kontrolü ve sitoplazmik bileşenlerde protein kaybı gibi daha geniş etkileşimlere sahiptir.^[59] Bu paradigmalara aynı doğrultuda, PH'da hem yeniden şekillenmeye hem de pulmoner arter basınçlarının yükselmesine katkıda bulunacak şekilde endoplazmik retikulumda (ER) değişen stres yanıtına yönelik kanıtlar vardır.^[60-61] Dahası, ER stresi Nogo-B ekspresyonunu arttıran stres ilişkili

kinaz aktive eden transkripsiyon faktörü-6 aktivasyonuna yol açabilir. Bu, ER ile mitokondri arasında anormal sinyal eşleşmelerinden (kalsiyum akışı ile) sorumludur.^[62] Bu olaylar, hücre proliferasyonunu ve PH'u destekleyen glikolizin artmasına neden olabilir. PH'da metabolik-ilişkili çalışmalar translasyonel faktörleri ortaya çıkarmaya başlamıştır. İPAH akciğerinde ve sağ ventrikülünde artmış 18-fluorodeoksiglukoz tutulumu ile metabolik işaretlenmede artış vardır,^[31,63] PH hayvan modellerinde de görülür.^[64,65] PH hücrelerince glikoliz tercihinin farmakolojik olarak hedeflenmesi, hayvanlarda PH'da pirüvat dehidrogenaz kinaz blokajını arttırarak mitokondriye pirüvat taşınmasının negatif düzenleyicisi olan küçük molekül dikloroasetat (NCT01083524) ile test edilmektedir.^[66]

Bizler PH patogeneğinde hücresel metabolizmanın rolünü, ve bu temel süreçlerin inflamasyon, yeniden şekillenme, tedaviye cevap vb. keşfetmenin başlangıcındayız. Çoğalan hücrelerde glikolizi destekleyen genetik düzenlemeler yeniden şekillenme sürecinin bir parçası olabilir. Ancak, insan PH'da tanımlanmış vasküler hücrelerin çoğu sakın, uzun ömürlü, ve olasılıkla apoptoza dirençlidir. Bu sakın hücreler olasılıkla proliferatif hücrelerden daha farklı metabolik gereksinimlere sahiptir. Bu metabolik heterojenitenin anlaşılması ve bunun yeniden şekillenme ve vazokonstriksiyonu nasıl etkilediğinin açıklığa kavuşturulması ileri gitmede en önemli adımlardandır. PAH'ın genetik temeli, inflamasyon ve hücresel metabolizmanın etkileşimi gelecek araştırmalarda anahtar alanlar olacaktır.

Farklı PAH tiplerinin başlatılmasında ve progresyonunda inflamasyonun rolü nedir?

İnflamasyon, uzun zamandır PH'da önemli bir patogenetik öge olarak tanımlanmaktadır.^[67] PAH'da inflamatuvar hücrelerin birikiminin önceki gözlemlerini geliştirecek şekilde, perivasküler inflamatuvar birikimin, büyük oranda lenfositlerin miktarı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve PAH'da hemodinamiklerle korelasyon gösterir.^[15] İnflamasyon, travmatik, enfeksiyöz, post-iskemik, toksik veya otoimmün hasara cevap olarak çözünebilir faktörler ve immüno-lojik özelleşmiş hücrelerce tetiklenen karmaşık etki-leşim serilerinden oluşur.^[68] Doku bazlı çalışmalarda, ve dolaşan inflamatuvar hücreler ve kimyasal araçları konu alan çalışmalarda bildirildiği şekilde pulmoner vasküler hastalıkta erken ve ısrarcı inflamasyon mevcuttur. PAH'da interlökin 1-a gibi dolaşan inflamatuvar

sitokinlerin yüksek seviyelerinin varlığı iyi tanımlanmıştır.^[69] Daha yakın tarihte, PAH'da geniş bir aralıkta sitokinlerin yükseldiği ve sağ kalım ile korelasyon sergilediği gösterilmiştir.^[70] Doku düzeyinde, inflamasyonun geleneksel hücresel bileşenleri hipertansif pulmoner dolaşımda tanımlanmıştır.^[71,72] Daha özgün olarak, hücresel inflamasyon perivasküler makrofajların (CD68+), makrofaj/monositler (CD14+), normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mast hücreleri, dendritik hücreler (DH) (CD20+), T hücreleri (CD3+), sitotoksik T hücreleri (CD8+) ve yardımcı T hücrelerinin (CD4+) sayısı PAH damarlarının duvarlarında artar.^[73] FoxP3(+) hücrelerin, T regülatuar hücrelerin (Treg) lokal sayısında azalmayı destekleyecek biçimde belirgin azaldığı gösterilmiştir.^[73] İdiyopatik PAH hastalarında dolaşımda artmış miktarda Treg hücrelerinin varlığı bildirilmesine rağmen,^[74,75] akciğer dokusunda azalmış Treg sayıları bu hücrelerin azalmış doku tutulumunu yansıtır olabilir. İmmün yatıştırıcı rolleri göz önüne alındığında, diğer aktif immün/inflamatuar hücreler üzerindeki azalmış negatif regülasyon pulmoner vasküler yeniden şekillenme ya da PH'yı tetikleyebilir veya şiddeti arttırabilir. Doğal inflamatuvar sistemi aynı zamanda rol alıyor görünmektedir. Stres altındaki, viral olarak enfekte ya da onkolojik transformasyona uğramış hücreleri antijenden bağımsız olarak hedef alan doğal öldürücü hücreler, idiyopatik PAH olan hastalarda ve fare ve sıçan modellerinde, azalmış sayı ve sitolitik kapasiteyle birlikte disfonksiyoneldir.^[76] Nötrofiller, pulmoner vasküler yeniden şekillenmede rolleri bilinen elastazlar dahil olmak üzere, güçlü proteaz kaynağı olarak tanımlanmamış olası roller üstlenirler.^[38,77] Hipoksi nötrofil fonksiyonu üzerinde etkili olduğundan (ör: apoptoza direnç^[78]), PAH'da nötrofillerin rolü ileri çalışma gerektirir. Doğal ve adaptif immün sistemi arasında köprü oluşturan kompleman sistemi d PAH'Da aktive olur, ve farelerde kompleman C3 eksikliği fareleri hipoksi ile indüklenen PH'dan korur.^[79] Doğal immün sistem üzerinde odaklanmış mekanistik çalışmalar PH'Da rollerinin daha iyi anlaşılması için gerekmektedir. Ancak, yeni sonuçlar kazanılmış immünitinin olası rolünün altını çizmiş, PH patogenezinin özgün ve hedeflenmiş hücresel cevapları içerebileceğini düşündürmüştür. Yeni bir çalışma, idiyopatik PAH hastalarının akciğerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında büyük oranda tersiyer lenfosit foliküllerinin bulunduğunu göstermiştir.^[80] İdiyopatik PAH hastalarındaki bu lenfoid foliküller standart

hücresellik ve olumlu tersiyer folikül yapısı sergilerler, ancak CXCL13 ve CCL19/CCL21 gibi lenfoid organokemokinler aşırı eksprese edilmektedir. Bu veri bu hastalıkta bölgesel otoimmün cevaba yapısal zemin sağlamaktadır.^[81-83] Sonuç olarak, inflamasyon skleroderma gibi otoimmün hastalıklar ortamında pulmoner vasküler hastalık ile yakından ilişkilidir ve Schistosoma mansoni (dünya genelinde PAH'ın en sık nedeni^[84]) ve insan immünyetmezlik virusu (HIV)^[85] ilişkili PH'da inflamasyon esastır. Genelde ve PH'da vasküler inflamasyon geleneksel olarak endotel salınımlı adezyon moleküllerince yürütülen damarların intimasına lökosit/monosit birikimini merkez alan "tersiyer" cevap olarak tanımlanır. Ancak artan deneysel kanıtlar, adventisyada başlayan ve media ve intima abakalarına ilerleyen ve yeniden şekillenme süreçleri ile eşleşen bir "dışiyer" hipotezini desteklemektedir. İnflamasyonun adventisyal düzenlenmesi ile "Dışiyer" hipotezini destekleyen gözlemler PH dahil geniş çeşitlilikte vasküler hasarda lökositlerin adventisyal alana hızlı girişini tespit etmiştir.^[86] PH'da hızlı perivasküler çevre adventisyal fibroblastlar tarafından inflamatuvar/progenitor hücrelerce oluşturulur.^[37,71,86-90] Özellikle hipoksi altında bu adventisyal fibroblastlar ve birikmiş monositler, "dışiyer" tarzında olasılıkla nükleer faktör kapa B sinyali aracılı bir inflamatuvar cevabı başlatıyor görünmektedir.^[91,92] Bu nedenle, fibroblast ve/veya makrofaj/DH'lerde normal "kapama" sinyalinin kaybı veya disregülasyonu kronik inflamatuvar immün cevabın devamlılığına neden olur. Bu adventisya süreçler fare olmayan modellerde ve PH hastalarının akciğerlerinde olasılıkla bronşiyal dolaşıma bağlı olarak daha fazla görülmektedir. Adventisya tabakasında TGF- β gibi salgılanmış sitokinlerin aktivitesi lökositler için yer hazırlayıcı olmaktadır, bu vasküler bölgede uygunsuz/patolojik birikimlerine ve varlıklarını sürdürmelerine yol açmaktadır.^[92] Bu ev sahibi sitokinler sırasıyla lökositler ve kemik iliği öncü hücreleri için adezyon sağlayan interselüler adezyon molekül 1 ve vasküler adezyon molekül 1 ile stroma kaynaklı faktör-1/CXCR4 dahil up regüle olmuş adezyon moleküllerini içermektedir. Bu nedenle, adventisya standart doğal bağışıklık sistemi hücreleri, adventisyal fibroblastlar ile birlikte özellikle ekzogen ve endojen tehlike sinyallerine güçlü cevap veren gerekli donanıma (ör: inflamatuvar bileşenler) sahip makrofajlar ve DHler için uygun bir limandır. Önemli olarak, epigenetik işaretlerin doğal immün hücrelerini, fonksiyonel plastisite ve düzenleyici sinyale cevap

kaybı olacak şekilde kati bir fonksiyonel fenotipte “kilitlediği” yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır. Pulmoner dolaşımdaki inflamatuvar mikroçevrede makrofajlardaki epigenetik işaretlerin, fonksiyonlarını profibrojenik ve yeniden şekillenmeye öncü makrofajlara dönüştürdüğü düşünülmektedir.^[93-97] Büyük oranda sinyal transdüserleri ve transkripsiyon 1, 3 ve 6 aktivatörleri aracılı farklı sinyal süreçleri, makrofaj aracılı yeniden şekillenmeye neden olabilir;^[98] tüm bu makrofajların PH’da yer aldığı ve karmaşık, zamana bağlı, bazen kesişen roller aldığı görülmektedir. Dahası, bireysel makrofajların plastisitesinin olduğu, fonksiyonlarını değiştirebildiği ve hastalığın evresine ve özgün moleküler tetikleyicilere göre sinyal oluşturduğu bilinmektedir.

Son olarak, gelişmekte olan konseptler, karaciğerde olduğu gibi, organa özgü mikrobiyota ve bunların metabolik ürünlerinin pulmoner vasküler cevabı etkilemek için katıldıkları inflamatuvar yolları içerir.^[99] Pulmoner vasküler yapıyı uzaktan sinyal kontrolü ile hedefleyen taşınmalarına bağlı olarak antiinflamatuvar ya da proinflamatuvar olan daha ileri yollar uzak kaynaklardan salınan hücre kökenli ekzozomlar tarafından gerçekleştirilir. Hipoksik farelerde, mezenşimal kök hücrelerden kaynaklanan ekzozomlar sinyal transdüserlerinin hipoksik aktivasyonunu ve transkripsiyon 3 yolağının aktivatörlerini inhibe etmekte ve PH gelişimini önlemektedir.^[100]

Sonuçlar

Sitokinler ve immün hücreler PH’nun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli fakat karmaşık bir rol üstlenmektedir. Majör cevaplanamamış sorular:

1. PH’nun başlangıcına ve ilerlemesine yol açan inflamasyona anormal cevabı belirleyen nedir?
2. PAH’daki inflamatuvar cevap otoimmün ya da enfeksiyöz nedeli midir?
3. Tedavi yaklaşımı açısından inflamatuvar cevabın hangi özellikleri genişletilmeli (eğer koruyucu ise) ya da bloke edilmelidir (eğer zararlı ise)?

Dr. Tudor Kardiyovasküler Tıbbi Araştırma ve Eğitim Fonu (Cardiovascular Medical Research and Education Fund) ve RC1 HL 10084 tarafından desteklenmektedir. Dr. Dorfmueller, Actelion Pharmaceuticals tarafından desteklenen toplantılar için konuşmacı ücreti almıştır. Dr. Erzurum, NIH-RO1-HL071115, 1RC1HL099462SLAHL115008 ve HL60917 tara-

findan desteklenmektedir. Dr. Guignabert, Fransa Ulusal Araştırma Dairesi (French National Agency for Research ANR_12_JSV1_0004_01) tarafından desteklenmektedir. Dr. Michelakis, son 2 yılda toplam <\$10,000 bütçeli Medtelligence (Genç Araştırmacıları Seçme Kurulu [Young Investigators Selection Committee]) ve Bayer (Klinik Araştırma Yürütme Kurulu [Clinical Trial Steering Committee]) yürütme kurullarında görev almıştır. Dr. Schermuly LOEWE Giessen Merkez Üniversiteleri (Center Universities of Giessen) ve Marburg Akciğer Merkezi (UGMLC-LOEWE), Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) ve Alman Akciğer Araştırmaları Merkezi (German Center for Lung Research (DZL) tarafından desteklenmekte olup Actelion, Bayer-Healthcare, Novartis, Noxxon ve Pfizer’den araştırma fonları almıştır. Dr. Stenmark, NIH/NHLBI Axis Fonu (1R01HL114887, NIH PPG 5P01HL014985 ve NIH/NHLBI SCCOR 5P50HL084923) ile desteklenmekte olup Actelion, Bayer-Healthcare, Novartis, Noxxon ve Pfizer’den kısıtlamasız fonlar almıştır. Dr. Morrell, NIHR Cambridge Biyomedikal Araştırma Merkezi (NIHR Cambridge Biomedical Research Centre) ve İngiltere Kalp Vakfı [the British Heart Foundation (BHF)] tarafından desteklenmektedir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir. Dr. Tudor ve Morrell yazışmalardan sorumlu yazarlardır.

KAYNAKLAR

1. Tudor RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S3–9.
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54: Tudor et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patolojisi ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 S20–31.
3. Zaiman A, Fijalkowska I, Hassoun PM, Tudor RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33:425–31.
4. Merklinger SL, Jones PL, Martinez EC, Rabinovitch M. Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. Circulation 2005;112:423–31.
5. Izikki M, Guignabert C, Fadel E, et al. Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. J Clin Invest 2009;119:512–23.
6. Perros F, Montani D, Dorfmueller P, et al. Platelet-derived

- growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:81–8.
7. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–21.
 8. Long L, Crosby A, Yang X, et al. Altered bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta signaling in rat models of pulmonary hypertension: potential for activin receptor-like kinase-5 inhibition in prevention and progression of disease. *Circulation* 2009;119:566–76.
 9. Zaiman AL, Podowski M, Medicherla S, et al. Role of TGF- β /ALK5 kinase in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:896–905.
 10. Kim J, Kang Y, Kojima Y, et al. An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2013;19:74–82.
 11. Courboulain A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med* 2011;208:535–48.
 12. Lavoie JR, Stewart DJ. Genetically modified endothelial progenitor cells in the therapy of cardiovascular disease and pulmonary hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:289–99.
 13. Asosingh K, Farha S, Lichtin A, et al. Pulmonary vascular disease in mice xenografted with human BM progenitors from patients with pulmonary arterial hypertension. *Blood* 2012;120:1218–27.
 14. Gunther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64:2995–3005.
 15. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:261–72.
 16. Hunt JM, Bethea B, Liu X, et al. Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305:L725–36.
 17. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045–66.
 18. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* 2007;100:923–9.
 19. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737–44.
 20. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81–4.
 21. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF β type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121–32.
 22. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *NEngl J Med* 2001;345:325–34. Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72
 23. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446–8.
 24. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009;46:331–7.
 25. Austin ED, Ma L, Leduc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
 26. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
 27. Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851–61.
 28. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2509–15.
 29. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:e8–11.
 30. Aldred MA, Comhair SA, Varella-Garcia M, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1153–60.
 31. Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1342–7.
 32. Archer SL, Marsboom G, Kim GH, et al. Epigenetic attenuation of mitochondrial superoxide dismutase 2 in pulmonary arterial hypertension: a basis for excessive cell proliferation and a new therapeutic target. *Circulation* 2010;121:2661–71.
 33. Aguirre JJ, Morrell NW, Long L, et al. Vascular remodeling and ET-1 expression in rat strains with different responses to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L981–7.
 34. Weir EK, Tucker A, Reeves JT, Will DH, Grover RF. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. *Cardiovasc Res* 1974;8:745–9.
 35. Cruz JC, Reeves JT, Russell BE, Alexander AF, Will DH.

- Embryo transplanted calves: the pulmonary hypertensive trait is genetically transmitted. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:142–5.
36. Newman JH, Holt TN, Hedges LK, et al. High-altitude pulmonary hypertension in cattle (brisket disease): candidate genes and gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells. *Pulm Circ* 2011;1:462–9.
 37. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1013–32.
 38. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000;6:698–702.
 39. Bogaard HJ, Mizuno S, Guignabert C, et al. Copper-dependence of angioproliferation in pulmonary arterial hypertension in rats and humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;46:582–91.
 40. Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:2747–54.
 41. Voelkel NF, Cool CD, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1999;114:225S–30S.
 42. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 1998;101:927–34.
 43. Fijalkowska I, Xu W, Comhair SA, et al. Hypoxia inducible-factor1 α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol* 2010;176:1130–8.
 44. McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, et al. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005;115:1479–91.
 45. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
 46. Archer SL, Gombert-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JGN, Weir EK. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H570–8.
 47. Tuder RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:260–6.
 48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
 49. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029–33.
 50. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011;27:441–64.
 51. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:152–6.
 52. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem* 2000;275:25130–8.
 53. Asosingh K, Aldred MA, Vasanji A, et al. Circulating angiogenic precursors in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol* 2008;172:615–27.
 54. Toshner M, Voswinckel R, Southwood M, et al. Evidence of dysfunction of endothelial progenitors in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:780–7.
 55. Farha S, Asosingh K, Xu W, et al. Hypoxia-inducible factors in human pulmonary arterial hypertension: a link to the intrinsic myeloid abnormalities. *Blood* 2011;117:3485–93.
 56. Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L548–54.
 57. Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension. *Circ Res* 2012;110:1484–97.
 58. Ryan JJ, Marsboom G, Fang YH, et al. PGC1 α -mediated mitofusin-2 deficiency in female rats and humans with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:865–78.
 59. Sehgal PB, Mukhopadhyay S. Pulmonary arterial hypertension: a disease of tethers, SNAREs and SNAPs? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H77–85.
 60. Yeager ME, Reddy MB, Nguyen CM, Colvin KL, Ivy DD, Stenmark KR. Activation of the unfolded protein response is associated with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2012;2:229–40.
 61. Dromparis P, Paulin R, Stenson TH, Haromy A, Sutendra G, Michelakis ED. Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;127:115–25.
 62. Sutendra G, Dromparis P, Wright P, et al. The role of nogo and the mitochondria-endoplasmic reticulum unit in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2011;3:88ra55.
 63. Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, et al. Fasting 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac*

- Soc 2013;10:1–9.
64. Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, et al. Lung (1)(8)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:670–9.
 65. Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:1315–27.
 66. McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004;95:830–40.
 67. Tuder RM, Voelkel NF. Pulmonary hypertension and inflammation. *J Lab Clin Med* 1998;132:16–24.
 68. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846–52.
 69. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628–31.
 70. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;122:920–7.
 71. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358–63.
 72. Tuder RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275–85.
 73. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:897–908.
 74. Huertas A, Tu L, Gambaryan N, et al. Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:895–904.
 75. Ulrich S, Nicolls MR, Taraseviciene L, Speich R, Voelkel N. Increased regulatory and decreased CD8 β cytotoxic T cells in the blood of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2008;75:272–80.
 76. Ormiston ML, Chang C, Long LL, et al. Impaired natural killer cell phenotype and function in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126:1099–109.
 77. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest* 2000;105:21–34.
 78. Walmsley SR, Cowburn AS, Clatworthy MR, et al. Neutrophils from patients with heterozygous germline mutations in the von Hippel Lindau protein (pVHL) display delayed apoptosis and enhanced bacterial phagocytosis. *Blood* 2006;108:3176–8.
 79. Bauer EM, Zheng H, Comhair S, Erzurum S, Billiar TR, Bauer PM. Complement C3 deficiency attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *PLoS ONE* 2011;6:e28578.
 80. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:311–21.
 81. Dib H, Tamby MC, Bussone G, et al. Targets of anti-endothelial cell antibodies in pulmonary hypertension and scleroderma. *Eur Resp J* 2012;39:1405–14.
 82. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005;60:765–72.
 83. Terrier B, Tamby MC, Camoin L, et al. Identification of target antigens of antifibroblast antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1128–34.
 84. Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tuder RM. Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137:20S–9S.
 85. Almodovar S, Knight R, Allshouse AA, et al. Human Immunodeficiency Virus nef signature sequences are associated with pulmonary hypertension. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:607–18.
 86. Frid MG, Brunetti JA, Burke DL, et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am J Pathol* 2006;168:659–69.
 87. Li M, Riddle SR, Frid MG, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension. *J Immunol* 2011;187:2711–22.
 88. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:23–42, vii.
 89. Stenmark KR, Davie N, Frid M, Gerasimovskaya E, Das M. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:134–45.
 90. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R. Diverse contribution of bone marrow-derived cells to vascular remodeling associated with pulmonary arterial hypertension and arterial neointimal formation. *Circulation* 2007;115:509–17.
 91. Lo D, Feng L, Li L, et al. Integrating innate and adaptive immunity in the whole animal. *Immunol Rev* 1999;169:225–39.
 92. Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, Salmon M. Fibroblasts regulate the switch from acute re-

- solving to chronic persistent inflammation. Trends Immunol 2001;22:199–204.
93. Cavañin MA, Demos-Davies K, Horn TR, et al. Selective class I histone deacetylase inhibition suppresses hypoxia-induced cardiopulmonary remodeling through an antiproliferative mechanism. Circ Res 2012;110:739–49.
94. Daley JM, Brancato SK, Thomay AA, Reichner JS, Albina JE. The phenotype of murine wound macrophages. J Leukoc Biol 2010;87:59–67.
95. Ishii M, Wen H, Corsa CA, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype. Blood 2009;114:3244–54.
96. Liao X, Sharma N, Kapadia F, et al. Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. J Clin Invest 2011;121:2736–49.
97. Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. Nat Immunol 2010;11:936–44.
98. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature 2013;496:445–55.
99. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med 2013;19:576–85.
100. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. Circulation 2012;126:2601–11.
-
- Anahtar sözcükler:** Enflamasyon; metabolizma; pulmoner arterler; pulmoner venler.
- Key words:** Inflammation; metabolism; pulmonary arteries; pulmonary veins.

Pulmoner arter hipertansiyonunda yeni çalışma tasarımları ve potansiyel tedaviler

New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension

**Dr. Mardi Gomberg-Maitland,* Dr. Todd M. Bull,† Dr. Rajeev Saggat,‡ Dr. Robyn J. Barst,§
Dr. Amany Elgazayerly,|| Dr. Thomas R. Fleming,¶ Dr. Friedrich Grimminger,#
Dr. Maurizio Rainisio,** Dr. Duncan J. Stewart,†† Dr. Norman Stockbridge,‡‡
Dr. Carlo Ventura,§§ Dr. Ardeschir H. Ghofrani,§§ Dr. Lewis J. Rubin|||**

*Chicago Üniversitesi, Tıp Departmanı, Kardiyoloji Bölümü, Chicago, Illinois, ABD;

†Colorado Üniversitesi, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Tıp Departmanı, Aurora, Colorado, ABD;

‡Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Phoenix, Arizona, ABD;

§Columbia Üniversitesi, New York, New York, ABD;

||Avrupa Tıp Ajansı, Londra, İngiltere;

¶Washington Üniversitesi, Biyoistatistik Departmanı, Seattle, Washington, ABD;

#Giessen Üniversitesi Hastanesi, Pulmoner Bölümü, Tıp Departmanı, Tıbbi Onkoloji Departmanı, Giessen, Almanya;

**AbaNovus, SanRemo, İtalya;

††Ottawa Hastanesi Araştırma Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, Tıp Departmanı, Ottawa, Ontario, Kanada;

‡‡Gıda ve İlaç Dairesi, White Oak, Maryland, ABD;

§§Bologna Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Tıp Departmanı, Bologna, İtalya;

||| Kaliforniya Üniversitesi San Diego, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Tıp Departmanı, San Diego, Kaliforniya, ABD

Özet– Pulmoner arter hipertansiyonunun epidemiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen hastalık hala ölümcül kalmaya devam etmektedir. Tedavi seçeneklerinin ne evrensel olarak kullanılabilir, ne de daima etkili olması yeni tedavi ve tedavi stratejilere olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Bugüne kadar olan klinik çalışmalar tedavilerin etkinliğiyle ilgili kanıt sağlamasına rağmen, tedavilerin etkilerinin kapsam ve süresini değerlendirmede sınırlıydı. Bilinen tedavilerin yeni kullanımlarına ek olarak, ilaç geliştirmenin çeşitli aşamalarındaki çok sayıda potansiyel hedefler vardır. Gen ve hücre esaslı tedavinin takibi devam etmekte ve akut bozulmaya ve hastalığın kronik tedavisine yardımcı olmak için cihaz kullanımı ortaya çıkmaktadır. Bu ilaç geliştirmedeki hızlı artışlar çok merkezli önemli klinik çalışmalar yapılmasını sağlamıştır ve yeni etik ve küresel klinik çalışma kaygılarına yol açmıştır. Bu yazı PAH için yeni tedavilerin geliştirilmesini bekleyen fırsatlar ve zorluklara genel bir bakış sağlayacaktır. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D82–91) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– A greater understanding of the epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of pulmonary artery hypertension (PAH) has led to significant advances, but the disease remains fatal. Treatment options are neither universally available nor always effective, underscoring the need for development of novel therapies and therapeutic strategies. Clinical trials to date have provided evidence of efficacy, but were limited in evaluating the scope and duration of treatment effects. Numerous potential targets in varied stages of drug development exist, in addition to novel uses of familiar therapies. The pursuit of gene and cell-based therapy continues, and device use to help acute deterioration and chronic management is emerging. This rapid surge of drug development has led to multicenter pivotal clinical trials and has resulted in novel ethical and global clinical trial concerns. This paper will provide an overview of the opportunities and challenges that await the development of novel treatments for PAH. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D82–91) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 13.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Mardi Gomberg-Maitland. University of Chicago, Pulmonary Hypertension Program, Department of Medicine, Section of Cardiology, 5841 South Maryland Avenue, MC5403, Chicago, Illinois 60611. e-posta: mgomberg@bsd.uchicago.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner arter hipertansiyonunun epidemiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması bu hastalığın tedavisinde son iki de-kadda önemli gelişmelere yol açtı. Ancak, bu tedavi ne evrensel olarak kullanılabilir, ne de daima etkili olan bu tedavi seçeneklerinin yeni tedaviler ve tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. PAH kural olarak ilerleyici ve ölümcül olan yetim (orphan) bir hastalık olarak kabul edildiği için yeni tedavileri değerlendiren klinik çalışmalar göreceli olarak kısa süreli ve etkilenen hastaların küçük popülasyonundan oluşmaktadır. Bu çalışmalar tedavilerin etkinliğiyle ilgili kanıt sağlamasına rağmen, tedavilerin etkilerinin kapsam ve süresini değerlendirmede sınırlıydı. Bundan dolayı, gelecekteki yeni PAH tedavilerindeki klinik gelişmeler, daha geniş ve belki de daha çeşitli, daha uzun süreli çalışılan hasta kohortlu ve güçlü ve anlamlı etkinlik sonlanım noktaları olan çalışmalar gerektirecektir. Bu gereksinimlerin yarattığı sorunlar önemlidir ve hastalara, deneyimli araştırmacılara, nadir görülen hastalıklara yönelik ilaç geliştirilmesi için istekli ve yatırım yapabilen endüstri ortaklarına erişimi içerdiği ve çalışmaların yeterli güvenlik ve etkinliğine dair kanıt sağlayabileceğinden emin olmak ve yasal onay için düzenleyicilerle işbirliği kadar aynı zamanda çeşitli klinik ortamlarda gerçekleştirilebilir. Bu yazı PAH için yeni tedavilerin geliştirilmesini bekleyen fırsatlar ve zorluklara bir genel bakış sağlayacaktır.

PAH ile ilgili çalışmaların tasarımları ve sonlanım noktaları

Klinik çalışma tasarımları. Klinik çalışmaların amacı, seçilmiş bir hasta popülasyonunda, tedavinin güvenli ve etkili olup olmadığını ve çalışmalarda ki bulguların etkilenen bireylerden oluşan geniş popülasyona uygulanıp, uygulanamayacağını belirlemektir. “Kavramsal kanıt” (proof of concept) ya da klinik geliştirme aşamasının 2. fazı doz belirleme ve güvenlikle ilgili önemli bilgi üretebilir ve geniş çaplı faz 3 çalışmanın başarılı olmasının muhtemel olup olmadığı hakkında fikir verebilir.^[1] Neredeyse şuanda onaylanmış tüm PAH tedavileri faz 3 öncesinde faz 2 çalışmalardan geçtiği halde, önemli çalışmalara doğrudan giren ilaçların hiçbirisi yasal düzenleyici onay kriterlerini karşılamıyordu.

Bununla birlikte, faz 2 çalışmaların kısıtlamaları şunlardır: küçük örneklem büyüklüğü, çalışma popülasyonunun türdeş unsurlardan oluşmaması, uy-

gun bir sonlanım noktası seçme, ve çoklu çalışmalar arasında hastalar için rekabet. Başarılı ilaç çalışması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) stratejilerinde yakın zamanda vurgulandığı gibi, bu konuların bazıları güçlendirme stratejileri kullanılarak ele alınabilir.^[2]

PAH için tedavilerin geliştirilmesinde bizim göreceli başarımdan kaynaklanan zorluklardan biri gelecekteki tedavilerin, artık plasebo ile tedavi edilen karşılaştırma gruplarındaki yeni tedaviler gibi çalışılacak olmasıdır. Bu ikilem için çözüm, yaratıcı ve uyarlanabilir tasarımları hayata geçirmektir. Örneğin, bir faktöryel tasarım tek bir çalışma içinde 1’den fazla yeni öge testi için izin verir.^[3]

Kısa dönemde etkili olduğu bilinen, fakat uzun dönemde potansiyel yararı olmayan PAH tedavileri için kullanılabilecek ikinci bir yaratıcı yaklaşım randomize sonlandırma çalışmasıdır. Hemodinamik olarak kırılğan bir popülasyonda PAH klinisyenleri bu yaklaşımın uygulanması ile ilgili endişelerini dile getirmelerine rağmen, öncesindeki tedavinin standart kullanımı, bilgilerin kalitesinden ödün vermeden riski en aza indirmelidir. Bu çalışma tasarımı, önceki tedaviye yanıtlarına göre, fayda görme şansı en yüksek olan kişileri seçerek öngördürücü güçlendirme yöntemlerini kullanır.^[4] Doğal olarak, tedavinin geri çekilmesiyle akut klinik kötüleşme olma endişesi devam etmektedir.^[5] Ayrıca, bu tip çalışma tasarımında çalışılan popülasyon daha geniş etkilenen popülasyonu yansıtmayabilmesi de bir sorundur.^[4]

“Daha geride olmama” (noninferiority) ve çaprazgeçiş tasarımların yetim hastalıklarda uygulanması zordur. Güncel sonlanım noktalarını kullanan “daha geride olmama” çalışması büyük örneklem boyutu gerektirebilir.^[6] Bu tip çalışmalar için kabul edilebilir sınırlar seçilen sonlanım noktası, aktif kontrol rejimi, uygunluk kriterleri ve destekleyici bakım rejimleri gibi pek çok faktöre bağlı olabilir ve bu faktörlerin

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
EKMO	Ekstrakorporel membran oksijenasyonu
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
EPH	Endotelial progenitör hücre
HTBS	Hasta tarafından bildirilen sonuç
MKH	Mezenşimal kök hücre
NO	Nitrik oksit
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVD	Pulmoner vasküler direnç
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron sistemi
Sav	Sağ ventrikül/ventriküler
Sov	Sol ventrikül/ventriküler
TKBF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
TTCW	Klinik kötüleşme zamanı
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
YAO	Yağ asiti oksijenasyonu

hızlı değiştiği PAH gibi durumlarda bunları doğrulamak zor olabilir.^[6-8] Çapraz tasarımki iki farklı tedavi yaklaşımında kısa dönemdeki farkları test edebilir; bununla birlikte, bu tür tasarımlar tedavi etkisinden kurtulmak için kısa bir zamanın yeterli olduğunu ve “geçiş” (carry-over) tedavi etkilerinin olmadığını var saymaktadır.^[3] Çapraz geçiş PAH çalışmalarıyla ilgili tedavinin etkisinde kurtulmanın geri tepki olarak klinik kötüleşmeye neden olabilceği konusunda endişe vardır.

Klinik çalışma sonlanım noktaları: Kayıt çalışmalarındaki sonlanım noktalarının özellikleri. Birincil sonlanım noktasının seçimi bir kayıt çalışmasında çalışma tasarımının herhangi bir aşamasındaki en önemli adımlardan biridir. Birincil sonlanım noktasını seçerken dikkate alınması gereken sonlanımla ilişkili ölçütlerin pek çok özellikleri söz konusudur. Bu sonlanım noktası tutarlı ve güvenli bir şekilde ölçülebilir olmalıdır, çünkü eksik veri, sonuçların yorumlanabilirliğini anlamlı olarak etkiler ve sonuç değerlendirmeleri rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak yürütülmeyen invazif işlemlere dayandırıldığında etik sorunlar ortaya çıkabilir. Bu etik konular pediyatrik koşullarda özellikle önemlidir. Bu konular nedeniyle, sağ kalp kateterizasyonu ya da invazif biyopsi işlemleriyle yapılan histolojik ölçümler gerektiren sonlanım noktaları sorunlu olabilir. Bu sonuç ölçütü düzgün bir şekilde oluşturulmuş içerik geçerliliğiyle birlikte farklı ve güvenilir olmalıdır. İçerik geçerliliği; bir unsurun hastanın durumu ve tedavisiyle ilişkili ve en anlamlı kavramların önemli cephelerini değerlendirebilme düzeyidir.^[9,10]

Bir kayıt çalışmasında birincil sonuç ölçütünün en önemli özelliği, hastanın nasıl hissettiği, nasıl işlevsel olduğu ve nasıl hayatta kaldığının değerlendirilmesi için, Temple tarafından tanımlanan klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktası olmasıdır. İşlev hastanın günlük aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneğidir. PAH’te klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları örnekleri ölüm, akciğer transplantasyonu, parenteral prostanoid terapisi başlama, PAH’te kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış ya da öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da senkop gibi PAH semptomlarıdır. Uygun “hasta tarafından bildirilen sonuç” ölçütleri kullanılarak bu sonuçlar üzerindeki etkiler değerlendirilirse kayıt çalışmalarında PAH semptomları birincil sonlanım sonlanım noktaları olarak kullanılabilir.

Aralık 2009’taki Ameriken Gıda ve İlaç Dairesi-

nin Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar için Sana-yiye Kılavuzu bu tip ölçütlerin doğru geliştirilmesi için, güvenilirliğin teyidi, duyarlılık, içerik ve yapısal geçerlilik, yorumlanabilirlik ve klinik önemi içeren değerli görüşler sağlamaktadır.^[12] PAH semptomları üzerine bir müdahalenin etkisini bir bütün olarak değerlendirilmesini güvenceye almak için, eksik verilerin ortaya çıkmasını en aza indirecek çabaların yanısıra randomize kör klinik çalışmaların yapılması önemlidir. Pediyatrik durumlarda, PAH semptomları üzerine tedavi etkilerini Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlara göre değerlendirme yapılacağına çalışmaların yedi yaş ve üzeri çocuklarla sınırlandırılması gerekli olabilir.

Temsili sonlanım noktaları: Tanımı ve doğrulama. Klinik kayıt çalışmalarının süre ve boyutunu azaltmak için biyolojik süreçleri ölçen biyobelirteçler, yer değiştirme veya temsili (surrogate) sonlanım noktaları gibi dolaylı sonuç ölçütleri kullanmaya yönelik bir genel ilgi vardır. Temsili sonlanım noktası “klinik açıdan anlamlı bir sonlanım noktası yerine” kullanılan bir sonuç ölçütüdür.^[11] Klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktası için uygun bir şekilde doğrulanmış yedek bir sonlanım noktası varsa dolaylı bir sonuç ölçütü olarak kullanılması kabul edilebilir. Dolaylı bir ölçütün geçerli bir temsili sonlanım noktası olabilmesini sağlama, “temsili sonlanım noktalarındaki düzeltilmelerin klinik olarak anlamlı sonlanım noktalarındaki klinik olarak önemli düzeltilmeleri güvenilirlikle öngörebildiğini, genellikle randomize kontrollü klinik çalışmalardan, kanıta dayalı olarak doğrulamayı gerektirir”.^[13] Laboratuvar değerlendirmelerine dayanan (Beyin natriüretik peptid ya da N-Terminal pro-beyin natriüretik peptid gibi) ya da hemodinamik ölçümlere dayanan biyobelirteçler (pulmoner vasküler direnç [PVD], PVD indeksi, ortalama pulmoner arter basıncı, ya da kalp debisi gibi) hastalığın ilerlemesiyle ilgili olduğu düşünüldüğünden ve klinik açıdan anlamlı sonlanım noktalarıyla ilişkili olduğu bilindiğinden potansiyel temsili sonlanım noktaları olarak ilgi çekmektedir. Korrele olduğu için, teşhis için ya da prognoz değerlendirmesinde, faz 2 çalışmalarında sonlanım noktaları ya da birincil sonlanım noktasında değişikliklerin anlamlılığını destekleyen parametreler olarak, çok kullanışlı olabilirler. Ek olarak, biyobelirteçlerin ölçümü yeni tedavilerin etki mekanizmalarına yönelik bakış açıları sağlayabilir.

Bununla birlikte, bir biyobelirteç değerinin klinik

olarak anlamlı sonlanım noktalarına ulaşma riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermekle, biyobelirteç değerlerindeki değişimlerin klinik olarak anlamlı sonuçlardaki kıyaslanabilir doğrusal değişimleri güvenilir olarak öngörebilmesini ortaya koymak arasındaki ayrımı yapabilmek önemlidir, diğer bir deyişle, “bir ilişkili unsur bir temsilci olamaz”.^[14] Bu aşık paradoksun bir çok nedeni vardır.^[13-15] İlk olarak, bir biyobelirteç bir hastalığa neden-sonuç ilişkisine katkı sağlamasa bile, yine de, hem sonlanım noktası hem de biyobelirteç hastalığın gerçek sebebinden etkileniyse, klinik olarak anlamlı sonlanım noktasıyla ilişki gösterebilir. İkinci olarak, klinik olarak anlamlı sonlanım noktalarını yansıtan biyobelirteç üzerindeki değişimin miktarı ve etki süresi bilinmiyor olabilir, ya da biyobelirteç tarafından gösterilemeyen başka yollar söz konusu olabilir. Üçüncü olarak, biyobelirteçler müdahalenin hastalık sürecinin tüm önemli yollarına etkisini yakalasa bile, müdahalelerin genellikle biyobelirteç tarafından tespit edilemeyen ama, yine de, net tedavi etkisi üzerinde anlamlı bir katkıya sahip olabilen, hedef-dışı etkileri vardır.^[14] Tıp Enstitüsü, “analitik doğrulama”, “yeterlilik” ve “kullanım” başlıkları altında, bir biyobelirteçin herhangi bir klinik çalışmada yedek sonlanım noktası olarak kullanılmasından önce gerekli olan titiz adımların ayrıntılı değerlendirmesini sağlamıştır.^[15]

Maalesef, düzgün bir şekilde doğrulanmış temsili sonlanım noktalarına sahip olmak çok nadirdir ve şuan için PAH ortamında bunların hiçbirinin olmadığı açıktır.

Dolaylı sonuç ölçümleri. Hastanın motivasyonu ya da klinik karara bağımlı bazı dolaylı ölçümler kayıt çalışmalarında birincil sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır. Bunlar altı dakika yürüme mesafesi (6DYM), üç dakika basamak çıkma, el kavrama gücü veya koşu bandı testini içerir. Bu testler yapay ortamda yapılmaktadır ve bu yüzden, müdahalenin hastanın nasıl hissettiği, nasıl işlevsel olduğu ve yaşadığı üzerine etkisinin sadece dolaylı olarak değerlendirmesine olanak sağlarlar.^[13] Tedavinin altı dakika yürüme mesafesi üzerine klinik açıdan en az etkisi, yani, hastanın günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğine dönüşen tedaviye bağlı değişiklik nedir? Gelecekteki çalışmalar birincil olarak yeni eklenen tedavinin ve önceden almakta olduğu tedavinin etkilerini değerlendireceğinden, altı dakika yürüme mesafesindeki artan değişikliklerin büyüklüğü tedavi görmemiş hastalar-

daki çalışmalarda elde edilenlere kıyasla daha sınırlı kalacak olması yorumu güçleştirecektir. Pediatrik koşullarda, genç bireyler yeterince işbirliği yapamayabileceği için, bu dolaylı ölçümler yapılırken yaş sınırlaması gerektirebilir.

Birleşik sonlanım noktalarının rolü ve yorumlanabilirliği. Birleşik sonlanım noktaları klinik açıdan anlamlı tedavi etkilerini daha kapsamlı yansıtabilir. Bu yaklaşım daha çok PAH gibi nadir hastalar ve özellikle çocuklarda PAH gibi nadir hastalıklarının alt grupları için uygundur. Birleşik sonlanım noktalarının tüm bileşenlerinin, tedavi etkisinin anlamlılığını güçlendirmek için benzer klinik önemi olmalıdır. Örneğin, majör kardiyovasküler sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm, inme ve kullanılan miyokart enfarktüsünden oluşan ve akut koroner sendrom tedavisi için kayıt çalışmalarında birincil sonlanım noktası olarak kullanılan bir birleşik sonlanım noktasıdır. Her bir bileşen dönüşümsüz morbidite ve mortalitenin bağımsız bir ölçütü olduğu için, bu sonlanım noktasındaki değişikliklerin anlamlılığı artmıştır.

PAH'ta klinik kötüleşmeye dek geçen süre (KKDGS, TTCW) birleşik sonlanım noktası önceki kayıt çalışmalarında güçlendirici ve ikincil bir sonlanım noktası olarak kullanılmıştır. Kaliforniya, Dana Point'te Dördüncü PH Dünya Sempozyumunda tanımlandığı gibi, bu birleşik sonlanım noktası ölüm, akciğer transplantasyonu, kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış (atriyal septostomiye içeren), intravenöz tedaviye başlama, işlevlerde kötüleşmeyi içerir (yani Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfta kötüleşme ve altı dakika yürüyüş mesafesinde azalma). PAH'la ilgili yakın zamanda tanımlanan çalışmalar “klinik kötüleşme”nin, özellikle yeni çalışmalar öncesinden tedavi alan hastaları ve daha uzun gözlem süreleriyle çalışacağından, 6DYM'den daha uygun ve anlamlı birincil sonlanım noktası olabileceğini öne sürmektedir.

Yetişkin ve pediatrik pah çalışmaları için alternatif sonlanım noktaları. Potansiyel faz 3 çalışmada birincil sonlanım noktaları olan bireysel ölçümler şunlardır:

1. Toplam sağkalım (tüm nedenlere bağlı ölüm);
2. Klinik olarak kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış ve PAH nedeniyle ölüm;
3. Egzersiz kapasitesi ölçümleri;

4. Fonksiyonel sınıf; ve
5. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar (HTBS)
 - Yaşıtları ile başarılı sosyal etkileşim düzeyi
 - 36 maddelik Kısa Sağlık Araştırması Formu
 - Borg Dispne Skoru
 - Sağlıkla ilgili nedenlerle başarısız çalışma günleri (ya da pediatrik durumlar için “okul” günleri)

Birleşik ölçümler hem yetişkin hem de pediatrik vakalar için ilgi konusudur. Örneğin, sonlanım noktası olabilen 4 semptom kategorisindeki değişiklikler şunlar olabilir; dispne, göğüs ağrısı, baş dönmesi/bayılma ve yorgunluk/aktivite düzeyi. Semptomların değerlendirilmesi için düzgün olarak geliştirilmiş unsurlara gereksinim duyulmaktadır ve sonlanım noktasını değerlendirmek için randomizasyon sonrası uygun zamanlamanın tanımlanması da gereklidir. Dana Point KBDGS birleşik sonlanım noktası, ilk olaya dek geçen süre, önceki metinde anılan 4PAH semptomuna dayanan unsuru da içerecek biçimde geliştirilmelidir nadir olarak ilk klinik olay olduğu için, bu semptom değişkenleri PAH için özellikle önemlidir. Örneğin, bu KBDGS birleşigi şöyle tanımlanlanabilir:

1. Ölüm,
2. Akciğer transplantasyonu,
3. Kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış (atri-

yal septostomiye içeren),

4. Kötüleşen PAH nedeniyle intravenöz tedavi başlanması,
5. İşlevsellikte kötüleşme olması (yani, fonksiyonel sınıf ve egzersiz kapasitesinin kötüleşmesi),
6. PAH semptomlarının kötüleşmesi (yani, dört semptomdan en az ikisinin kötüleşmesi: dispne, göğüs ağrısı, baş dönmesi/senkop, yorgunluk/aktivite düzeyi).

Gelecekteki tedavi hedefleri

PAH’la ilgili klinik araştırmaların geleceği muhtemelen üç ana yaklaşımda oluşacaktır. İlk olarak, patogeneze yeni çıkarılacak hedeflerin tanımlanması ve test edilmesi. Bunlardan, vazokonstriksiyon, inflamasyon, anormal büyüme ve anjiyogenez şuanda en yaygın olarak çalışılanlardır. İkinci olarak, PAH’ta hedef tedavi yollarının optimizasyonunun önemli olduğu bilinmektedir, örneğin, endotelin, nitrik oksit, prostasiklin yollarını hedefleyen ve daha güçlü, daha az toksik ilaçların geliştirilmesi ya da kombinasyon tedavisinin monoterapidenden daha etkili olup olmadığının belirlenmesi ve öyleyse ajanların seçim ve zamanlamalarının belirlenmesi. Üçüncü olarak, sağ ventrikül fonksiyonlarını desteklemeyi veya iyileştirilmesini amaçlayan cihazların geliştirilmesi. Bir sonraki bölümde bunlar daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır (Tablo 1).

Vazodilatörler. Nitrik oksit. Nitrik oksit güçlü

Tablo 1. Gelecekteki tedaviler

Yol/Hedefler	Terapi
Vazodilatasyon	Nitrik oksit, nitrit
Sempatik sinir sistemi	Selektif>selektif olmayan beta-adrenerjik blokaj
Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi	Aldosteron antagonisti, vazopresin reseptör antagonisti, kateter-klavuzluğunda ablasyon
Vasküler yeniden şekillenme-metabolik değişiklikler	Dikloroasetat, renolazin
Anti-inflamasyon	Rho-kinaz inhibitörleri, rituksimab, vazoaktif intestinal peptid
Selektif ve multikinaz inhibisyonu	Tirozin kinaz inhibitörleri
Kök hücreler	
Gen tedavisi	
Hücre tedavisi	Endotelial, mezenşimal ve gen artıran hücreler
Cihazlar	Kardiyak resenkrizasyon, ekstrakorporel yaşam desteği; venoarteriyel, venovenöz ve pompasız arterovenöz ekstrakorporel akciğer desteği

bir vazodilatör, platelet aktivasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonu inhibitörüdür. NO sinyallenmesinin sağlam olması uygun pulmoner vasküler tonusun devam etmesi için hem doğumdan önce hem de doğumdan sonra çok önemlidir.^[16] NO sentaz enzim ailesinin üç izoformu vardır: endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), indüklenebilir NO sentaz ve nöronal NO sentaz; hepsi akciğerde eksprese edilir.^[17] Hem e NOS hem de indüklenebilir NOS sentaz eksikliği hayvan modellerinde artmış pulmoner vasküler tonusla ilişkilidir.^[18,19]

İnhale NO etkili bir pulmoner vazodilatör olan benzer bir ajandır. İnhale NO pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle artan pulmoner tonus durumunda iyi çalışır ve sağlıklı bireyler üzerinde minimal etkisi vardır.^[20] İnhale NO, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi azaltmak için sağ ventrikül hipertrofisini sınırlandırarak, çözülebilir guanilat siklaz ve siklik guanozin monofosfat gibi downstream (aşağı yönde) sinyal hedeflerini artırarak PAH için potansiyel olarak kullanışlıdır.^[21-23] Nitrit intravasküler endokrin NO taşınımı, hipoksik vazodilatasyon, sinyalleme ve iskemi-reperfüzyon sonrası sitoproteksiyonda rolleri olan fizyolojik bir sinyal molekülüdür. PAH için inhale nitrit değerlendirmesi devam etmekte olup (NCT01431313), inhale nitrit ve NO kesildikten sonra geri tepmenin anlaşılması önemli bir husustur.

Beta-blokerler. Sol taraflı kalp yetersizliğinin aksine, beta-blokerlerin PAH'a bağlı sağ kalp yetersizliği üzerine etkisi iyice araştırılmamıştır.^[24] Pulmoner hipertansiyonda beta-bloker kullanımı endişesi birincil olarak onların negatif inotropik etki üretmelerine dayanmaktadır. Ayrıca, PAH hastalarının kardiyak debiyi devam ettirmeleri kalp hızına bağlıdır ve bu ajanların bu kompensatuvar mekanizmayı etkilemesi muhtemeldir.^[25,26] Bununla birlikte, orijinal çalışmaların birçoğu mevcut daha selektif ajanlardan daha çok bronşiyal ve miyokardiyal baskılayıcı etkisi olan birinci nesil, selektif olmayan beta-blokerleri kullanmıştır.^[26,27] Betablokerlerin PAH'ta kullanımıyla ilgili ilerideki çalışmaların desteklenmesi için dayanak PAH'ta oluşan kronik adrenerjik aşırı yüklenmenin miyokardiyal depresyon ve kardiyak baskılanmayla sonuçlanabileceğinin gösterilmesidir.^[28]

Hayvan modellerinde, selektif beta-bloker miyokardiyal yeniden şekillenmesi ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği görünmektedir.^[29,30] Örneğin, Su-5416 (sugen)/hipoksiye bağlı PAH-sıçan modelinde^[30]

karvedilol ($\alpha 1/\beta 1/\beta 2$ -adrenerjik reseptör antagonisti) sağ ventrikül kontraktiletilisini ve hamodinamiğini iyileştirmiştir. Monokrotalin sıçan modelinde ise bisoprolol (kardiyoselektif $\beta 1$ reseptör antagonisti) sağ ventrikül inflamasyonunu önleyerek ve sağ ventrikül fibrozisinin azalmasıyla sağ kalp yetersizliğine gidişi geciktirmiştir.^[31] PAH hastalarında bisoprololün etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için faz iki klinik çalışması başlatılmıştır.

Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) her ikisi de PAH'ta aktive olur, fakat bu sistemlerin tedavi hedefleri olarak değeri belirsizdir.^[32,33] Hiponatremi RAAS aktivasyonunun dolaylı bir belirteçidir ve hastalığın şiddetiyle alakalı temsili bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.^[33] Su-5416/hipoksi ve monokrotalin hayvan modellerinde aldosteron inhibisyonu sistemik hipotansiyon yapmadan pulmoner basınç ve pulmoner vasküler direnç azaltmıştır.^[34] Bu çalışmalar PAH tedavisinde aldosteron terapisinin değerlendirmesi için destek sağlamaktadır (NCT01712620).

Arjinin-vazopresin salınımı PAH'ta yaygın olan sodyum ve su tutulumuna katkı sağlayan ek bir faktördür. Kalp yetersizliği olan hastalarda plazma arginin vazopresin düzeyleri serum ozmolaritesine oranısız bir şekilde yükselir ve sodyum ve su tutulumu gelişir.^[35,36] Bir vazopresin reseptör antagonisti olan conivaptan sol kalp yetersizliği bulgularını iyileştirir ve PAH'a bağlı oluşan sağ kalp yetersizliği tedavisinde çalışılmaktadır (NCT00811486). RAAS yolunu değiştirmek için kateter rehberliğinde ablasyonu PAH için incelenmektedir. Pulmoner ven ablasyonu dirençli atriyal fibrilasyonu tedavisi için kullanılmaktadır ve son zamanlarda renal sempatik sinir ablasyonu refrakter sistemik hipertansiyon tedavisinde umut vaat etmektedir.^[37] Çin'de yapılan yeni bir pilot çalışma pulmoner arterin kateter yoluyla denervasyonundan sonra 13 PAH hastasında vasküler direnç ve pulmoner arter basıncında belirgin azalma göstermiş,^[38] ancak bu henüz diğer araştırmacılar tarafından teyit edilmemiştir.

Vasküler yeniden şekillenme. Metabolik değişiklikler. Dikloroasetat. PAH'taki yeniden şekillenme kısmen apoptozis direnci ile karakterizedir. Kanserde olduğu gibi, antiapoptotik glikolitik metabolizmadan pro-apoptotik oksidatif fosforilasyon metabolizmasına kayma birkaç PH hayvan modellerin-

de vasküler yeniden şekillenmede gerilemeye neden olmuştur.^[39-41] Akciğerler ve sağ ventrikülde aerobik glikolizi artıran pirüvat dehidrojenaz kinaz aracılı pirüvat dehidrojenaz inhibisyonunda bozulmayı içeren mitokondriyal- metabolik bozukluklar PAH'ta öne sürülmektedir.^[42] Mitokondriyal pirüvat dehidrojenaz kinaz ve pirüvat dehidrojenaz engellediğinde, dikloroasetat mitokondriye pirüvat girişini artırır, glikoliz üzerinden glukoz oksidasyonunu düzenler^[39] ve Kv kanal fonksiyonunu ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde ekspresyonunu düzenler ve böylece voltaj-kapılı kalsiyum kanalları inhibe olur, intraselüler kalsiyum azalır, vasokonstriksiyon inhibe olur ve pulmoner arter düz kas hücre proliferasyonu azalır.^[43-45] Hayvan modellerinde gösterilen PH'taki gerilemeye dayanılarak^[43,44] faz 1, güvenilir ve tolere edilebilen, iki merkezli çalışma fonksiyonel sınıfı III ve IV olan PAH hastalarında dikloroasetat background terapisiyle ilgili Kanada ve İngiltere'de devam etmektedir (NCT01083524).

Metabolik değişiklikler. Ranolazin. Glikoz oksidasyonu geliştirmek için piruvat dehidrojenaz kinaz yeniden aktivasyonu Randle hücrelerini aktive ederek ve yağ asidi oksidasyonu (YAO) inhibisyonu kullanılarak başarılabılır.^[42] YAO hayvanlarda akciğer arter bantlama ile üretilen RV hipertrofisinde artar. Bu duruma göre, PAH'ta YAO'yu inhibe eden ajanların sağ ventrikül hemodinamiğini iyileştirebileceği öne sürülmektedir. YAO inhibitörü ve refraktör angina tedavisinde onaylanmış olan ranolalin pirüvat dehidrojenaz aktivasyonu aktivasyonu ve glukoz oksidasyonunu uyarısıyla YAO inhibisyonu yaparak kardiyak iş yükünü iyileştirir.^[47,48] PAH için ranolazinle yapılan akut randomize, plasebo kontrollü, tek merkezli, güvenlik ve etkinlik çalışmasına şu anda ABD'de devam etmektedir (NCT01757808).

Anti-enflamatuvar ajanlar. PAH'taki inflamasyon hastalığın subtipine göre farklı düzeylerde ortaya çıkmaktadır. T, B ve makrofajları içeren mononükleer hücreler, patolojik örneklerde plexiform lezyonları çevreler. Klinik olarak, PAH hastalarında artmış interlökin 1-B,-6 ve 8 ve kemokin CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES CX3CCL-1 ve CXCL3CCL1/fraktalin seviyeleri mevcuttur.^[49-54]

Rho-kinaz inhibitörleri. Proliferasyon, apoptozis, motilite, göç, inflamasyon ve vazokonstriksiyonu içeren birçok hücresel işlem Rho/Rho kinaz sinyal yolu tarafından etkilenir ve düzenlenir.^[55,56] Bu yolun

PH patogenezinde önemli bir rol oynadığı görünmektedir.^[57] Fasudil ve Y-27632 gibi Rho/Rho kinaz inhibitörleri PH indüklenmeden önce hayvanlara uygulandığında PH gelişmesini etkili bir şekilde önler. PH tanısı konulmuş hastalara uygulandığında, bu ajanlar endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir, arteriyel neomuskularizasyonu azaltır ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirir.^[58-60] PAH'ta fasudili değerlendiren küçük çalışmalar bugüne kadar pulmoner ve sistemik vasküler direncin her ikisinde de azalma göstermişlerdir.^[58,61,62] Sistemik kan basıncındaki bu potansiyel azalma dikkate değer ve ilaç geliştirme esnasında dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

Rituksimab. Rituksimab B hücre yüzey proteininin CD20'ye bağlanan kimerik monoklonal bir antikordur. Lenfomaları, lösemiler ve otoimmün bozuklukları içeren ve B hücre sayısında artış ya da fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir dizi hastalıkta etkili olduğu kanıtlanmıştır.^[63,64] PAH'ta otoimmün ve inflamatuvar mekanizmaların rolü bu hastalıkta ve özellikle sklerodermayla ilişkili PAH tedavisinde rituksimab kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Rituksimab infüzyonu hipotansiyon yapabileceğinden, bu halen devam eden bir çalışmada yakında izlenen bir yan etki olacaktır (NCT01086540).

Vazoaktif intestinal peptit. Vazoaktif intestinal peptit (VIP), glukagon büyüme hormonu salgılatıcı faktör süper ailesine ait ve anti-inflamatuvar, immün-modulatör ve pulmoner vasküler yatakta vazodilatasyon ve pulmoner arter düz kas proliferasyonunu içeren geniş etkileri olan bir nöropeptiddir.^[65-67] İnhalasyon yoluyla PAH hastalarına VIP uygulaması, küçük, üç ay süreli kontrolsüz bir çalışmada hemodinami ve egzersiz toleransını iyileştirmiştir.^[68] Bununla birlikte, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz 2 çalışma, çalışılan dozlarda VIP'in hiçbir etkisini göstermemiştir.^[69,70]

Tirozin kinaz inhibitörleri. Tirozin kinaz inhibitörleri, tirozin kinazları inhibe etmek için üretilmiş farmasötik ajanlardır ve bu ajanların birçoğunun antitümör ve antilösemik tedavide belirgin bir şekilde etkili olduğu kanıtlanmıştır.^[71] PAH ve kanserin ortak patofizyolojik bileşenleri vardır. Pulmoner vaküler yeniden şekillenmenin bir parçası olarak, monoklonal büyüyen endotel hücreleri, anjiyojenik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF reseptörleri eksprese eden pleksiform lezyonlar oluştururlar. Hücreler apoptozise dirençli hale gelir ve mikrovasküler

obstrüksiyona katkı sağlarlar. Bu yüzden, PAH için çapraz-amaçlı kullanılan antikanser terapileri yeni tedaviler için bir fırsattır.

İmatinib bu tip ajanlara bir örnektir ve ileri PAH için faz 3 gelişme aşamasını tamamlamıştır. İyi tanımlanmış bir BCR-ABL kinaz, c-KIT kök hücre reseptörü ve trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF) reseptör inhibitörüdür^[72] ve kronik myeloid lösemi ve gastointestinal stromal tümör tedavileri için onaylanmıştır.^[73,74] TKBF'nün PAH gelişimindeki kabul edilen rolü nedeniyle, bu ajan PH için olası bir tedavi ajanı olarak araştırılmaktadır.^[75,76]

PAH tedavisinde imatinib için yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü IMPRES çalışmasında (Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized Efficacy Study),^[77] hastalar 6DYM testinde ılımlı bir iyileşme ve PVR'de azalma göstermişlerdir. KBDGS'de ve gruplar arasında sağkalım açısından fark izlenmemiştir. Fakat özellikle dikkat çekici olarak, tedavi kolunda 8 hastada subdural hematoma (2 tanesi ana çalışmada, 6 tanesi de uzatılan çalışmada) ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, PAH için imatinib geliştirilmesi durdurulmuştur.

Multikinaz inhibisyon, tanım olarak, öngörülemez ve yıkıcı olabilen, hedef dışı etkilere eklenebilir.^[70] Raf-1, VEGF-R2 ve PDGF reseptör-b inhibitörü olan sorafenib faz 1 doz belirleme çalışmasında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesinde bir miktar iyileşme göstermiş, fakat kardiyak debide iyileşme saptanmamış^[79] ve onkoloji çalışmalarında ilaca bağlı kardiyotoksisite gözlemlendikten sonra PAH için sunitinib geliştirilmesi durdurulmuştur.

TKİ ile oluşan kardiyotoksisite ciddi bir husustur ve kardiyak iskemi, sol ventrikül disfonksiyon ve VEGF inhibisyonu ile hedef dışı sonuç olarak ortaya çıkan hipertansiyon raporlanmıştır.^[80-87] PAH hastalarının sol ventrikül disfonksiyonu potansiyel olarak ölümcüldür ve semptomlar başlamadan önce teşhis etmek zordur. Onkoloji verilerinin araştırması Sunitinib, Sorafenib ve imatinible sıklıkla kardiyak fonksiyonda idiosinkratik, doza bağlı olmayan azalma göstermiştir.^[81,83-87] Bu endişeye eklenen, multi-TKİ dasatinibin potansiyel PAH indükleyicisi olduğunu telkin eder vaka raporları vardır.^[88]

Kök hücreler. İleri PAH hastalarında pulmone hemodinamiyi yeniden sağlamak için akciğer mikrovasküler yapının yeniden oluşturulması yeni bir tedav

vi stratejisidir. Akciğer vasküler hastalığın deneysel modellerindeki kanıtlar, sistemik arteriyel yatakta olduğu gibi, kök hücrelerin pulmoner mikro damarların yeniden oluşumunu indükleyebileceğini göstermiştir. Mezenşimal kök hücre uygulaması PAH için terapötik bir seçenek olabilir. Kök hücre biyolojisindeki ilerlemeye rağmen, hala *ex vivo* yayılımındaki zorluk, düşük uygulama verimi (nakledilen hücrelerin %5'inden azı transplantasyonundan sonra muhafaza edilir) ve hücrelerin *in vivo* ortamdaki belirsiz kaderi gibi bir dizi engelin aşılması gerekmektedir.

Gen tedavisi. Pulmoner endotele, akciğer ve bronş dolaşımı yoluyla erişilebilirken, alveol epiteline hava yoluyla erişilebilir. PH patolojisi birkaç farklı genetik hedefler göstermektedir; solunum yolu veya damar sistemi aracılığıyla gen tedavisi uygulamak uygun olabilir.

Hücre tedavisi. Hem endotel progenitor hücreler (EPH'ler) hem de mezenşimal kök hücreler (MKH), zarar görmüş pulmoner damar yapısını onarma ve yeniden oluşturma yeteneklerine dayanarak pre-klinik çalışmalarda PAH tedavisi amacıyla değerlendirilmiştir. Otolog EPH'ler kullanan küçük bir çalışma hem klinik performans (6DYM) hem de hemodinamide iyileşme göstermiştir.^[89] İmmün dokunulmaz olarak kabul edildikleri için mezenşimal kök hücreleri allojenik hücre tedavisine izin verirler. Bununla birlikte, EPH'lere zıt olarak, PAH tanısı konulmuş hastalarda MKH transplantasyonunu değerlendiren hiçbir insan çalışması yoktur.

Gen aracılı hücre terapisi. Kültür ortamında büyüyebildikleri ve allojenik transplantasyon potansiyelleri olduğu için hücre temelli gen tedavisi için MKH'ler daha uygun bir zemin oluşturabilir.

Sinjenik, erken büyüme evresindeki kemik iliği kökenli aşırı eNOS sunumu için tasarlanmış EPH'lerin kullanımı pulmoner endotel fonksiyonunu geliştirmek için yenilikçi bir yaklaşımı temsil edebilir. Aşırı eNOS sunan erken büyüme evresindeki EPH'ler, MCT sıçan modelinde, MCT yaralanmasından üç hafta sonra bile sadece PAH ilerleyişini engellemekle kalmayıp aynı zamanda hastalığı da tersine döndürmüştür.^[90] Bu çalışmalar, otolog EPH tabanlı eNOS gen tedavisini kullanan faz 1 klinik çalışması olan PHACET'i (Pulmonary Hypertension and eNOS Cell Therapy Trial; NCT00469027) destekleyen kanıtlar sağlamıştır.

Cihazlar. Kardiyak resenkronizasyon terapisi.

Ventriküler dissenkroni, PAH nedeniyle oluşmuş sağ kalp yetersizliğinin ilerleyen aşamalarında görülür. Ciddi hastalığı olan PAH hastalarında gecikmiş pik kısalma ve sol ventrikül serbest duvara göre sağ ventrikül serbest duvarında kısalma süresinde uzama ile kanıtlanmış ventriküller arası mekanik dissenkroni vardır.^[91] PAH'teki ventriküller arası bu paterni bozulmuş sağ ventrikül sistolik fonksiyonu (sağ ventrikül aşırı yük) ve sol ventrikül dolumunda azalma ile ilişkilidir. PAH ile ilgili deneysel modellerde yapılan son çalışmalar sağ ventrikül serbest duvar pasinginin sağ kalp fonksiyonunu (maksimal RV basınç artış hızında artma) iyileştirdiğini ve olumsuz interventriküler diyastolik etkileşimi azalttığını (LV veya koroner perfüzyon üzerinde zararlı etkiler olmadan), böylece RV yetersizliğinin gelişmesini geciktirdiğini düşündürmektedir.^[92] Bu akut değişiklikler, kronik tromboembolik PH nedeniyle ventriküler dissenkroni ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir pilot çalışmada doğrulanmıştır.^[93]

Ekstrakorporal yaşam desteği. PAH hastaların kardiyojenik şok altında yatan kronik kalp sağ ventrikül yetersizliğinin akut dekompanseasyonudur. İyileşme ve/veya akciğer transplantasyonuna köprü olarak ekstrakorporal yaşam desteği kullanımından şuan klinik olarak yararlanılmaktadır.^[94] En çok yaygın 3 ekstrakorporal yaşam desteği yaklaşımı şunlardır: 1) hipoksi ya da hemodinamik yetersizlik için venoarteryel ekstrakorporal (vücut dışı) membran oksijenasyonu (ECMO); 2) hiperkapni ya da hipoksemi için venovenöz ECMO; ve 3) pompasız arteryovenöz ekstrakorporal akciğer yardımı (Novalung, Hechingen, Almanya). ECMO ağırlıklı olarak entübe edilmiş hastalarda kullanılır, fakat uyanık, entübe edilmemiş hastalarda transplantasyona köprü olarak kullanılabilir.^[95-97] Erken akut RV yetersizliğinde bir venovenöz ECMO kullanımı yararlı olabilir ve tek bir kanülasyon yerine izin veren Avalon Elite bikaval Çift Lümen kateter (Avalon Laboratories, Los Angeles, California) kullanımı ile çoklu giriş yeri önlenebilir ve ECMO gereksinimi azaltılabilir.^[98,99] Novalung yardımcı cihazı, hastanın kardiyak debisi ile pulsatil kan çekimi için tasarlanmış pompasız, düşük dirençli oksijenatörlü bir cihazdır.^[100] Novalung cihazı pulmoner arter ve sol atriyum arasına bağlanır ve sağdan sola oksijenli şant oluşturur ve sağ ventrikül art-yükünü azaltır.^[94,95] İşlemden sonra, hastalar akciğer transplantasyonunu beklerken ambulatuvar olabilirler. Santral kanülasyon için sternotomi yapılması, sıklıkla bypass stabilizasyon

yonu ihtiyacı olması, kanama riski, tromboembolizm ve enfeksiyon başlıca dezavantajlarıdır.^[94,95]

Yetim (Orphan) bir hastalık için ilaç geliştirmede etik/küresel konular

PAH'la ilgili çoklu merkezli klinik çalışmalar artık dünya çapında yürütülmektedir. Az gelişmiş ülkelerdeki klinik uygulama standartları üzerine merkezlerin eğitimi, sadece dil engellerinden değil, aynı zamanda siyasi iklim ve düzenleyici uygulamalardaki farklılıklardan dolayı da bir sorundur. Ayrıca, bakım standardı tesisler ve bakım kalitesi oldukça farklıdır. Klinik çalışmaların yapıldığı yerlerin, hasta hakları ve güvenliğinin çalışma tarafında tehlikeye atılmadığından emin olmak için yeterli insan gücü ve eğitimi olmalıdır.^[101,102] Birçok ülkenin öksüz hastalığı olan hastaları tedavi etmek için sınırlı kaynağı vardır, bu yüzden tüm tedavileri onaylayamazlar.

Özet

PAH'ta yeni tedavi stratejileri geliştirmek için süregiden bir ihtiyaç vardır. Moleküler biyolojideki terapötiklerdeki gelişmeler yeni hedefler belirledi, fakat bunların hepsi gerçekçi bir şekilde değerlendirilemez ve dünya çapında az sayıda hastaya verilmiştir. Yeni çalışma tasarımları güvenliğinin ve etkinliğinin yeterli değerlendirilmesinden ödün vermeden yeni tedavilerin gelişimini artırabilir. PAH için potansiyel hedeflerin çoğu hayvan modelleri kullanılarak belirlenmiştir, fakat bu modellerin şimdiye kadar insan hastalıklarında güvenilir modeller olduğu kanıtlanmamıştır. Etkilenen hastalardan elde edilen dokulardaki hücresel ve moleküler olaylar *ex vivo* çalışmaları gibi diğer çalışma yaklaşımları, yeni ilaçlarla hedeflenecek yeni hastalık yollarını üretmede verimli olabilir.

Teşekkürler

Yazarlar, görev birimindeki yardımları için Nice 5. Dünya Sempozyumu tüm katılımcılarına teşekkür eder.

Dr. Saggat, United Therapeutics'in çalışanı olduğu 1 Eylül 2013'e kadar makaleye katkıda bulunmuştur. Dr. Barst vefat etmiştir. Burada ifade edilen düşünceler İlaç ve Besin Dairesinin (Food and Drug Administration) veya Avrupa Tıp Kurumlarının (European Medical Agencies) resmi düşüncelerini yansıtmayabilir. Dr. Gomberg-Maitland, Şikago Üniversitesinde baş araştırmacı olarak Actelion, Gilead, Medtronic ve Novartis'den kurumsal destek fonu almış, Acteli-

on, Gilead, Medtronic, Merck ve Ikaria için yürütme kurulları, bilimsel danışmanlık kurulları veya veri güvenliği izlem komitesinde bilfiil ve/veya danışman olarak görev almıştır. Dr. Bull United Therapeutics'den araştırmacı destek fonu almış ve Actelion danışma kurulunda görev üstlenmiştir. Dr. Saggar'ın EvoLung LLC ile bağlantısı vardır. Gilead danışma kurulunda görev üstlenmiş olup 1 Eylül 2013 itibariyle United Therapeutics çalışandır. Dr. Fleming Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Grimminger Bayer Schering, Pfizer, Ergonex ve Encysive'den araştırma fonları, Bayer Schering, Pfizer, Actelion, Encysive ve Novartis Pharmaceuticals'den ödenek almıştır. Ayrıca, Nycomed (Altana Pharma) firmasında danışman ve/veya danışma kurulu üyesidir. Dr. Stewart'ın Northern Therapeutics ve United Therapeutics ile bağlantıları vardır. Dr. Ghofrani'nin Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis ve Pfizer ile bağlantıları vardır. Dr. Rubin'in United Therapeutics, Bayer, GeNO, Ulusal Kalp ve Kan Enstitüsü (the National Heart, and Blood Institute), ABD Besin ve İlaç Dairesi (the U.S. Food and Drug Administration), Actelion, Lung LLC, Gilead, Reata Pharmaceuticals, Arena Pharmaceuticals ve Aires Pharmaceuticals ile bağlantıları vardır. Aires Pharmaceuticals ve GeNO'ya danışmanlık yapmıştır. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. Clin Pharmacol Ther 1997;61:275-91.
2. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. FDA's Bob Temple discusses strategies for successful drug trial. Available at: <http://www.aspet.org/advocacy/fda-botanicalre-search/strategies-for-successful-drug-trials/>. Accessed September 5, 2013.
3. Lubsen J, Pocock SJ. Factorial trials in cardiology: pros and cons. Eur Heart J 1994;15:585-8.
4. Kopec JA, Abrahamowicz M, Esdaile JM. Randomized discontinuation trials: utility and efficiency. J Clin Epidemiol 1993;46:959-71.
5. Gombert-Maitland M. Traditional and alternative designs for pulmonary arterial hypertension trials. Proc Am Thorac Soc 2008;5:610-6.
6. Gombert-Maitland M, Frison L, Halperin JL. Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: methodological and statistical concepts linked to quality. Am Heart J 2003;146:398-403.
7. Fleming TR, Odem-Davis K, Rothmann MD, Li Shen Y. Some essential considerations in the design and conduct of non-inferiority trials. Clin Trials 2011;8:432-9.
8. Fleming TR. Current issues in non-inferiority trials. Stat Med 2008; 27:317-32.
9. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, et al. Content validity—establishing and reporting the evidence in newly developed patient reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: part 2—assessing respondent understanding. Value Health 2011;14:978-88.
10. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, et al. Content validity—establishing and reporting the evidence in newly developed patient reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: part 1—eliciting concepts for a new PRO instrument. Value Health 2011; 14:967-77.
11. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo WS, Tucker GT, editors. Clinical Measurement in Drug Evaluation. New York, NY: J. Wiley, 1995:3-22.
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Accessed September 6, 2013.
13. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med 2012;31:2973-84.
14. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med 1996;125:605-13.
15. National Academies Press. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Evaluation-of-Biomarkers-and-Surrogate-Endpointsin-Chronic-Disease.aspx>. Accessed September 5, 2013.
16. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990;259:H1921-7.
17. Zhao YY, Zhao YD, Mirza MK, et al. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. J Clin Invest 2009;119:2009-18.
18. Fagan KA, Tyler RC, Sato K, et al. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. Am J Physiol 1999;277:L472-8.
19. Champion HC, Bivalacqua TJ, Greenberg SS, Giles TD, Hyman AL, Kadowitz PJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. Proc

- Natl Acad Sci U S A 2002;99:13248–53.
20. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996;93:266–71.
 21. Rossaint R, Pison U, Gerlach H, Falke KJ. Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl I:133–40.
 22. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399–405.
 23. Roberts JD Jr., Roberts CT, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Continuous nitric oxide inhalation reduces pulmonary arterial structural changes, right ventricular hypertrophy, and growth retardation in the hypoxic newborn rat. *Circ Res* 1995;76:215–22.
 24. So PP, Davies RA, Chandy G, et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:1504–9.
 25. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
 26. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of betablockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–6.
 27. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1625–30.
 28. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: e1–90.
 29. Usui S, Yao A, Hatano M, et al. Upregulated neurohumoral factors are associated with left ventricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2006;70:1208–15.
 30. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 652–60.
 31. de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin- aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:780–9.
 32. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachieri JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004;110:1308–12.
 33. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
 34. Maron BA, Zhang YY, White K, et al. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126:963–74.
 35. Goldsmith SR. Vasopressin receptor antagonists: mechanisms of action and potential effects in heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2006;73 Suppl 2:S20–3, discussion S30–3.
 36. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82: 1724–9.
 37. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1956–65.
 38. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1092–100.
 39. Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism: clinical and experimental* 1989;38:1124–44.
 40. Geraci MW, Moore M, Gesell T, et al. Gene expression patterns in the lungs of patients with primary pulmonary hypertension: a gene microarray analysis. *Circ Res* 2001;88:555–62.
 41. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation* 2002;105: 244–50.
 42. Archer SL, Fang YH, Ryan JJ, Piao L. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013;3:144–52.
 43. Barron JT, Gu L, Parrillo JE. Cytoplasmic redox potential affects energetics and contractile reactivity of vascular smooth muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1997;29:2225–32.
 44. McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004;95:830–40.
 45. Guignabert C, Tu L, Izikki M, et al. Dichloroacetate treatment partially regresses established pulmonary hypertension in mice with SM22alpha-targeted overexpression of the serotonin transporter. *FASEB J* 2009;23:4135–47.
 46. Fang YH, Piao L, Hong Z, et al. Therapeutic inhibition of fat-

- ty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:31–43.
47. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;93:135–42.
 48. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–6.
 49. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534–9.
 50. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419–25.
 51. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:210–21.
 52. Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:664–75.
 53. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:937–43.
 54. Tuder R, Groves B, Badesch D, Voelkel N. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275–85.
 55. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006;98:322–34.
 56. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S20–31.
 57. Fagan KA, Oka M, Bauer NR, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L656–64.
 58. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 2004;94:385–93.
 59. Wang Z, Jin N, Ganguli S, Swartz DR, Li L, Rhoades RA. Rho-kinase activation is involved in hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:628–35.
 60. Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:494–9.
 61. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1640–5.
 62. McNamara PJ, Murthy P, Kantores C, et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L205–13.
 63. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435–45.
 64. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90: 2188–95.
 65. Maruno K, Absood A, Said SI. VIP inhibits basal and histaminestimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995;268:L1047–51.
 66. Gunaydin S, Imai Y, Takanashi Y, et al. The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg* 2002;10:138–45.
 67. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339–46.
 68. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:1289–94.
 69. Galie N, Boonstra A, Ewert R, et al. Effects of inhaled avipratil (vasoactive intestinal peptide) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010:A2516.
 70. Said SI. Vasoactive intestinal peptide in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:786, author reply.
 71. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–87.
 72. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:493–502.
 73. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034–8.
 74. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935–42.
 75. Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani HA. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:956–70.
 76. Grimminger F, Schermuly RT. PDGF receptor and its antagonists: role in treatment of PAH. *Adv Exp Med Biol* 2010;661:435–46.
 77. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–

- 38.
78. Maitland ML, Ratain MJ. Terminal ballistics of kinase inhibitors: there are no magic bullets. *Ann Intern Med* 2006;145:702–3.
79. Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, et al. A dosing/ cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:303–10.
80. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicology and applied pharmacology* 2010; 244:190–5.
81. Chintalgattu V, Ai D, Langley RR, et al. Cardiomyocyte PDGFR β signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. *J Clin Invest* 2010;120:472–84.
82. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500–8.
83. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204–12.
84. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008;19:1613–8.
85. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 332–44.
86. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–9.
87. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.
88. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125: 2128–37.
89. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1566–71.
90. Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart DJ. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res* 2005;96:442–50.
91. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 750–7.
92. Lumens J, Arts T, Broers B, et al. Right ventricular free wall pacing improves cardiac pump function in severe pulmonary arterial hypertension: a computer simulation analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2196–205.
93. Hardziyenka M, Surie S, de Groot JR, et al. Right ventricular pacing improves haemodynamics in right ventricular failure from pressure overload: an open observational proof-of-principle study in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Europace* 2011;13:1753–9.
94. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO J* 2005;51:4–10.
95. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
96. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. 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.
97. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–8.
98. Javidfar J, Brodie D, Wang D, et al. Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1763–8, discussion 1769.
99. Javidfar J, Brodie D, Sonett J, Bacchetta M. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation using a single cannula in patients with pulmonary hypertension and atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:982–4.
100. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;9:853–7.
101. Farber HW, Walkey AJ, O'Donnell MR. Ethical issues associated with globalization of placebo-controlled in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:825–6.
102. Park MH, Rubin LJ. Editor's response to "ethical issues associated with globalization of placebo-controlled trials in pulmonary arterial hypertension." *J Heart Lung Transplant* 2010;29:827–8.

Anahtar sözcükler: Etik; pulmoner arter hipertansiyonu; terapötikler; çalışma tasarımları.

Key words: Ethics; pulmonary arterial hypertension; therapeutics; trial designs.

Pulmoner arteriyel hipertansiyona sağ kalp adaptasyonu: Fizyoloji ve patobiyoloji

Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology

**Dr. Anton Vonk-Noordegraaf,* Dr. François Haddad,† Dr. Kelly M. Chin,‡ Dr. Paul R. Forfia,§
Dr. Steven M. Kawut,|| Dr. Joost Lumens,¶ Dr. Robert Naeije,# Dr. John Newman,**
Dr. Ronald J. Oudiz,†† Dr. Steve Provencher,‡‡ Dr. Adam Torbicki,§§
Dr. Norbert F. Voelkel,|||| Dr. Paul M. Hassoun†**

*VU Üniversitesi Tıp Merkezi, Pnömoloji Bölümü, Amsterdam, Hollanda;

†Stanford Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Tıp Bölümü, Stanford, Kaliforniya, ABD;

‡Teksas Güney Batı Tıp Merkezi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Pulmoner Bölümü, Dallas, Teksas, ABD;

§Temple Üniversitesi Hastanesi, Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetersizliği Programı, Philadelphia, Pensilvanya, ABD;

||Pensilvanya Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Philadelphia, Pensilvanya, ABD;

¶Maastricht Üniversitesi, CARIM Kardiyovasküler Hastalıklar Okulu, Maastricht, Hollanda;

#Brüksel Serbest Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patofizyoloji Anabilim Dalı, Brüksel, Belçika;

**Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Nashville, Tennessee, ABD;

††UCLA David Geffen Tıp Fakültesi, Pulmoner Hipertansiyon Liu Merkezi, UCLA Liman Tıp Merkezi,
Biyomedikal Araştırma Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, Torrance, Kaliforniya, ABD;

‡‡Pulmoner Hipertansiyon Araştırma Grubu, "Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie
et de Pneumologie de Québec", Chemin Sainte-Foy, Québec, Kanada;

§§Lisansüstü Tıp Eğitim Merkezi, Pulmoner Dolaşım ve Tromboemboli Hastalıkları Bölümü, ECZ, Otwock, Polonya;

||||Virjinya Commonwealth Üniversitesi, Pulmoner ve Yoğun Bakım ve
Victoria Johnson Akciğer Araştırma Laboratuvarı, Richmond, Virjinya, ABD;

¶¶Johns Hopkins Üniversitesi, Baltimore, Maryland, ABD

Özet– Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında sağkalım sağ ventriküler (SaV) fonksiyon ile yakından ilişkilidir. PAH'da pulmoner yüklenme SaV sistolik fonksiyonun önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen, SaV'nün pulmoner hipertansiyona adaptasyonunda önemli farklılıklar vardır. Bu makalede, yazarlar PAH'da sağ kalp patobiyolojisinin gelişmekte olan kavramlarını tartışmaktadırlar. Daha özgün olarak, tartışma şu sorular üzerine odaklanmaktadır: 1) Sağ kalp yetersizliği sendromu en iyi nasıl tanımlanır? 2) PAH'da bozulan sağ ventrikül yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar nelerdir? 3) Sağ ventrikül kontraktilesi ve fonksiyonları ile bunların prognostik etkileri en iyi nasıl değerlendirilir? 4) RV hedefli tedavinin rolü nedir? Makale içerisinde yazarlar sağ ve sol kalp yetersizliği arasındaki farklılıklara ışık tutmuş ve gelecek araştırmalar için anahtar alanların altını çizmiştir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D22–33)^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Survival in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) is closely related to right ventricular (RV) function. Although pulmonary load is an important determinant of RV systolic function in PAH, there remains a significant variability in RV adaptation to pulmonary hypertension. In this report, the authors discuss the emerging concepts of right heart pathobiology in PAH. More specifically, the discussion focuses on the following questions. 1) How is right heart failure syndrome best defined? 2) What are the underlying molecular mechanisms of the failing right ventricle in PAH? 3) How are RV contractility and function and their prognostic implications best assessed? 4) What is the role of targeted RV therapy? Throughout the report, the authors highlight differences between right and left heart failure and outline key areas of future investigation. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D22–33) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Anton Vonk-Noordegraaf. Department of Pulmonology, VU University Medical Center, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, the Netherlands. e-posta: a.vonk@vumc.nl.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), hem pulmoner vasküler yapıyı hem de kalbi etkileyen ilerleyici bir hastalıktır.^[1-6] PAH ilk olarak pulmoner vasküler yapıda başlasa da, PAH hastalarının sağkalımı sağ ventriküler (SaV) fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir.^[7-19] Sağ ventrikül artan ardyüke duvar kalınlığını ve kontraktilesini arttırarak adapte olur. Ancak, hastaların büyük çoğunluğunda, bu kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve SaV fonksiyon bozukluğu gelişir. Bu makalede, PAH'da SaV patobiyolojisinde güncel anlayışın altı çizilmiş ve PAH'da sağ kalp yetersizliği (SaKY) yönetiminin altında yatan kanıtlara vurgu yapılmıştır. Aynı zamanda, PAH'da SaV araştırmalarındaki gelecek yönelimler ve öncelikler tartışılmıştır. Her ne kadar makalenin büyük kısmında PAH'da gelişen SaKY'ne odaklanılsa da, komite aynı zamanda sol kalp yetersizliği, ilerlemiş akciğer hastalığı ve konjenital kalp hastalığı olan hastalarda da SaV fonksiyonlarının güçlü bir öngördürücü olduğunu vurgulamak istemiştir.^[20]

Sağ kalp yetersizliği sendromunun tanımı

PAH hastalarında SaKY, artmış SaV ardyükünün sonucu olarak istirahat ve egzersizde kanın yetersiz sunumuna ve/veya artmış sistemik venöz basınca bağlı karmaşık klinik bir sendromdur.

SaKY'nin başlıca klinik bulguları egzersiz kısıtlaması ve sıvı retansiyonudur. Egzersiz kısıtlaması SaKY'nin en erken belirtisidir ve PAH hastalarında sağkalımın güçlü bir öngördürücüsüdür.^[8,14,21] Egzersiz kısıtlaması egzersiz sırasında akım rezervinde azalma ile ilişkilidir (azalmış zirve kardiyak indeks).^[22-24] Ek olarak, periferik kan akımında azalma laktat üretimini arttırarak kas yorgunluğu ve egzersiz kısıtlamasına katkıda bulunur. PAH hastalarında veya ameliyat edilemeyen tromboembolik pulmoner hipertansiyonda yaklaşık %12 olarak görülen supra-ventriküler taşikardi de klinik kötüleşmeye ve azalmış egzersiz kapasitesine yol açabilir.^[25] PAH'ın daha az sıklıkta rastlanan bir belirtisi olan senkop, sıklıkla akım rezervinde ciddi kısıtlanmayı gösterir. Tıpkı sol taraflı kalp yetersizliği gibi, SaKY kronik böbrek yetersizliğine ve hiponatremiye neden olabilir.^[26] Shah ve ark.^[27] PAH hastalarında kronik böbrek yetersizliğinin artmış sağ atriyal basınçla ve daha yüksek ölüm ve transplantasyon olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, akut böbrek yetersizliği akut SaKY sonrası kötü sonlanım ile ilişkilidir.^[28] Konjestif hepatopati SaKY ve PAH olan hastalarda sıklıkla

görülse de, siroz ciddi SaKY'nin geç bir komplikasyonudur. Kötüleştiren hipoksemi ve PAH olan hastalarda, patent foramen ovaleden sağdan sola şant olabileceği akla gelmelidir.

PAH hastaları, aynı zamanda, akut kalp yetersizliği

sergileyebilir. Son çalışmalar PAH ve akut SaKY nedeniyle hastane başvurusu gerektiren hastalarda kısa dönem mortalitenin %40'a kadar yüksek olabileceğini göstermiştir.^[29-32] Akut SaKY hastalarının büyük çoğunluğu diüretik tedavi gerektiren konjestif belirtiler ile hastaneye başvursa da, hastaların küçük bir kısmında inotropik veya vazopresör destek gerektiren düşük kardiyak output sendromu görülebilir.^[29,30] PAH hastalarında en yaygın ölüm nedeni ilerleyici SaKY olsa da, ani ve beklenmeyen ölüm gerçekleşebilir.^[33] Hooper ve ark.'nın^[33] yaptığı bir çalışmada resüsitasyon uygulanan kardiyopulmoner arrest hastalarında ani ölüm %17 olarak bildirildi. Kardiyopulmoner arrest gelişen hastaların tümünde (sadece ani ölüm olanlar), kardiyopulmoner resüsitasyon sırasındaki ilk elektrokardiyogramda %45 bradikardi, %28 elektromekanik dissosiyasyon, %15 asistoli, %8 ventriküler fibrilasyon ve %4 diğer ritimler izlenmişti.

Kronik sol kalp yetersizliği hastalarında, kalp yetersizliği 4 gelişim evresine ayrılır: kalp yetersizliği riski bulunması (evre A), "asemptomatik" kalp yetersizliği (evre B), semptomatik kalp yetersizliği (evre C) ve son dönem kalp yetersizliği (evre D).^[34] Bu sınıflama, ilerlemiş SaKY (evreD) olan hastaların büyük çoğunluğunun akciğer transplantasyonu sonrası ters yeniden şekillenme geliştirebileceği uyarısıyla SaKY hastalarına uyarlanabilir. Aynı zamanda, önemli olarak, genellikle sağ ventrikül ve sol ventrikülü ayrı oluşumlar olarak düşünsük de, bu ayrım bir parça yetersizdir, çünkü her iki ventrikül interventriküler septum, paylaşılan miyofibriller ve perikardiyum aracılığı ile ilişki halindedir. Ventriküller arası bağıllık nedeniyle, SaKY olan hastalar sıklıkla sol ventriküle relaksasyon bozuklukları sergilerler, ciddi olgularda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bile görülebilir.

Kısaltmalar:

BNP	B tipi natriüretik peptit
CO	Kardiyak debi
Ea	Arteriyel esneklik
Ees	Ventriküler esneklik
MHC	Miyozin ağır zinciri
MPAP	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAC	Pulmoner arter kompliyansı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RAP	Sağ atriyum basıncı
RHF	Sağ kalp yetersizliği
RNA	Ribonükleik asit
RV	Sağ ventrikül
SaVEF	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

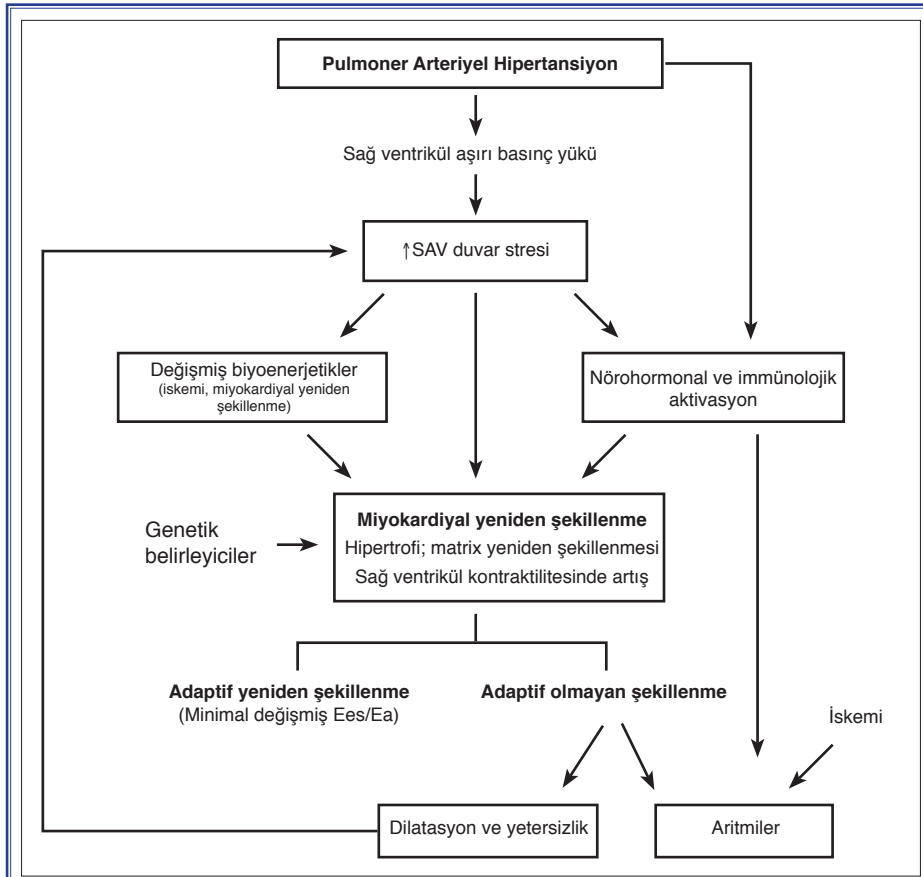
[2,20,35] Son çalışmalar PAH hastalarında sol ventrikülde elektrofizyolojik yeniden şekillenmeye vurgu yapmaktadır.^[36]

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği

PAH'da SaV yeniden şekillenmenin sürekliliği.

PAH'da SaV adaptasyon ve ventriküler yeniden şekillenme sadece pulmoner vasküler hastalığın ciddiyetine değil, aynı zamanda nörohormonal aktivasyon, koroner perfüzyon ve miyokart metabolizmasına da bağlı olan karmaşık bir süreçtir (Şekil 1).^[6,20,37-45] SaV adaptasyonu etkileyebilecek diğer faktörler; pulmoner hipertansiyon başlangıç zamanı ve hızını, altta yatan etiyolojiyi ve henüz iyi tanımlanmamış olsa da genetik ve epigenetik faktörleri içerir.

PAH'da ventriküler yeniden şekillenme süreklilik gösterse de, deneysel çalışmalar morfometrik ve moleküler özellikler açısından 2 farklı ventriküler yeniden şekillenme paterni ortaya koymuştur: adaptif ve adaptif olmayan yeniden şekillenme (Tablo 1). Adaptif yeniden şekillenme daha fazla konsantrik yeniden şekillenme (daha büyük kütle/hacim oranı) ve korunmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile karakterize iken (ör: Eisenmenger sendromu hastalarında gözlenen ventriküler yeniden şekillenme), adaptif olmayan yeniden şekillenme daha fazla eksantrik hipertrofi ve daha kötü sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile karakterizedir (ör: bağ dokusu hastalığıyla ilişkili PAH ve idiyopatik PAH hastalarında görülen yeniden şekillenme).^[9,46] Sıklıkla anüler dilatasyona bağlı triküspit yetersizliği de ters ventriküler yeniden şekillenme ve azalmış akım rezervine neden olabilir. Aynı zaman-



Şekil 1. PAH'ta sağ ventrikül disfonksiyonunun patofizyolojisi. Artmış sağ ventrikül duvar stresi, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve değişmiş biyoenerjetikler pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ ventrikül yeniden şekillenmesine katkıda bulunurlar. Adaptif yeniden şekillenme minimal değişmiş ventriküloarteryel eşleşme ile ilişkilidir. Ayrıca adaptif olmayan yeniden şekillenme ile birlikte ilerleyici sağ ventrikül dilatasyonu sağ ventrikül stresine daha katkıda bulunur. Champion et al.,^[5] Benza et al.,^[8] and Rudski et al.^[99] dan izin ile uyarlanmıştır.

Tablo 1. Sağ ventrikül uyumsuz yeniden şekillenmeye karşı adaptif şekillenmenin sürekliliği

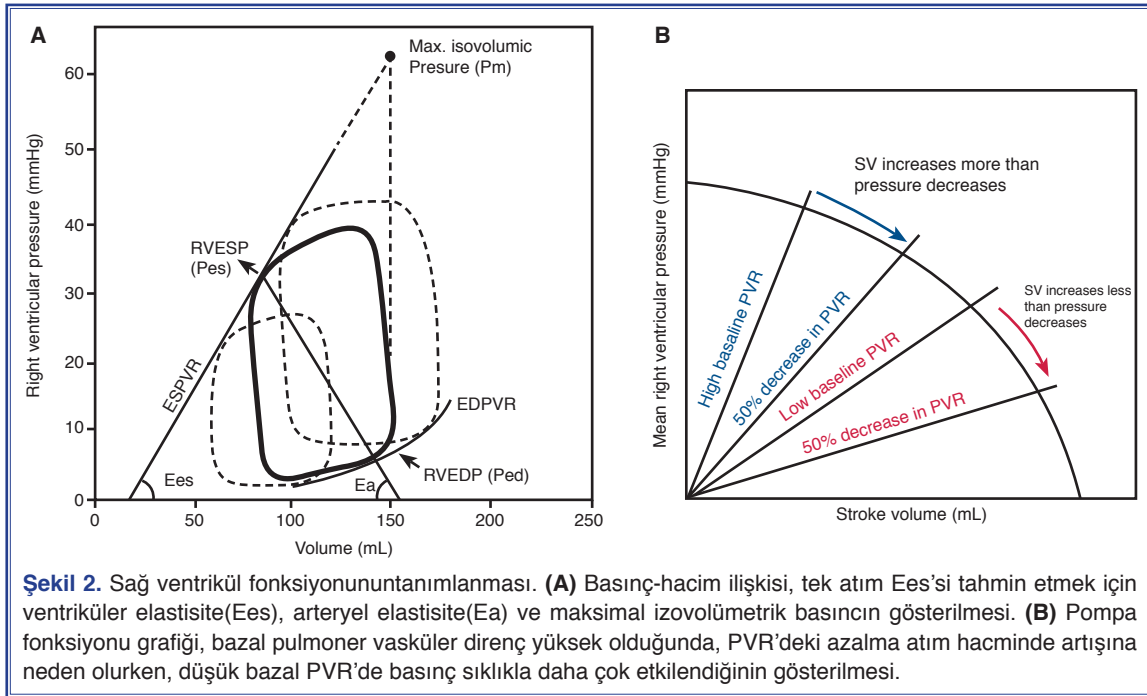
Özellikler	Adaptif yeniden şekillenme	Adaptif yeniden şekillenme
Yeniden şekillenme		
SaV boyutu	Normal boyut-hafif dilatasyon	Sağ ventrikül genişlemesi
Kütle/hacim oranı	Yüksek	Düşük
Fonksiyon		
VA eşleşme	Genellikle korunmuş ya da hafifçe azalmış	Düşük
İstirahatte SaVEF	Normal-hafifçe azalmış	Azalmış
CPET	Genellikler daha iyi korunmuş egzersiz kapasitesi ve solunum etkinliği	Azalmış egzersiz kapasitesi ve Artmış solunum etkinliği
Ventriküler/akım rezerv	Muhtemelen erken azalmış	Azalmış
BNP ya da NT-BNP	Normal	Yükselmiş
Perfüzyon	Normal ya da hafifçe bozulmuş	Azalmış
Metabolizma	Normal glukoz alımı	Artmış glukoz alımı
Moleküler (seçilmiş)		
Mikro-RNA 133a	Normal	Azalmış
Apelin	Artmış	Ciddi şekilde azalmış
İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1	Artmış	Artış yok
Vasküler endotelial büyüme faktörü	Artmış	Normal/azalmış
Hexokinaz-1	Azalmış	Artmış
Alkol dehidrogenaz-7	Normal	Azalmış

Moleküler verilerin çoğu deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Ventrikül rezervi, egzersiz ve farmakolojik stres sırasında sağ ventrikül diyastol basıncındaki dinamik değişiklikler ya da sağ ventrikülün kontraktıl yanıtını gösterir. BNP: B-tipi natriüretik peptid; CPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi; NT-BNP: N-terminal B-tipi natriüretik peptid; RNA: Ribonükleik asit; SaV: Sağ ventrikül; SaVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; VA: Ventriküloarteriyel.

da, patent foramen ovale yoluyla gelişen sağdan sola şant adaptif olmayan yeniden şekillenme ve daha ciddi SaKY olan hastalarda daha sık görülmektedir.^[47] Son çalışmalar, aynı zamanda, SaV dissenkronisinin adaptif olmayan yeniden şekillenmenin ve daha ciddi fonksiyon bozukluğunun bir belirtici olduğunu öne sürmektedir.^[48-54] PAH'da, sol ventrikül erken diyastolik fazda iken sağ ventrikül serbest duvarı halen kasılmakta, bu durum geç sistolik sola doğru septal harekete neden olmaktadır.^[55] Mekanik stres altında miyositler kontraksiyon zamanlarını ve aksiyon potansiyeli sürelerini uzattıklarından, artmış duvar stresi olan sağ ventrikül yetersizliğinde sağ-sol ventrikül arası dissenkroni artacaktır ki; bu durum dissenkroni ölçümlerinin neden prognoz ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır.

Basınç yüklenmesine bağlı ventrikül yeniden şekillenmeleri karşılaştırıldığında, sağ ve sol ventrikül arasında çeşitli farklılıklar görülmektedir. İlk olarak, sol ventrikül basınç yüklenmesi olan durumlarla (ör: sistemik hipertansiyon, aort darlığı) karşılaştırıldığın-

da PAH seyrinde daha erken dönemde ventriküler genişleme gerçekleşir. Mekanik açıdan bu durum, SaV kalınlığının daha az olması nedeniyle, karşılaştırılabilir basınç artışlarında SaV duvar stresinin daha yüksek oluşu ile kısmen açıklanabilir. İkinci olarak, aort darlığı ya da ciddi sistemik hipertansiyonu olan hastalarda görülen miyokardiyal fibrozis, SaV basınç aşırı yüklenmesi olan hastalarla karşılaştırıldığında daha az yaygındır (sıklıkla ventrikül hacminin <%10'u) ve sıklıkla SaV-septum birleşme noktaları ile sınırlıdır.^[56-59] Bu, ciddi SaKY olan hastaların büyük çoğunluğunda transplantasyon sırasındaki sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SaVEF) ileri derecede azalmış olsa da, akciğer transplantasyonu sonrasında ventrikül fonksiyonlarının nasıl iyileşebildiğini açıklamaktadır.^[60-63] Tek başına akciğer transplantasyonu sonrası hangi hastaların sağ kalp fonksiyonlarında iyileşme olmayacağını belirlemek ve böylece kalp-akciğer transplantasyonundan fayda görecektir hastaları tespit etmek devam eden çalışmaların konusu olmayı sürdürmektedir.



PAH'da ventriküloarteriyel eşleşme ve kardiyopulmoner ünite kavramı. PAH araştırmalarında son odak noktası, pulmoner vasküler yapı ve sağ kalbi ayrı yapılar olarak incelemekten, kardiyopulmoner üniteyi bir sistem olarak analiz etmeye doğru kaymıştır.^[57] Bu yalnızca fizyolojik bakış açısından değil, aynı zamanda terapötik yönden de geçerlidir. Çeşitli çalışmalar, PAH'a sağ ventrikül adaptasyonunun, ventrikülün artmış ardyüke cevap olarak kontraktıl fonksiyonunu arttırabilme özelliğine bağlı olduğunu göstermiştir.^[43,65] "Ventriküloarteriyel eşleşme" özellikle ventriküler kontraktilite ve ardyük arasındaki ilişkiyi ifade eder (Şekil 2). En objektif ölçütü ventriküler esneklik ile arteriyel esneklik arasındaki orandır. Her ne kadar bu fikir temelde sol ventrikülü ilgilendiren çalışmalara dayansa da, sağ ventrikül için ventriküler/arteriyel esneklik oranının, SaV mekanik işi ve oksijen tüketimi arasındaki ideal dengeye karşılık gelen 1,5 ve 2,0 arasında olduğu kabul edilmektedir.^[5,43,66] Kuehne ve ark. daha önceden PAH'da kronik SaV basınç aşırı yüklenmesinin, artmış SaV miyokardiyal kontraktiliteye rağmen azalmış SaV pompa fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Son çalışmalarda ventriküloarteriyel ölçümlerin kullanımıyla, skleroderma ile ilişkili PAH hastalarında, ardyüğü-eşleşmiş idiopatik PAH ile karşılaştırıldığında, ventriküloarteriyel eşleşmenin daha kötü olduğu doğrulanmıştır.^[67]

Klinik olarak, SaV ardyüğü arteriyel esneklik ve pulmoner vasküler direnç gibi basit yüklenme ölçümleri kullanılarak tahmin edilir (Tablo 2). Arteriyel esneklik, basınç-hacim eğrisi analizleri sırasında kullanılan ardyük ölçütüdür, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arteriyel kompliyans ise pulmoner dolaşımın rezistif ve pulsatil yükünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Pulmoner yükün rezistif ve pulsatil bileşenleri aynı zamanda sağ ventrikül işini tanımlamak için de uygundur. Güncel çalışmalar kararlı ya da rezistif bileşenlerin toplam SaV hidrolik gücünün yaklaşık %77'sinden sorumlu olduğunu ve kalan %23'ün pulsatil bileşen için kullanıldığını göstermiştir.^[68] Bu nispeten sabit dağıtım sistemik dolaşım ile karşılaştırıldığında pulmoner dolaşımın kendine özgü özelliklerinden dolayıdır. Sistemik dolaşımın aksine, pulmoner dolaşımdaki direnç ve kompliyans süreç boyunca ve tedavi sonrası birbirleri ile ters ilişkilidir (Şekil 3).^[69,70] Bu pulmoner dolaşımdaki rezistif damarların aynı zamanda sistemin kompliyansına da katkıda bulunmasından dolayıdır.^[71] Bununla birlikte, son çalışmalar yükselmiş pulmoner kapiller tıkalı basıncının pulmoner sistemde direnç-kompliyans sabitini düşürebileceğini rezistif yerine pulsatil yükü arttırarak net SaV ardyükünü arttırabileceğini göstermiştir.^[72] Ardyükün daha önceden adı geçen indeksleri klinik olarak faydalı olsa da, SaV ardyükünün daha fizyolojik bir tanımının ventrikül basıncı, boşluk ge-

Tablo 2. Ventriküler ve pulmoner yükün ölçümleri

Yük bileşeni	Denklem ya da tanımlama	Yorum
PVR	$PVR=TPG/CO$	Rezistif yükün en yaygın olarak kullanılan klinik ölçüsü
PAC	$PAC=SV/PP$	Pulsatil yükün en yaygın olarak kullanılan klinik ölçüsü
Ea	$Ea=SaVESP/SV$	Basınç-volüm eğrisi analizinde yaygın kullanılan yük ölçümü
Pulmoner empedans	Harmoniklerine göre Fourier dönüşüm ürünü	Deneysel ve araştırma durumlarında kullanılır: Tek bir sayı ile özetlenemez.
DPPG	$DPPG=DPAP - \text{ortalama PCWP}$	Sol kalp hastalığı ile orantısız kalp yetersizliğini değerlendirmek için yeni belirteçler
Ortalama pulmoner arter distensibilitesi	(Alan sistol-Alan diyastol)/ Alan sistol	MRG ile değerlendirilir; erken PH'ı tespit etmede kullanılabilir
Ortalama PAP-CO eğimi	Ortalama PAP-CO ilişkisinin eğimi Ya da TPG-CO ilişkisinin eğimi	Eğim diencin akıma karşı daha dinamik kavramını temsil eder; egzersize bağlı PH'ı tanımlamanın fizyolojik bir yolu olabilir.
SAV ardyükü	SaV stresi tarafından tahmin edilen; $SaVESWS=(0.5 \times SaVSP \times rSaVES)/SaVES$ Duvar kalınlığı	Basitleştirilmiş formül, SaV geometriyi değerlendirmek daha zor olduğu için.

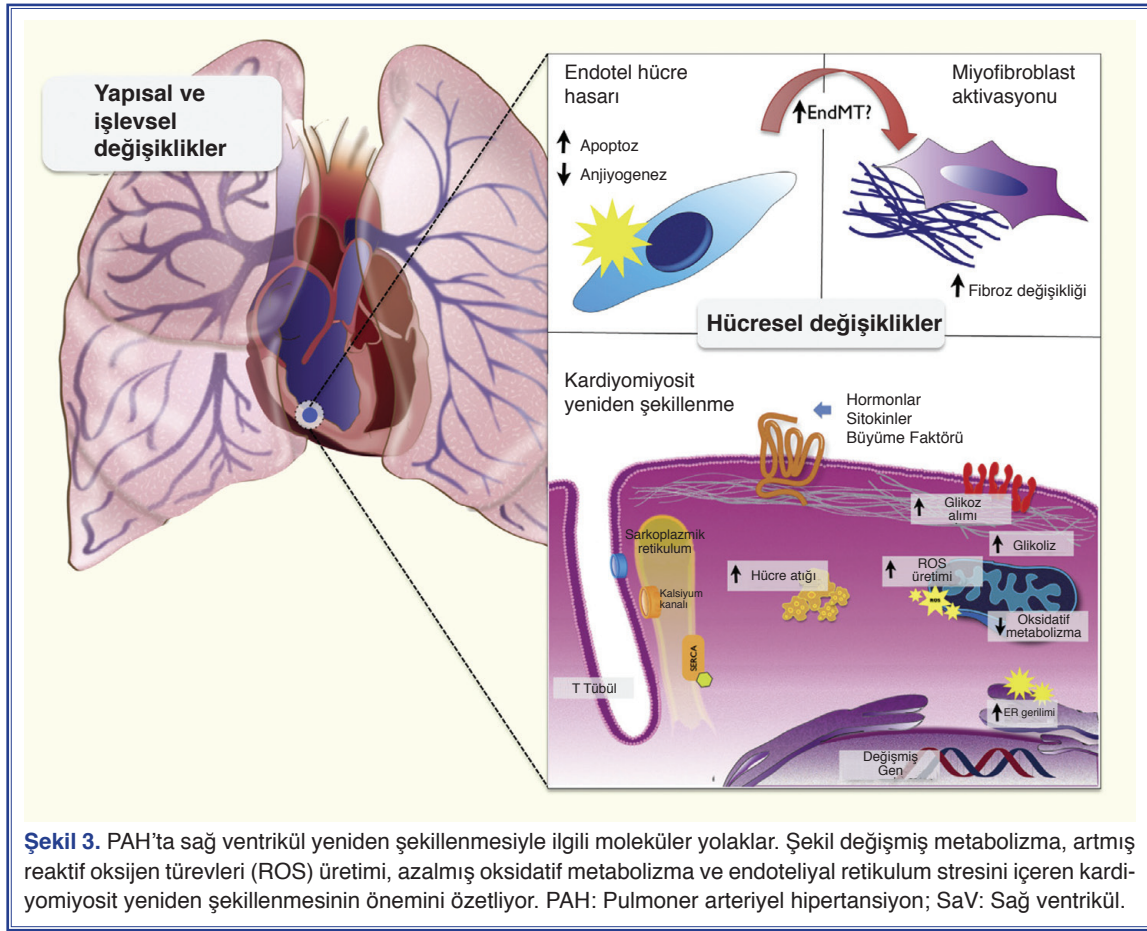
PVR, VKI'ye göre indekslenebilir. Genellikle, PAC indekslenmemiştir. Çünkü PAC basınç ve akım ölçümünü temsil eder. CO: Kardiyak debisi; DPAP: Diyastolik pulmoner arter basıncı; DPPG: Diyastolik pulmoner basınç gradienti; Ea: Pulmoner arter elastisitesi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PAC: Pulmoner arter kapasitesi; PAP: Pulmoner arter basıncı; PCWP: Pulmoner kapiller kama basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PP: Pulmoner basınç; PVR: Pulmoner vasküler direnç; rSaVES sağ ventrikül sistol sonu yarıçapı 1/4; SaV: Sağ ventrikül; SaVES: Sağ ventrikül sistol sonu; SaVESP: Sağ ventrikül sistol sonu basıncı; SaVESWS: Sağ ventrikül sistol sonu duvar stresi; SaVSP: Sağ ventrikül sistolik basınç; SV: Atım hacmi; TPG: Transpulmoner gradiyent.

nişlikleri, duvar kalınlığı ve ventriküler geometri gibi sistol sırasında toplam miyokart duvar stresini (ya da gerilimi) yansıtan tüm faktörleri hesaba katması gerekir. Ek olarak, triküs pit yetersizliği ya da sağ-sol şant (ör: patent foramen ovale, septal defekt ya da atriyal septostomi yoluyla) da daha az dirençli başka bir yol sunarak ardyükü azaltabilir.^[73-75] Ardyükün daha kapsamlı modelleri SaKY seyrini daha iyi tahmin edebilir. Araştırma grupları bölgesel kardiyak miyofibril mekaniklerini, genel kardiyovasküler sistem dinamiklerine ve adaptasyonuna ilişkilendiren biyofiziksel modeller geliştirme üzerine çalışmaktadırlar. Bu modeller kalbin PAH'a uyum mekanizmalarına yeni anlayışlar kazandırır.^[76,77] Benzer olarak, önyük pasif diyastol sonu ventrikül duvar stresini (ya da gerilimi) etkileyen faktörlerin bileşimi olarak tanımlanabilir. İdeal önyük, belirgin sistemik konjesyon ya da renal bozukluk yapmaksızın en yüksek kardiyak debiyi sağlayan önyüktür.^[27] Bu özellikle akut SaKY olan hastalarda önyükün belirlenmesi sırasında önemlidir ve yönetim bölümünde tartışılmıştır. Güncel derlemelerde, basınç aşırı yükü olan SaV'ün yeniden şekillenmesinde farklı yolakların varlığı özetlenmiştir.^[40,78] Basınç aşırı yükü olan sağ ventrikül çalışmaları

için kullanılan farklı hayvan modelleri Guihara ve ark. tarafından derlenmiştir.^[79] Daha güncel araştırmalar, PAH ve SaKY'de yeni molekülleri izlemek için uyarılmış pluripotent kök hücreleri kullanmaktır; bu yeni yöntemler için kavram kanıtı sonuçlarına önümüzdeki birkaç yıl içinde ulaşılabilecektir. Her ne kadar genetik çalışmalar PAH'da yeni, duyarlı bölgeler tanımlasa da, SaKY'ne duyarlılık yaratan genetik bölgelerin tanımlanması için, daha geniş örnek büyüklükleri olan ve ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ardyük bakımından eşleşmenin sağlandığı çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Artmış reaktif oksijen türevleri, miyokart apoptotik yolaklarının aktivasyonu ve nörohormonal aktivasyon (ör: adrenerjik ve anjiyotensin yolakları) gibi pek çok mekanizma basınç aşırı yükü olan ventrikülün adaptif olmayan yeniden şekillenmesine katkıda bulunur.^[80-82] Önemli olarak, kardiyomiyosit hibernasyonu ve büyümesi, PAH'ta pulmoner vasküler yapıda izlenen apoptoz direnciyle çelişkili olarak durma gösterir (Tablo 3, Şekil 3).^[83]

Sağ ve sol ventrikül yetersizliği karşılaştırıldığında, transkripsiyon faktörlerinde, mesajcı ribonükleik



asit (RNA) ve mikro RNA'lar da hem üstüste gelmeler hem de değişken sentezler gözlenmektedir. Sağ ve sol ventrikül arası farklılıklar, farklı mekanik özelliklerinden olduğu kadar farklı embriyolojik kökenlerinden de kaynaklanmaktadır. Sağ ventrikül postpartum dönemden itibaren daha düşük bir dirence maruz kalmaktadır. Embriyolojik bakış açısından, sağ ventrikül kalbin ön bölgesinden, sol ventrikül ise arka bölgesinden köken alır.^[84] Bu farklılıklar normal sağ ventrikülde İroquois homeobox ve atriyal natriüretik peptid salınımının olmayışını açıklayabilir.^[41,85,86] B tipi natriüretik peptid yetersizlikteki sağ ventrikülden salınsa da, rekombinan B tipi natriüretik peptide sağ ventrikülün cevabı farklı olabilir; bunun yüklenme durumlarındaki farklılıklardan dolayı olup olmadığını belirlemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.^[87,88] Sol ventriküldeki gibi, hızlı alfa miyozin ağır zinciri azalması ve yavaş beta izoformların senkronize aşırı salınımı basınç aşırı yüklenmesi olan sağ ventrikülde de görülmektedir.^[89] Alfa kardiyak aktin azalmasının kontraktıl performans üzerine uzun dönem sonuçları halen bilinmezliğini koru-

maktadır.^[40] Alfa miyozin ağır zinciri güç üretmek için büyük miktarlarda adenoazin trifosfat gerektirdiğinden, azalmış alfamiyozin/betamiyozin oranı enerji koruyucu bir durum sergiler ve sağ ventrikülün uzun dönem kompensasyonunda avantaj sağlayabilir. Mikroarray gen çiplerinin kullanıldığı çalışmalarda, basınç aşırı yüklenmesi olan sol ventrikül ile karşılaştırıldığında basınç aşırı yüklenmesi olan sağ ventrikülde yollarından bir tanesinin daha aktif olduğu gösterilmiştir, bu yolak hücre proliferasyonu, migrasyon, inflamasyon, glukoz regülasyonu ve apoptozisde yer alan bir serin/treonin protein kinaz olan glikojen sentaz kinaz 3b aktivitesini etkileyen Wnt yolağıdır.^[90] Deneysel ve insan çalışmalarında basınç aşırı yüklenmesi olan sağ ventrikülde kalp boşluğuna özgü fosfodiesteraz tip 5 salınımı gösterilmiştir.^[91,92] Fazla miktarda gerçekleşen mikro-RNA sentezi sağ ve sol ventrikül yetersizliğinde benzer olsa da, Reddy ve ark.^[93] 4 mikroRNA'nın (34a, 28, 148a ve 93) SaKY/SaV hipertrofisinde arttığını, ancak sol kalp yetersizliği/SoV hipertrofisinde azaldığını göstermişlerdir.

Tablo 3. PAH'lı hastalarda pulmoner dolaşım ve sağ ventrikülün karşılaştırılmalı yeniden şekillenmesi: Ana hücrel ve interstisyel özellikler^[19-22]

	Pulmoner dolaşım	Sağ ventrikül
Farklılıklar		
Hücrel değişiklikler	Apoptoza direnç ve bozuk proliferasyon (PAECs and PSMCs), hiperplazi ve migrasyon (PSMCs)	Büyüme durması apoptozisi (CMS)
Mikrodolaşım değişiklikleri	Düzensiz anjiyogenez	Azalmış kapiller yoğunluk
Benzerlikler		
Ekstraselüler matriks	Artmış interstisyel fibroz	Artmış interstisyel fibroz
Mitokondriyal yeniden şekillenme	Azalmış sayı anormal şekil ve boyut, Artmış oksidatif kapasite	Artmış sayı anormal şekil ve boyut, Azalmış oksidatif kapasite
Metabolik dönüşüm	Glikolitik değişme	Glikolitik değişme
Tartışmalar		
Enflamasyon	Artmış mononükleer hücreler ve enflamatuvar sitokinler	Artmış mast hücreleri ve enflamatuvar sitokinler
Nörohormonal modülasyon	Artmış ACE aktivitesi (PAECs); β 1-adrenerjik Reseptör down-regülasyonu (PSMCs)	AT-R1 sinyal yolunun bozulması
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AT-R1: Anjiyotensin II reseptör tip 1; CM: Kardiyomyosit; PAEC: Pulmoner arter endotel hücresi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PSMC: Akciğer vasküler düz kas hücreleri.		

Miyokart metabolizmasında izlenen bir değişiklik SaKY'nin önemli bir özelliğidir. Yağ asidi oksidasyonundan glikolize dönüş, karbonhidrat metabolizması yağ asidi oksidasyonuna göre daha az oksijen gerektirdiğinden, stres altındaki sol ventrikül için muhtemelen koruyucu bir cevaptır.^[81] Aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçişle sonuçlanan azalmış mitokondriyal aktivite kompanse SaV hipertrofisinden adaptif olmayan yeniden şekillenmeye geçişte etkili olabilir.^[81] Kapiller ağın yetersiz uyumu ve miyokart iskemisi de vasküler endotelial büyüme faktör haberleşmesini ve hipertrofik cevabı bozabilir.^[94] SaV yetersizliğinde azalmış ventrikül kompliyansa katkı sağlayan, artmış miyokardiyal fibrozis hızı bildirilmiştir.^[56,95]

Güncel hayvan ve insan çalışmaları, basınç aşırı yüklenmesi olan sağ ventrikülden enflamasyonun rolünü desteklemektedir.^[82,96] Watts ve ark. çalışmalarında^[97], makrofajların kronik pulmoner hipertansiyonda ilerleyici yeniden şekillenme sürecinde rol aldığını, nötrofillerin ise akut ardyük artışından hemen sonra SaV miyokardında bulunduğunu göstermiştir.^[97] Devam eden çalışmalar PAH hastalarında SaKY geli-

şiminde makrofajların, T- düzenleyici hücrelerin ve lökotrienlerin rolünü araştırmaktadır.

Sağ kalp büyüklüğü ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi: İstirahat parametrelerinden dinamik değerlendirmeye doğru

Sağ kalp değerlendirmesi PAH hastalarının yönetiminin önemli bir parçasıdır.^[98] Klinik uygulamada ekokardiyografi sağ kalp değerlendirilmesinde temel yöntem olsa da, manyetik rezonans görüntüleme SaV kütlelerini, SaV hacmini ve SaVEF'yi değerlendirme- de en güvenilir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ek olarak, manyetik rezonans görüntüleme regürjitan hacimlerin miktarı; bölgesel skar dokusu göstergesi olarak gecikmiş tutulum, miyokardiyal strain, koroner perfüzyon ve pulmoner pulsatiliteyi değerlendirme imkanı da sunmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi deneysel olarak SaV ve pulmoner metabolizmayı değerlendirmek ve özel merkezlerde apoptozisi görüntülemek için kullanılmaktadır. Son olarak, iletken kateterizasyon ventriküler ve arteriyel esneklik ve ventriküloarteriyel eşleşmenin değerlendirilmesinde altın standart metottur.^[5,43]

Amerikan Ekokardiyografi Birliği kılavuzları sağ kalbin normal ekokardiyografik değerlerinin en kapsamlı derlemesini sunmuştur.^[99] Kılavuz aynı zamanda, yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre sağ kalp ölçümleri için ekokardiyografik referans skalalarına ihtiyaç olduğunu altını çizmektedir. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) araştırmacıları, 4204 katılımcıdan oluşan büyük bir toplulukla yaptıkları çalışmalarında SaV kütle ve sistolik fonksiyonları için yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre normal değerler geliştirme fırsatını bulmuştur.^[100] Kawut ve ark.^[100] genel olarak, daha genç yaş, erkek cinsiyet, Hispanik etnik kökenin daha fazla SaV kütlesi ile; daha ileri yaş ve kadın cinsiyetin ise daha yüksek SaVEF ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Daha yakın zamanda, pek çok araştırmacı, dinamik sağ kalp ve pulmoner dolaşım ölçümlerini tanımlama üzerinde çalışmaya devam etmektedir. Bu dinamik ölçümler, RV rezervi yanısıra egzersiz ya da farmakolojik stres sonrası genellikle ya zirve SaVEF, zirve atım hacmi ya da zirve kardiyak index olarak tanımlanan ortalama pulmoner arteriyel basınç-kardiyak debi eğimini içermektedir.^[101,102] Kontrol grubunda, ortalama pulmoner arteriyel basınç-kardiyak debi eğimi genellikle <1,5–2,5 mmHg.dk/Lt'dir ve daha yaşlı sağlık bireylerde daha yüksek ortalama eğim değerleri mevcuttur.^[22,103-113]

Komite, SaVEF, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi gibi SaV sistolik performansının yaygın kullanılan indekslerinin ventrikül kontraktilesinden daha çok PAH'da artan ventriküloarteriyel eşleşmenin belirteçleri olduğunu vurgulamaktadır.^[65] Komite üyelerinin vurgulamak istediği bir diğer uyarı ise kardiyak cerrahi sonrası triküspid anüler plan sistolik yer değiştirmesindeki azalmanın SaVEF'de karşılık gelen değişikliği yansıtmadığıdır.^[114]

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sonlanımın öngörülmesi: Sağ kalbin önemi

PAH hastalarında sonlanımın öngörülmesi, görüntüleme parametrelerini karşılaştıran küçük çalışmalar yanısıra, geniş toplulukların yer aldığı projelerde de yaygın olarak çalışılmıştır.^[7,8,10,12,13,16–19,115–123] Çalışmalardan elde edilen kalıcı bir bulgu PAH'daki sağkalımın, artmış basınç aşırı yüklenmesine karşı gelişen SaV'nin adaptasyonu ile yakından ilişkili olduğudur. Hemodinamik çalışmalar sağ atriyal basınç ve kardiyak debinin öngördürücü değerini göstermiş-

tir.^[7,14,117,118,124] Ekokardiyografik çalışmalar; triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi, SaV miyokardiyal performans indeksi, atriyal büyüklük ve perikardiyal efüzyonun öngördürücü etkilerinin altını çizmektedir.^[10,12,13,17,125] Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları atım hacmi indeksi, SaVEF ve indekslenmiş SaV diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerinin öngördürücü etkilerine vurgu yapmaktadır.^[18,115,116,122,126] Gecikmiş tutulumun, PAH ciddiyeti ile ilişkili olsa da, bağımsız öngördürücü özelliği henüz ispatlanamamıştır.^[127] Daha güncel çalışmalar SaV strain'inin olası öngördürücü değerini göstermiştir.^[17] Kardiyak biyobelirteçler arasında B tipi natriüretik peptid (ve N terminal B tipi natriüretik peptid) ve troponin PAH'da en çok çalışılan biyobelirteçler olmuştur ve her ikisi de sonlanım için öngördürücü bulunmuştur.^[8,119,128–132] Daha yeni çalışmalar, aynı zamanda, PAH'da yüksek duyarlılıklı troponin testlerinin rolüne vurgu yapmaktadır.^[129,130] Egzersiz testleri ise maksimal oksijen tüketimi, sağdan sola şant, egzersizle maksimal kardiyak index ve basınç-kardiyak debi eğiminin değerlerini vurgulamaktadır.^[48,101]

PAH'da sonlanımla ilişkili gelecek çalışmalar, özellikle sağ kalp yönünden 2 temel hedefe yönelecektir. İlki, çalışmaların sağ atriyal fonksiyon, ventriküler strain ve izovolümik kontraksiyon sırasında miyokart akselerasyonu gibi görüntüleme belirteçleri ile birlikte, daha yeni bildirilen ST2 ve sistatin C gibi yeni biyobelirteçleri değerlendirmesi gerekliliğidir. İkincisi ise, sağ kalp görüntüleme parametrelerini içeren basit bir öngördürücü skorlama elde edebilmek için çoklu değişkenli çalışmaların gerekliliğidir.

Pulmoner vazodilatasyondan sağ ventrikül hedefli tedaviye doğru sağ kalp yetersizliğinin yönetimi

PAH için onay almış tedaviler, egzersiz kapasitesi ve pulmoner vasküler direnç üzerindeki etkileri yanısıra sağ kalbin ters yeniden şekillenmesine neden olurlar. Bu temelde vazodilatör ve ardyük azaltıcı etkileri sayesinde.^[133] Nagendran ve ark.^[91] vazodilatör sildenafilin ek olarak doğrudan inotropik etkilerinin olabileceğini bildirmiştir. Halen ileri çalışmalar gerektiren endotelin reseptör blokerleri ile karşılaştırıldığında bu etki, uzun dönemde klinik yarar sağlayabilir. Digoksin, semptomatik PAH hastalarında nadiren kullanılan diğer bir oral bir inotropik ajandır; 17 hastalık küçük bir çalışma PAH'da digoksin kullanımının akut hemodinamik etkilerini desteklemektedir.^[134]

Sağ kalp hedefli tedavi PAH'da yeni araştırmaların odağı olmuştur. Bu genellikle 2 kategoriye ayrılır: ilki azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte sol kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olan tedavilerin araştırılması, ikincisi ise yeni ve SaKY'ne özgü potansiyel tedavilerin araştırılmasıdır. Sağ ve sol kalp arasındaki embriyolojik ve moleküler farklılıklardan dolayı, kronik sol kalp yetersizliği için geçerli sonuçlar SaKY'ne doğrudan uyarlanamaz. Dahası, basınç aşırı yüklenmesi olan bir ventrikül, basınç aşırı yüklenmesi olmayan bir ventriküle göre farklı cevap verebilir. Yeni deneysel çalışmalar PAH'da ventrikül yeniden şekillenmesinde karvedilol ve bisoprololün faydalı etkilerini desteklese de, bu faydalı etkiler kontraktıl rezervi belirgin azalmış ciddi PAH hastalarında belirgin azalabilir.^[135,136] Aslında, Provencher ve ark.^[137] tarafından gerçekleştirilen küçük bir çalışmada portopulmoner PAH hastalarında seçici ve seçici olmayan betablokerlerin egzersiz kapasitesinde zararlı etkileri gösterilmiştir.

Erken klinik ve deneysel çalışmaların ümit verici sonuçları nedeniyle, günümüzde PAH hastalarında resen kronizasyon tedavisinin etkilerini araştırılan çalışmalar devam etmektedir.^[48,49] Bugün için, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin veya aldosteron blokajı yapan ilaçlar, miyosin aktivatörleri, implante edilebilir defibrilatör veya son tedavi olarak SaV destek cihazı implantasyonu PAH ve SaKY olan hastalarda kapsamlı olarak araştırılmış değildir.

Yeni SaV hedefli ilaç tedavileri içinde en ümit verici veri metabolik modülasyon içindir. PAH hastalarında sağ kalp ve pulmoner vasküler yapıda gözlenen metabolik değişiklikler temelinde, araştırmacılar dikloroasetat gibi mitokondriyal modülatörler için faz 1 ve 2 çalışmalarını tamamlamış durumdadırlar.^[37,138] Bugün, PAH'da özgül olarak sağ ventrikülü hedefleyen kök hücre veya gen tedavileri halen araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır.

PAH hastalarındaki akut SaKY yönetiminde komite 3 önemli noktayı vurgulamaktadır. Birincisi, artmış dolum basıncının (sağ atriyal basınç >10 – 15 mmHg) kanıtları olan hastalarda sıvı yüklemekten kaçınılmalıdır, çünkü bu durum sağ ventrikülde daha fazla gerilim oluşturduğu, ventriküller arası bağıllık nedeniyle septal yer değiştirmeyi ve perikardın kısıtlayıcı etkisini arttırdığı için ventrikül performansını kötüleştirir. İkincisi, hipotansiyon-ventrikül iskemisi kısır döngüsü ve ileri hemodinamik kötüleşmeyi engelle-

mek için her türlü çaba sarf edilmelidir; bu çabalar, atriyal aritmilerin ivedi bir şekilde kardiyoversiyonunu, inotropik veya vazopresör desteğin erken başlatılmasını ve hiperkapni veya intratorasik basınç artışından kaçınılmasını ve gerekirse ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun uygulanmasını içerir. Üçüncü olarak, inotrop ya da vazopresör olarak hangi ajanın seçileceği halen net değildir; en sık kullanılan ajanlar dobutamin, dopamin, norepinefrin ve levosimendandır.^[2,139-141]

Yeni pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavilerinin geliştirilmesinde sağ kalp araştırmalarının rolü

Pulmoner vasküler yapıyı etkileyen ilaçlar sağ kalp için zararlı olabileceğinden, görev grubu; PAH için geliştirilen herhangi bir ilacın artmış basınç yükü olan sağ kalp üzerine etkilerinin deneysel olarak test edilmesini önermektedir. Örnek olarak, pulmoner vasküler yeniden şekillenme açısından umut verici olan imatinibin güçlü kardiyotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir.^[142,143] Bu değişken etkiler, PAH ortamında yeniden şekillenmiş akciğerin anjiyogenez, apoptoza direnç ve hücre proliferasyonu ile karakterize olması ve yetersizlikteki sağ ventrikülün iske-mi, kapiller seyrelme ve kardiyomiyosit apoptozisine maruz kalması gerçeğiyle açıklanabilir.

Geleceğe bakış

Bu makalede, gelecek araştırmalar için anahtar alanların tanımlanması ve SaKY sendromunun anlaşılması için gerçekleştirilen güncel ilerlemelerin altını çizdik. Yeni araştırma alanlarının öncelikleri farklı olmalı, normal sağ kalp yapısı ve fonksiyonlarının tanımlanmasını; SaKY'nin yeni genetik, epigenetik ve moleküler yollarını araştırmayı ve dirençli SaKY için daha etkin tedavi stratejileri geliştirmeyi içermelidir. Ayrıca, klinik çalışmaları planlamadan önce, yeni bir tedavinin basınç yüklenmesi olan sağ ventrikül üzerindeki etkileri de deneysel olarak test edilmelidir. Bu makalede aynı zamanda, PAH klinik çalışmalarına sekonder sonlanım analizi parametreleri olarak sağ kalp boyut ve fonksiyonunun dahil edilmesini önermekteyiz.

Dr. Vonk-Noordegraaf, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, United Therapeutics, Lilly, Pfizer ve Novartis'ten konferans ücretleri almış olup Actelion ve Bayer endüstri danışma kurulu üyesidir. Ayrıca, Actelion, Bayer ve Pfizer yürütme kurulunda gö-

revlidir. Dr. Chin, Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis, United Therapeutics, GeNO ve Ulusal Sağlık Enstitülerinden (National Institutes of Health) araştırma fonları ve Actelion, Bayer ve Gilead'in danışma kurullarında hizmet bedeli almıştır. Dr. Forfia, Actelion ve United Therapeutics'in danışmanıdır. Dr. Lumens, Dr. E. Dekker Hollanda Kalp Vakfı Programı (Dr. E. Dekker Program of the Dutch Heart Foundation [NHS-2012T010]) kapsamında araştırma fonu almıştır. Dr. Oudiz, Actelion, AIRES, Bayer, Gilead, Ikaria, Lung LLC, Pfizer, United Therapeutics'den bağışlar, araştırma fonu, danışmanlık, konuşma ücreti ve hizmet bedeli almıştır. Dr. Provencher, Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Unither Biotech'den danışmanlık ücreti, Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline'dan araştırma fonları ve Actelion'dan konuşmacı ücreti almıştır. Dr. Torbicki Actelion, Bayer, AOP, United Therapeutics ve GlaxoSmithKline konuşmacı ücreti almış, Actelion, Bayer, AOP ve GlaxoSmithKline'ın danışma kurulları ve bilimsel komitelerinde görev üstlenmiştir. Dr. Voelkel, Actelion ve United Therapeutics'den klinik öncesi çalışmalar için destek fonu almıştır. Dr. Hassoun, Gilead, Merck, Bayer ve Novartis'in danışma kurullarına katılmış, Erken ve Uzun Dönem Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Tedavisini Değerlendirme Kayıtları çalışması (the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) için United Therapeutics'den araştırma fonu almış ve araştırması Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün (National Heart, Lung, and Blood Institute) P50 HL084946 ve R01 HL114910 kodlu fonlarıyla desteklenmiştir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir dış bağlantıları olmadığını bildirmiştir. Dr. Vonk-Noordegraaf ve Dr. Haddad da bu makaleye eşit oranda katkıda bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Chesler NC, Roldan A, Vanderpool RR, Naeije R. How to measure pulmonary vascular and right ventricular function. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. New York, NY: IEEE, 2009; 177–80.
- Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. Cardiol Clin 2012;30:167–87.
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351:1655–65.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008;117: 1436–48.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. Circulation 2009;120:992–1007.
- Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. Circulation 2006;114:1883–91.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–9.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010; 122:164–72.
- Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:252–60.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1034–41.
- Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest 2007;132:1906–12.
- Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2010; 140:272–8.
- Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2011;107:628–32.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010;122: 156–63.
- Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2006;47:799–803.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002;39:1214–9.
- Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2011;139:1299–309.
- van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function

- in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–7.
19. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157–61.
 20. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
 21. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
 22. 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;32:393–8.
 23. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:374–7.
 24. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725–32.
 25. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–32.
 26. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
 27. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:2475–83.
 28. Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail* 2011;17:533–9.
 29. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359–67.
 30. Haddad F, Peterson T, Fuh E, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2011;4:692–9.
 31. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286–93.
 32. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijalkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2008;66:1033–9.
 33. Hoeper MM, Galie N, Murali S, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341–4.
 34. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90.
 35. Belenkie I, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction: from bench to bedside. *Ann Med* 2001;33:236–41.
 36. Hardziyenka M, Campian ME, Verkerk AO, et al. Electrophysiologic remodeling of the left ventricle in pressure overload-induced right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2193–202.
 37. Nagendran J, Michelakis ED. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296: H1723–6.
 38. Sutendra G, Bonnet S, Rochefort G, et al. Fatty acid oxidation and malonyl-CoA decarboxylase in the vascular remodeling of pulmonary hypertension. *Sci Translat Med* 2010;2:44ra58.
 39. Archer SL, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JG, Weir EK. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H570–8.
 40. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794–804.
 41. Voelkel NF, Natarajan R, Drake JI, Bogaard HJ. Right ventricle in pulmonary hypertension. *Compr Physiol* 2011;1:525–40.
 42. Dell'Italia LJ, Walsh RA. Application of a time varying elastance model to right ventricular performance in man. *Cardiovasc Res* 1988; 22:864–74.
 43. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;110:2010–6.
 44. Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118:1486–95.
 45. Tanaka Y, Takase B, Yao T, Ishihara M. Right ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:426–36.

46. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138: 1383–94.
47. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105:1186–91.
48. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287–9.
49. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP, Paulus WJ, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. *Eur Respir Rev* 2010;19:72–82.
50. Handoko ML, Lamberts RR, Redout EM, et al. Right ventricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: a study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1752–9.
51. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–7.
52. Mauritz GJ, Vonk-Noordegraaf A, Kind T, et al. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:5.
53. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Gan CT, Boonstra A, Postmus PE. Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. *Chest* 2005;128:628S–30S.
54. Lumens J, Arts T, Marcus JT, Vonk-Noordegraaf A, Delhaas T. Early-diastolic left ventricular lengthening implies pulmonary hypertension-induced right ventricular decompensation. *Cardiovasc Res* 2012;96:286–95.
55. Helderman F, Mauritz GJ, Andringa KE, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1362–8.
56. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:731–5.
57. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 349–55.
58. Bessa LG, Junqueira FP, Bandeira ML, et al. Pulmonary arterial hypertension: use of delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in risk assessment. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:336–43.
59. Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, et al. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:87–94.
60. Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:268–71.
61. Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994;73:494–500.
62. Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:776–81.
63. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1673–9.
64. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of doublelung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–84.
65. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1140–9.
66. Chesler NC, Argiento P, Vanderpool R, D'Alto M, Naeije R. How to measure peripheral pulmonary vascular mechanics. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New York, NY: IEEE, 2009:173–6.
67. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6:953–63.
68. Saouti N, Westerhof N, Helderman F, et al. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 1315–20.
69. Saouti N, Westerhof N, Helderman F, et al. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: a study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2154–60.
70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:1688–95.
71. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19: 197–203.
72. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capil-

- lary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289–97.
73. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9:607–21.
 74. Mitchell JR, Doig CJ, Whitelaw WA, Tyberg JV, Belenkie I. Volume loading reduces pulmonary vascular resistance in ventilated animals with acute lung injury: evaluation of RV afterload. *Am J Physiol Regulat Integr Compar Physiol* 2011;300:R763–70.
 75. Norton JM. Toward consistent definitions for pre-load and afterload. *Adv Physiol Educ* 2001;25:53–61.
 76. Lumens J, Delhaas T. Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model. *Am J Cardiol* 2012;110:39S–48S.
 77. Arts T, Lumens J, Kroon W, Delhaas T. Control of whole heart geometry by intramyocardial mechano-feedback: a model study. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002369.
 78. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J* 2012;40:1555–65.
 79. Guilhaire J, Bogaard HJ, Flecher E, et al. Experimental models of right heart failure: a window for translational research in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:689–99.
 80. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009;120:1951–60.
 81. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2010;16:250–9.
 82. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161–71.
 83. Tuder RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:260–6.
 84. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005;6: 826–35.
 85. Drake JJ, Bogaard HJ, Mizuno S, et al. Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1239–47.
 86. Raizada V, Thakore K, Luo W, McGuire PG. Cardiac chamberspecific alterations of ANP and BNP expression with advancing age and with systemic hypertension. *Mol Cell Biochem* 2001;216:137–40.
 87. Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2005;11:425–31.
 88. Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, Preston IR, Hill NS, Farber HW. Pulmonary hemodynamic responses to brain natriuretic peptide and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;129:417–25.
 89. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of α -phomyosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997;100:2315–24.
 90. Urashima T, Zhao M, Wagner R, et al. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1351–68.
 91. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238–48.
 92. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, et al. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:168–78.
 93. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Dynamic microRNA expression during the transition from right ventricular hypertrophy to failure. *Physiol Genom* 2012;44:562–75.
 94. Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS, et al. Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:231–40.
 95. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013;128:2016–25.
 96. von Haehling S, von Bardeleben RS, Kramm T, et al. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010;144:206–11.
 97. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Biol* 2006;41:296–307.
 98. Sanz J, Conroy J, Narula J. Imaging of the right ventricle. *Cardiol Clin* 2012;30:189–203.
 99. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
 100. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542–51.
 101. 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;15:771–5.
 102. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular

- response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011;4:276–85.
103. Riley RL, Himmelstein A, et al. Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Physiol* 1948;152:372–82.
 104. Fowler NO. The normal pulmonary arterial pressure-flow relationships during exercise. *Am J Med* 1969;47:1–6.
 105. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012;39:319–28.
 106. D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart* 2011;97:112–7.
 107. Reeves JT, Linehan JH, Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L419–25.
 108. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs right-sided heart catheterization. *Chest* 2010;138:270–8.
 109. Argiento P, Chesler N, Mule M, et al. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35:1273–8.
 110. D'Andrea A, Naeije R, D'Alto M, et al. Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. *Chest* 2011;139:788–94.
 111. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881–6.
 112. Whyte K, Hoette S, Herve P, et al. The association between resting and mild-to-moderate exercise pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2012;39:313–8.
 113. Saggat R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R. Pulmonary vascular responses to exercise: a haemodynamic observation. *Eur Respir J* 2012;39:231–4.
 114. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 630–4.
 115. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1137–42.
 116. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–9.
 117. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:642–50.
 118. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733–44.
 119. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–70.
 120. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:628–36.
 121. Haeck ML, Scherptong RW, Antoni ML, et al. Right ventricular longitudinal peak systolic strain measurements from the subcostal view in patients with suspected pulmonary hypertension: a feasibility study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:674–81.
 122. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011;20:243–53.
 123. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1003–9.
 124. 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;35:1079–87.
 125. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8: 317–21.
 126. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:935–43.
 127. McCann GP, Beek AM, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;112:e268.
 128. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108: 844–8.
 129. Velez-Martinez M, Ayers C, Mishkin JD, et al. Association of cardiac troponin I with disease severity and outcomes in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2013;111:1812–7.
 130. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci* 2010;119:207–13.
 131. Heresi GA, Tang WH, Aytekin M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor out-

- comes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:939–44.
132. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–21.
 133. Kerbaul F, Brimiouille S, Rondelet B, Dewachter C, Hubloue I, Naeije R. How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:846–50.
 134. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92.
 135. de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012;5:97–105.
 136. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:652–60.
 137. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of betablockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–6.
 138. Haddad F, Ashley E, Michelakis ED. New insights for the diagnosis and management of right ventricular failure, from molecular imaging to targeted right ventricular therapy. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:131–40.
 139. Lambermont B, D'Orio V. The role of right ventricular-pulmonary arterial coupling to differentiate between effects of inotropic agents in experimental right heart failure. *Crit Care Med* 2006;34:2864–5.
 140. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035–40.
 141. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006;34:2814–9.
 142. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
 143. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171–7.

Anahtar sözcükler: Ekokardiyografi; kalp yetersizliği; MRG; miyokardiyum; pulmoner arter hipertansiyonu; sağ ventrikül.

Key words: Echocardiography; heart failure; MRI; myocardium; pulmonary artery hypertension; right ventricle.

Pediyatrik pulmoner hipertansiyon

Pediatric pulmonary hypertension

**Dr. D. Dunbar Ivy,* Dr. Steven H. Abman,† Dr. Robyn J. Barst,‡ Dr. Rolf M. F. Berger,§
Dr. Damien Bonnet,|| Dr. Thomas R. Fleming,¶ Dr. Sheila G. Haworth,# Dr. J. Usha Raj,**
Dr. Erika B. Rosenzweig,‡ Dr. Ingram Schulze Neick,# Dr. Robin H. Steinhorn,†† Dr. Maurice Beghetti††**

*Kolorado Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aurora, Kolorado, ABD;

†Kolorado Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları, Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aurora, Kolorado, ABD;

‡Columbia Üniversitesi, Doktor ve Cerrahlar Koleji, New York, New York, ABD;

§Konjenital Kalp Hastalıkları Merkezi, Çocuk Kardiyolojisi, Beatrix Çocuk Hastanesi,

Groningen Üniversitesi, Groningen Üniversitesi Tıp Merkezi, Groningen, Hollanda;

||Necker Hasta Çocuk Hastanesi, Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes (APHP),

Çocuk Kardiyolojisi, Paris Dekart Üniversitesi, Paris, Fransa;

¶Washington Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Seattle, Washington, ABD;

#Büyük Ormond Caddesi Hastanesi, Londra, İngiltere;

**Chicago Illinois Üniversitesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Chicago, Illinois, ABD;

††Kaliforniya Üniversitesi Davis Çocuk Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Davis, Kaliforniya, ABD;

††Üniversite Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Birimi, Cenevre, İsviçre

Özet– Pulmoner hipertansiyon (PH) yenidoğanlarda, süt çocuklarında ve çocuklarda belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır. Pediyatrik hastaların büyük çoğunluğunda, PH idiyopattiktir veya doğumsal kalp hastalığı ile ilişkilidir; nadir olarak bağ dokusu hastalığı veya tromboembolik hastalık gibi diğer durumlarla ilişkilidir. Hollanda'dan gelen insidans verileri yıllık insidans göz önüne sermektedir ve her milyon çocuk için yıllık insidans ve nokta prevalansı sırasıyla idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon için 0,7 ve 4,4; ve doğumsal kalp hastalıkları (DKH) ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon için 2,2 ve 15,6'dır. Güncellenmiş PH için Nice sınıflaması daha derinlemesine DKH'yı dahil etmiş ve yenidoğanın persistan PH ve bronkopulmoner displazi ve doğumsal diyafragmatik herni gibi gelişimsel akciğer hastalıklarına vurgu yapmıştır. Pediyatrik PH yönetimi halen güçlüğünü sürdürmektedir; çünkü tedavi kararları büyük ölçüde kanıta dayalı erişkin çalışmalarından ve pediyatrik uzmanların klinik tecrübelerine dayanmaktadır. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D117–26) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation).

Summary– Pulmonary hypertension (PH) is a rare disease in newborns, infants, and children that is associated with significant morbidity and mortality. In the majority of pediatric patients, PH is idiopathic or associated with congenital heart disease and rarely is associated with other conditions such as connective tissue or thromboembolic disease. Incidence data from the Netherlands has revealed an annual incidence and point prevalence of 0.7 and 4.4 for idiopathic pulmonary arterial hypertension and 2.2 and 15.6 for pulmonary arterial hypertension, respectively, associated with congenital heart disease (CHD) cases per million children. The updated Nice classification for PH has been enhanced to include a greater depth of CHD and emphasizes persistent PH of the newborn and developmental lung diseases, such as bronchopulmonary dysplasia and congenital diaphragmatic hernia. The management of pediatric PH remains challenging because treatment decisions continue to depend largely on results from evidence-based adult studies and the clinical experience of pediatric experts. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D117–26) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Dunbar Ivy. Pediatric Cardiology, Children's Hospital Colorado, 13123 East 16th Avenue, B100, Aurora, Colorado 80045. dunbar.ivy@childrenscolorado.org.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) süt çocukluğundan erişkinliğe kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çocuklarda etiyolojik dağılım idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) ve doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili PAH (DKH-PAH) hakimiyeti ile erişkinlerden oldukça farklıdır.^[1-5] Pediyatrik popülasyonda, özgün olmayan belritilere bağlı olarak İPAH genellikle geç evrelerinde tanı alır. Uygun tedavi olmaksızın, bir çocuğun İPAH tanısı alması sonrası ortalama sağ kalım erişkinlere göre daha kötüdür.^[6] Erişkin PAH'ı için geçerli terapötik stratejiler özellikle olası toksisiteler, formülasyon veya optimal dozlama açısından çocuklarda yeterli şekilde çalışılmamıştır ve çocuklarda hedef odaklı tedavi için uygun tedavi hedefleri bulunmamaktadır. Bu derleme, çocuklarda PAH için güncel yaklaşım ve tanısal sınıflandırmaya ilişkin Nice, Fransa'daki (2013) 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (DPHS) Pediyatrik Görev Grubu'nun tartışma ve önerilerine dayalı olarak yeni bilgilere bir genel bakış sağlamaktadır.

Tanım

Çocuklarda PH tanımı erişkinlerdeki ile aynıdır. Erişkinlere benzer şekilde, pulmoner vasküler rezistans (PVR) PH tanımından çıkarılmıştır. Mutlak pulmoner arter basıncı doğum sonrasında düşer ve doğumdan sonraki 2 ay içerisinde yetişkinlerle kıyaslanabilecek düzeylere ulaşır. Deniz seviyesinde miyadında bebeklerin 3. ayı sonrasında, her iki akciğerin tüm segmentlerine eşit kan akımı dağılımı varken ortalama pulmoner basınç 25 mmHg'yi geçtiğinde PH mevcuttur. Bu tanım pulmoner hipertansif vasküler hastalığın (PHVH) varlığı veya yokluğu için herhangi bir anlamtaşmaz. Özellikle, PVR; DKH olan çocuklarda PHVH tanısında ve yönetiminde önemlidir.

Akut vazodilatör testine (AVT) cevabı tanımlamada başlangıçta çocuğun bireysel bakımında testin amacını belirlemek kritiktir. Üç ayrı durum değerlendirilebilir. İlk olarak, AVT, İPAH hastalarında kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile tedavi olasılığını belirlemede kritiktir. İkinci olarak, AVT, DKH olan çocukların cerrahi yapılabilirliği açısından değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Üçüncü olarak, AVT uzun dönem prognozunu değerlendirmesinde yardımcı olabilir. Pediyatrik AVT için standart bir ilaç yoktur; ancak en sık inhale nitrik oksittir (doz aralığı 20-80 part/milyon) ve bu amaç için erişilebilirse önerilir.^[3,4,7-11] İPAH olan çocuklarda, AVT sırasında güçlü bir pozitif cevap KKB ile tedavinin yararlı olup

olmayacağını belirlemede kullanışlı olabilir. Normal veya kalıcı kardiyak debi varlığında ve pulmoner vasküler rezistans/sistemik vasküler rezistans (PVR/SVR) oranında değişiklik ya da düşme olmaksızın ortalama pulmoner arter basıncında (ortPAB) %20 düş-

me olarak tanımlanan modifiye Barst kriterlerinin kullanılması KKB'lerine kalıcı yanıt ile ilişkilidir.^[12] Genellikle erişkinlerde kullanılmasına rağmen, Sitbon kriterlerinin (ör: kalıcı KD ile ortPAB'da 10 mmHg düşüş ile <40 mmHg'ya düşüş) değerlendirilmesi İPAH olan çocuklarda eğer bu kriterler uygunsa, özellikle uzun dönem cevabın belirlenmesinde yeterince çalışılmamıştır.^[13] DKH'nın cerrahi yapılabilirliğini değerlendirmede, AVT için kabul edilmiş bir protokol ya da cerrahi yapılabilirlik veya uzun dönem sonuçları değerlendirmek için kanıtlanmış kriterler bulunmamaktadır (düzey C). Pek çok çalışma cerrahi yapılabilirlik açısından PVR/SVR^[9,14] gibi geriye dönük kriterleri değerlendirmiş olsa da, olumlu bir sonlanımı öngördürmede yeterli duyarlılık ve özgünlük ile cerrahi yapılabilirliği belirleyen AVT'ye cevapta mutlak pulmoner basınç, PVR indeksi veya PVR/SVR'yi destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. Cerrahi yapılabilirliği değerlendirmek için kullanılan veriler ağırlıklı olarak temel hemodinamikleri ve klinik özellikleri içermektedir.^[15] İPAH ve düzeltilmiş DKH olan hastalarda prognozu değerlendirmede AVT öngördürücü olabilir. Barst ve Sitbon kriterlerinin her birinin çocuklarda ve erişkinlerde öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir.^[12,16,17]

Sınıflama

Eski Dana Point sınıflamasının^[18] bir modifikasyonu olarak PH için Nice klinik sınıflaması özellikle de PH olan erişkinleri tedavi eden uzmanların artan şekilde karşılaştığı çocukluk çağı hastalıkları ile ilgili olarak pediyatrik bozukluklara daha fazla vurgu yapmıştır (Tablo 1). Neonatal dönemden adolesan yaşlara kadar değişen yaşlarda tanı almış PH olan çocuklar artık erişkinliğe kadar sağkalmaktadır; bu nedenle,

Kısaltmalar:

AVT	Akut vazodilatör testi
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
DKH-PH	Doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu
HPAH	Kalıtılabilir pulmoner arter hipertansiyonu
İPAH	İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu
ortPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PHVH	Pulmoner hipertansif vasküler hastalık
PPHN	Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PVR	Pulmoner vasküler direnç
SVR	Sistemik vasküler direnç

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş sınıflaması*

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
1.1 İdyopatik PAH
1.2 Kalıtsal PAH
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Bilinmeyen
1.3 İlaç ve toksine bağlı
1.4 İle ilişkili:
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalıkları
1.4.5 Şistozomiyaz
1' Pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiler hemanjiyomatozis
1".Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
2.3 Kapak hastalığı
2.4 Doğumsal/kazanılmış sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğumsal kardiyomiyopatiler
3. Akciğer hastalığı ve /veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3 Miks restriktif ve obstrüktif paterni olan diğer pulmoner hastalıklar
3.4 Uykuda solunum bozukluğu
3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet
3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
5. Belirsiz multifaktöryel mekanizmaları olan pulmoner hipertansiyon
5.1 Hematolojik bozukluklar, kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histisitoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis
5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
5.4 Diğerleri: tümöre bağlı tıkanıklık, fibrozan mediastinitler, kronik renal yetersizlik, segmental PH

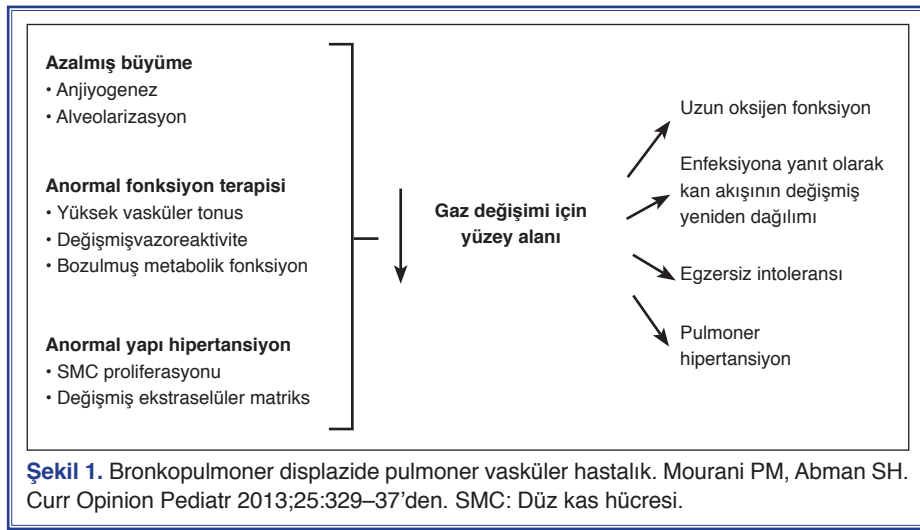
Tablo 2. Gelişimsel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

Doğumsal diyafragmatik herni
Bronkopulmoner displazi
Alveoler kapiler displazi (AKD)
Venlerin yanlış hizalanmasıyla ile olan AKD
Akciğer hipoplazisi ("birincil" ya da "ikincil")
Sürfaktan protein anormallikleri
Sürfaktan protein B (SPB) eksikliği
SPC eksikliği
ATP-bağlayıcı kaset A3 mutasyonu
tiroid transkripsiyon faktörü 1/Nkx2.1 homeobox mutasyonu
Pulmoner interstisyel glikogenez
Pulmoner alveoler proteinozis
Pulmoner lenfanjiyektazi

pediyatrikten erişkin servislere geçişi kolaylaştırmak için yaygın bir sınıflama gerekmektedir. Ek olarak, pediyatrik sınıflama sitemini geliştirmek için hedefler hastalık fenotipinin aydınlatılmasının gerekliliğini, nedenler ve hastalık patobiyolojisi üzerine düşünmenin teşvikini, tanısal değerlendirmelere genişletilmesini, fenotip ve terapötik cevap verme ilişkilerinin geliştirilmesini, ve klinik çalışma dizaynlarının geliştirilmesini içermektedir. Sonuç olarak, Pediyatrik Görev Grubu DPHS toplantılarında uygulanmak üzere çeşitli değişiklikler önerdiler.

Özel olarak, Nice sınıflaması artık, ek PAH'a neden olan yeni genetik bozuklukları içermektedir. Bunlar şu genlerdeki mutasyonlar ile ilişkilidir: SMAD-9, kaveolin-1,^[19] potasyum kanalı KCNK3,^[20] and T-box-4 (küçük atella sendromu).^[21]

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH), anatomik ve fizyolojik doğasına bağlı olarak, başlangıç zamanının doğumdan hemen sonra olması, zaman süreci ve terapötik stratejilere vurgu yapmak için grup 1'de ayrı bir alt kategoriye aktarılmıştır. Grup 2'ye, doğumsal ve kazanılmış sol kalp giriş yolu ve çıkış yolu tıkanıklıkları eklenmiştir.^[22] Bu kategorideki lezyonlar, pulmoner ven darlığı, kor triatriatum, supravavlar mitral halka, mitral darlık, subaortik darlık ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkili aort koarktasyonunu içermektedir. Grup 3'de, gelişimsel akciğer hastalıklarına PH patogeneğinde anormal akciğer vasküler büyümesinin



önemli rolünün artan şekilde farkına varılmasına ve bu hastalıklardaki bozulmuş akciğer yapısına bağlı olarak vurgu yapılmıştır (Tablo 2). Doğumsal diyaf-
ragmatik herni (DDH) ve bronkopulmoner displazi (BPD) (Şekil 1) göreceli sıklıklarına ve PH'da sağka-
lım ve uzun dönem sonlanımı belirlemede kritik rollerine bağlı olarak vurgulanmıştır.^[23-25] Sürfaktan prote-
in eksiklikleri ve alveolar kapiller displazi gibi çeşitli diğer gelişimsel bozukluklar PH'nun göreceli olarak nadir fakat önemli nedenleri olarak dahil edilmiştir (Tablo 2). Yenidoğanlarda, bu bozukluklar sıklıkla ciddi veya ölümcül PH ile birlikte ve uygun tanı ve yönetimin sağlanması için özel olarak değerlendirilmelidir. Grup 5'de, bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalı PH'ya segmenter PH kategorisi eklenmiştir. Segmenter PAH örnekleri ventriküler septal defekt ve major aortopulmoner kollateral arterler ve dallar ile birlikte pulmoner atrezi ve değişen ciddiyette pulmo-
ner arter darlığını içermektedir.

Nice sınıflaması aynı zamanda DKH ile ilişkili PAH ile ilgili olarak da modifiye edilmiştir (Tablo 3). Tip 1, sağdan sola şant ve sistemik desturasyon ile birlikte klasik Eisenmenger sendromu hastalarını içermektedir. Tip 2, DKH ve normal istirahat saturasyonu ile birlikte belirgin PHVH olan hastaları içermektedir. Şantlar, cerrahi yapılabilir veya yapılamayabilirdir ancak artmış PVR ile karakterizedir. Tip 3, ciddi PAH'a sebep olmayanküçük ariyal veya ventriküler septal defektlerin dahil olduğu ve İPAH'a benzer bir süreç izleyen ko-insidental DKH ile birlikte PAH'ı içermektedir. Son olarak post-operatif PAH (tip 4), herhangi bir tip düzeltilmiş DKH olan ve

PHVH geliştiren hastaları içermektedir. Görev grubu aynı zamanda, pulmoner vasküler hastalık olasılığı olan fakat PH için özgün kriterlerin karşılanmadığı ve bu nedenle Nice klinik sınıflamasına dahil edilmeyen lezyonları da tanımlamıştır. Bu, tek ventrikül fizyolojisi olan ve bidireksiyonel Glenn veya Fontan tipi işlemler yapılmış hastaları içermektedir.^[26] Pulmoner arerlere pulsatil olmayan akımın olduğu bu durumlarda, PAB >25 mmHg olmayabilir; fakat, belirgin pulmoner vasküler hastalık kötü sonlanıma yol açabilir.^[27] PH sınıflamasında bu önerilen değişikliklerin hastaların tanısız değerlendirilmesinde ve bakımında ve pediyatrik PH'da klinik çalışmaların dizaynında yararlı olacağını kanıtlayacağı beklenmektedir.

Etiyoloji

Günümüzdeki kayıt çalışmaları pediyatrik PH'nın etiyoloji ve sonlanımını araştırmak için başlatılmıştır. Çocuklarda, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH va-

Tablo 3. Pulmoner arter hipertansiyonu ile ilişkili doğumsal kalp hastalığının klinik sınıflaması

1. Eisenmenger sendromu
2. Soldan sağa şantlar
 - Opere olabilir
 - Opere olamaz
3. Ko-insidental DKH ile birlikte olan PAH
4. Postoperatif PAH

Ortalama PAB >25 mmHg ve PVR >3 Wood birimxm²'ye dayalı PAH tanımı.

kaları nispeten nadirken idiyopatik PAH, kalıtsal PAH ve DKH-PH vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır.^[1-4,28] TOPP(Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension) kayıt çalışması^[4] ve birleşik erişkin ve pediyatrik U.S. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) çalışması ve pediyatrik PH'da büyük kayıt çalışmaları tanımlanmıştır.^[3] TOPP çalışmasında PH tanısı doğrulanmış 362 hastadan, 317'sinde (%88) PAH mevcuttu, bunların %57'si İPAH veya kalıtsal PAH (KPAH) ve %36'sı DKH-PAH olarak karakterize edilmişti.^[4] Solunum hastalıkları ile ilişkili PH da aynı zamanda kaydedilmişti ve PH ile ilişkili en sık kronik akciğer hastalığı olarak BPD bildirilmişti. Yalnızca 3 hastada kronik tromboembolik PH ya da PH'nın başka nedenlerinden biri mevcuttu. Kromozomal anormallikler (temel olarak trizomi 21) veya sendromlar doğrulanmış PH olan hastaların 47'sinde (%13) bildirilmiştir. Down sendromu ilişkili PH'ya akciğer hipoplazisi, alveolar basitleşme (DKH varlığında daha da kötü olabilecek), DKH, pulmoner surfaktan üretim ve salınımında değişiklikler, asimetrik dimetil arjinin artmış plazma seviyeleri, hipotiroidizm, tıkalı hava yolu hastalığı, uyku apnesi, reflü ve aspirasyon gibi pek çok faktör katkıda bulunabilir.^[29-31]

Bir diğer büyük pediyatrik PH kayıt çalışması ulusal Hollanda PH Servisi tarafından bildirilmiştir.^[32] Bu kayıt çalışmasında, PH olan 3263 hastanın 2845'inde geçici (%82) ve ilerleyici PAH (%5) olmak üzere PAH (grup 1) mevcuttu. Geriye kalan hastalarda PH'nın nedenleri akciğer hastalığı ve/veya hipoksemi (%8), sol kalp hastalığına bağlı PH (%5) ve kronik tromboembolik PH (<%1) idi. Geçici pulmoner hipertansiyonun en yaygın nedenleri YPPH (%58) ve DKH-PH (%42) idi. İlerleyici PAH vakalarında, DKH-PH (%72) ve İPAH (%23) en yaygın nedenlerdi. Down sendromu TOPP kayıt çalışmasındaki sıklığına benzer şekilde görüldü ve en yaygın kromozomal bozukluktu (%12). Bu nedenle, PH olan çocuklarda kayıt çalışmalarının erken bildirileri pediyatrik PH yelpazesine önemli katkılar sağlayacaktır; ancak bu veriler sınırlılık taşıyabilir ve kayıt çalışmasında yer alan PH merkezlerinin klinik uygulamalarının ve sevk merkezlerinin doğası nedeniyle yanlışlık taşıyabilirler.^[33]

Epidemiyoloji ve sağkalım

Pediyatrik popülasyondaki PH'nın prevalansı ve insidansı kesin olarak bilinmese de, yakın zamanlı kayıt çalışmaları PAH olan çocuklarda hesaplanmış

insidans ve prevalans tanımlamıştır. Hollanda kayıt çalışmasında, PH için yıllık insidans hızı 63,7 vaka/milyon çocuktur. İPAH ve DKH-PAH için yıllık insidans hızları sırasıyla 0,7 ve 2,2 vaka/milyon'dur. DKH-PH'nın nokta prevalansı 15,6 vaka/milyon'dur. DKH ile ilişkili geçici PH ve YPPH insidansları sırasıyla 30,1 ve 21,9 vaka/milyondur.^[32] Aynı şekilde, Birleşik Krallık'dan gelen kayıt çalışmalarında İPAH insidansı 0,48 vaka/milyon çocuk/yıl ve prevalansı 2,1 vaka/milyon'dur.^[34]

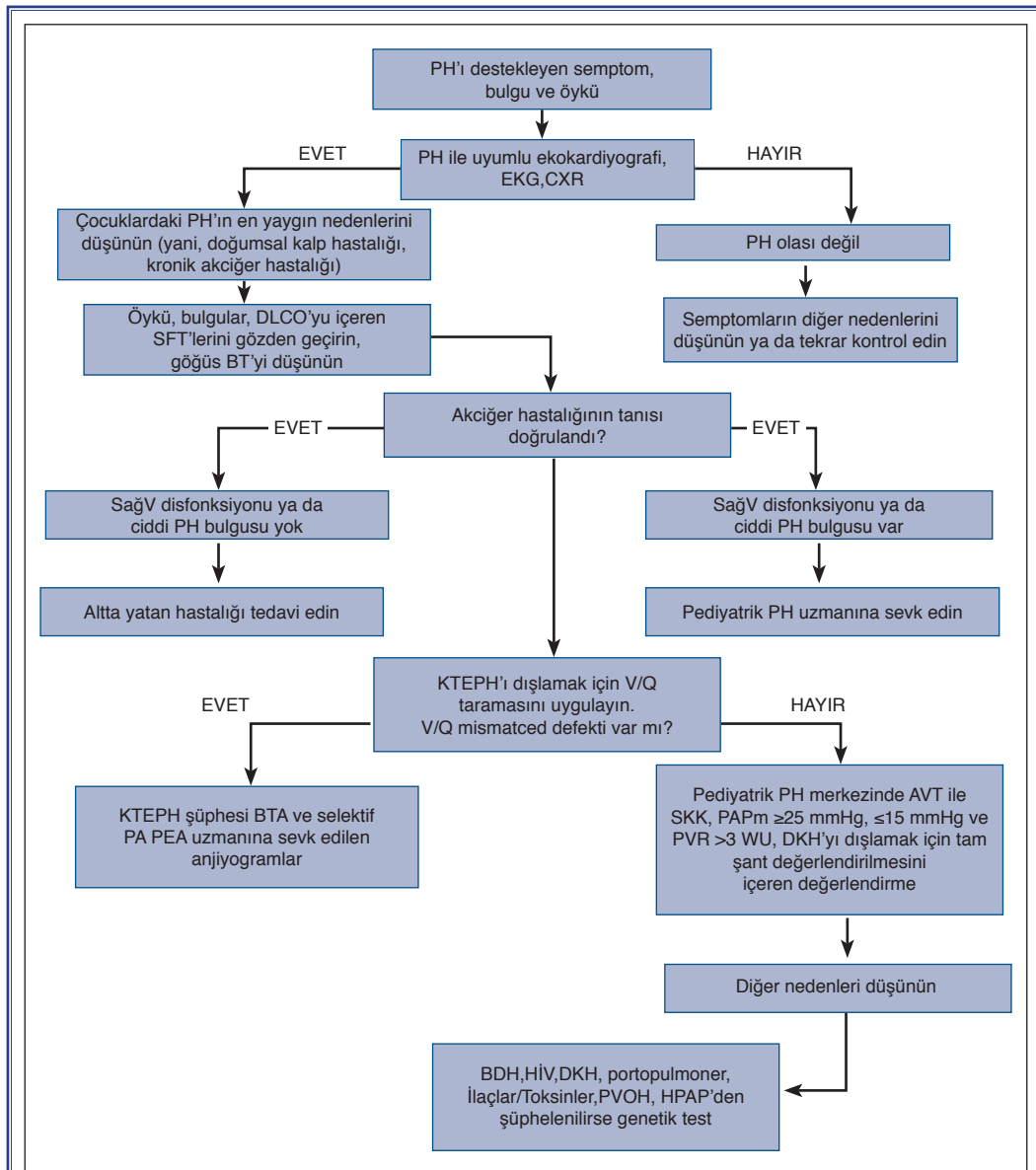
PAH hedefli tedavilere ulaşılabilirlikten önce, tek merkezli bir kohort çalışması İPAH olan çocuk ve erişkinlerde hesaplanmış ortalama sağkalımı benzerdi (sırasıyla 4,12 ile 3,12 yıl).^[35] Günümüzde, hedefli pulmoner vazodilatörler ile birlikte PAH olan pediyatrik hastalarda sağkalım hızı artmaya devam etmektedir. Birleşik erişkin ve çocuk U.S. REVAL kayıt çalışmasında çocukluk çağı başlangıçlı PAH olan hastalar tanısal kateterizasyondan sonra 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım için sırasıyla %96±4, %84±5 ve %74±6 sağkalım hızı göstermişlerdir.^[3] Beş yıllık sağkalımda İPAH/APAH (%75±7) ve DKH-PH (%71±13) arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Ek olarak, Birleşik Krallık'dan gelen bir retrospektif çalışma İPAH ve DKH-PH olan 216 çocukta sağkalımı göstermiştir.^[1] İPAH için sağkalım hızları 1,3 ve 5 yıllık sırasıyla %85,6; %79,9 ve %71,9 iken DKH-PH için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %92,3; %83,8 ve %56,9'dur. Birleşik Devletler'den ayrı bir İPAH bildirisinde 1,3 ve 5 yıllık sağkalım %89; %84 ve %75; transplant yapılmaksızın (transplant free) sağkalım ise %89; %76 ve %57'dir.^[34] Hollanda'dan gelen bildirimlerde ilerleyici PAH hastaları için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %87, %78 ve %73 olarak gösterilmiştir.^[36] Genel sağkalım artmış olsa da, düzeltilmiş DKH ve PHVH gibi belirli hastalar halen yüksek riskli olmayı sürdürmektedir.^[1,32,36,37]

Tanı

Pek çok hatalık PH ile ilişkili olduğundan yöntemsel geniş kapsamlı bir tanısal yaklaşım önemlidir. Buna rağmen, yeni kayıt çalışmaları çocukların çoğunun tam bir değerlendirme altına alınmadığını göstermektedir.^[38-40] Modifiye edilmiş kapsamlı tanısal algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir. Özel durumlar PAH gelişimine yatkınlık yaratabilir ve bunlar göz önüne alınmalıdır.^[41]

Tedavi Hedefleri

Klinik çalışmalar için pek çok tedavi hedefi ve son-



Şekil 2. Pulmoner arter hipertansiyonu tanı Çalışması. Eğer genç bir çocukta güvenilir bir test mümkün değilse ve altta yatan akciğer hastalığı için yüksek şüphe varsa, daha ileri akciğer görüntülemesi gerekebilir. 7 ve üzeri yaştaki çocuklar genellikle, tanısal çalışma ile bağlantılı olarak, egzersiz toleransını ve kapasitesini değerlendirmek için güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebilirler. AVT: Akut vazodilatör testi; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi; BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; BDH: Bağ dokusu hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; CXR: Göğüs radyografisi; DLCO: Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyogram; HPAH: Kalıtsal pulmoner arter hipertansiyon; PA: Pulmoner arter; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PAPm: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAWP: Pulmoner arter kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis; PEA: Pulmoner endarterektomi; SFT: Solunum fonksiyon testi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu; SağV: Sağ ventrikül; V/Q: Ventilasyon/perfüzyon; WU: Wood birimi.

lanım noktaları erişkin ve çocuklarda benzer olsa da, aynı zamanda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Erişkinlerdeki gibi, klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları ölüm, transplantasyon ve PAH için hastaneye yatış

gibi klinik ile ilişkili olaylardır. Daha ileri parametreler, hastanın nasıl hissettiğini, işlevlerini doğrudan ölçer ve sağkalım anlamlıdır ve fonksiyonel sınıf ve egzersiz testini dahil eder; ancak çocuklar için kabul

edilebilir temsiller bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflaması süt çocuğu ve çocuklar için özel olarak tasarlanmamıştır, ve 6 dakika yürüme testi ve hemodinamik parametreler ile iyi korele olduğu gösterilmiştir.^[1-3,32,34] İlave olarak, DSÖ fonksiyonel sınıfı, PAH'da riski ve farklı alt gruplardaki pediatrik PH hastalarında sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir. Geçerlilik kazanmamış olsa da, özel olarak çocuklar için hazırlanmış bir fonksiyonel sınıflama önerilmiştir.^[42] Pediatrik PAH tedavi hedefleri ölüm için yüksek riskli ve düşük riskli olmaya göre ayrılabilir (Tablo 4). Erişkinlerdeki gibi, sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtı, semptomlarda ilerleme, DSÖ fonksiyonel sınıf $\frac{3}{4}$ olmak^[3,34,36,43] ve artmış beyin natriüretik peptid seviyeleri^[44-46] daha yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda, yetersizlik gelişmesi daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir.^[3,34] Anormal hemodinami de aynı zamanda daha yüksek risk ile ilişkilidir, ancak daha yüksek risk ile ilişkili ulunan değerler erişkinlerden farklıdır. Ek parametreler ortalama PAB'ın sistemik arteriyel basınca oranı, sağ atriyal basıncın >10 mmHg ve PVR indeksinin (PVRİ) $20 \text{ Wood ünitesi} \times \text{m}^2$ den büyük olmasını içerir.^[16,43] Yeni pediatrik PAH sonlanım çalışmalarında, bazal 6 dakika yürüme testi ne mutlak mesafe olarak ifade edildiğinde ne de referans değerler için düzeltildikten sonra z-skoru veya öngörülen değerin yüzdesi olarak ifade edildiğinde sağkalımın bir öngördürücüsü değildir.^[1,34,36,46,47] Pediatrik PH'da seri kardiyak kateterizasyon takibi faydalı olabilir. Vazoreaktivitenin de-

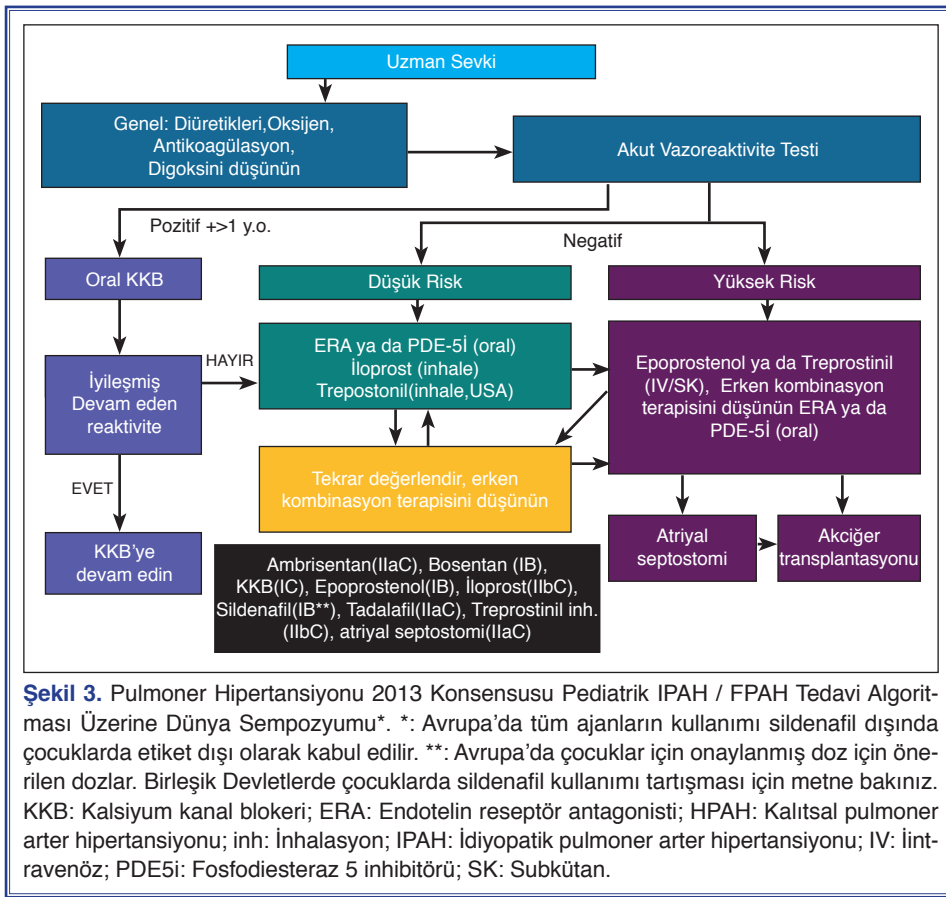
vam ettiğinin gösterilmesi sağkalım ile koreledir.^[3,12,16] PH olan çocuklarda tekrarlayan kardiyak kateterizasyon için endikasyonlar klinik kötüleşme, tedavi etkilerinin değerlendirilmesi, erken hastalık ilerlemesinin tespiti, akciğer transplantasyonu ve prognozun öngörülmesini içerir. Ancak, kardiyak kateterizasyonun ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren PH krizi gibi olası komplikasyonlarla başa çıkabilecek uzman merkezlerde yapılması gerektiği vurgulanmalıdır.^[40,48-50] Çocuklarda vücut kitle indeksine göre z-skoru yanı sıra pediatrik fonksiyonel sınıf,^[3,34] sistolik ve diyastolik süre oranı gibi ekokardiyografik parametreler,^[51] doku Doppler indeksleri,^[52-54] egzentrisme indeksi,^[52] triküspit anular plan ekskürsiyonu^[52,55] ve perikart efüzyonu gibivgirişimsel olmayan sonlanım noktaları daha ileri değerlendirilmelidir. Kardiyopulmoner egzersiz testi için sonlanımla ilişkili pediatrik referans değerler gerekmektedir.^[56,57] Günlük aktivite ölçütlerini değerlendiren araçların geliştirilmesi tedavi heeflerini belirlemede kıymetli olabilir. Başlangıç manyetik rezonans görüntüleri umut vericidir,^[58] ave pulmoner arteriyel kapasitans gibi pulsatil hemodinamikler^[59,60] daha fazla geçerlilik gerektirir. Fraktal dallanma,^[61] proteomik yaklaşımlar^[62,63] ve progenitor hücre topluluklarının tanımlanması^[64-66] gibi yeni parametreler aktif çalışılmaktadır.

Tedavi

PAH olan çocukların prognozu geçtiğimiz on yılda yeni terapötik ajanlara ve agresif tedavi stratejileri

Tablo 4. Pediatrik risk belirleyicileri

Düşük risk	Risk belirleyicileri	Yüksek risk
Hayır	Sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtı	Evet
Hayır	Semptomların ilerlemesi	Evet
Hayır	Senkop	Evet
	Büyüme	Büyüme-gelişme geriliği
I,II	DSÖ-fonksiyonel sınıf	DSÖ III,IV
Hafif yükselmiş	SBNP/NTproBNP	Önemli ölçüde yükselmiş artış seviyesi
	Ekokardiyografi	Ciddi sağ ventrikül genişlemesi/disfonksiyonu
		Perikard efüzyonu
Sistemik Kİ $>3.0 \text{ l/dak/m}^2$	Hemodinamikler	Sistemik Kİ $<2.5 \text{ l/dak/m}^2$
mPAB/mSAB <0.75		mPAB/mSAB >0.75
Akut vazoreaktivite		SAB $>10 \text{ mm Hg}$
		PVRİ $>20 \text{ WU.m}^2$



doğrultusunda iyileşmiştir. Ancak, PAH hedefli tedavilerin çocuklarda kullanılması pediatrik hastalarda yapılmış klinik çalışmalardan ziyade neredeyse tamamen tecrübeye ve erişkin çalışmalarından elde edilen verilere dayanmaktadır. PAH olan çocuklardaki karmaşık etiyoloji ve verilerin nispeten eksikliğine bağlı olarak, uygun tedavinin seçilmesi zor olarak kalmaya devam etmektedir. En çok İPAH olan çocuklara uygulanabilecek, uzman görüşüne dayalı pragmatik bir tedavi algoritması önermekteyiz (Şekil 3). YPPH'nin tedavisi yakın zamanda derlenmiştir.^[67,68]

Tedavinin son hedefi sağ kalımı arttırmak ve kendini kısıtlama gereği olmaksızın çocukluğun normal aktivitelerini gerçekleştirmeye olanak sağlamak olmalıdır. Nice pediatrik PH tedavi algoritması, 2009 görüş birliği ile erişkin PH tedavi algoritmasından ve güncel pediatrik deneyimden uyarlanmıştır.^[69] Diüretikler, oksijen, antikoagülasyon ve digoksin ile arka plan tedavi bireysel anlamda mutlaka düşünülmelidir. Sağ ventrikülün önyüke bağımlı olması nedeniyle int-ravasküler volümün tamamen azaltılmamasına dikkat edilmelidir. PH'nun tüm nedenleri için tam bir de-

ğerlendirmeyi takiben, tedaviyi belirlemek için AVT önerilir.

AVT'ye pozitif cevabı olan çocuklarda, oral KKB'leri başlanabilir.^[12,70] Amlodipin, nifedipin veya diltiazem ile tedavi kullanılmaktadır. Genç süt çocuklarında KKB'leri negatif inotropik etki yapabileceğinden çocuk 1 yaşını geçinceye dek bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Devam eden ve iyileşen cevabı olan çocuklarda, KKB'ler devam edilebilir ancak hastalar kötüleşerek tedavinin yeniden değerlendirilmesini ve ek tedavileri gerektirebilir. Akut vazoreaktivite testine negatif yanıtları olan çocuklar için ya da KKB'lere olan cevabı devam etmeyen ya da yetersiz olan çocuklar için ek tedaviyi risk sınıflaması belirlemelidir (Tablo 4). Her ne kadar terapötik seçimlere yönlendirecek düşük veya yüksek risk kriterlerinin spesifik sayısı henüz bilinmese de, hangisi büyük oranda ise tedavinin belirlenmesi için dikkate alınmalıdır. Erişkinlere benzer şekilde, çocuklarda yüksek riskin belirleyicileri sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtlarını, semptomlarda kötüleşmeyi, senkopu, DSÖ fonksiyonel sınıf III veya IV olmayı, belgin

şekilde yüksek veya yükselen B-tipi natriüretik peptid seviyelerini, ciddi sağ ventrikül genişlemesini veya fonksiyon bozukluğunu ve perikart efüzyonunu içermektedir. Yüksek riskli öngördüren ek hemodinamik parametreler ortPAB/sistemik arteriel basınç oranının $>0,75$ olmasını,^[16] sağ atriyal basınç >10 mmHg ve PVRI'nin $20 \text{ Wood ünitesi} \times \text{m}^2$ 'den fazla olmasını içermektedir.^[43] Ek risk parametrelerine yetersizliğin gelişmesi dahildir. Akut vazoreaktivite testi negatif olan düşük riskli bir çocukta oral monoterapinin başlanması önerilmektedir. Seçilecek tedavi endotelin reseptör antagonistleri (bosentan,^[43,71-77] ambrisentan^[78,79]) veya fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleridi (sildenafil,^[80-86] tadalafil^[87,88]).

STARTS-1 (Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension –1-17 yaş arası pulmoner arteriyel hipertansiyon olan tedavi edilmemiş çocuklarda sildenafil) and STARTS-2 sildenafil çalışmaları yakın zamanda düzenleyici dikkati üzerlerine çekmiş ve aktif olarak DSÖ toplantılarında tartışılmıştır. STARTS-1 ve STARTS-2 dünya çapında, randomize (vücut ağırlığı ve egzersiz yeteneğine göre katmanlandırılmış), çift kör, plasebo kontrollü tedavi edilmemiş PAH olan çocuklarda yapılan çalışmadır. Onaltı haftalık çalışmada, pediatrik PAH'da oral sildenafil monoterapisinin etkileri çalışılmıştır.^[84] PAH olan çocuklar (1 ie 17 yaş; ≥ 8 kg), günde 3 doz oral yoldan düşük (10 mg), orta (10 ile 40 mg arası) ve yüksek (20 ile 80 mg arası) dozlarda sildenafil veya plasebo almıştır. Hesaplanmış ortalama±standart hata yüzdesi zVO_2 için düşük, orta ve yüksek doz bileşiminde plaseboya karşı $\%77 \pm 4,0$ 'tür ($\%95$ CI: $-\%0,2$ ile $\%15,6$; $p = 0,056$). Bu nedenle, önceden tanımlanmış birinci sonlanım noktası istatistiksel olarak anlamlı değildir. Zirve VO_2 yalnızca orta doz ile yükselmiştir. Fonksiyonel kapasite yalnızca yüksek doz sildenafil ile iyileşmiştir. PVRI orta ve yüksek doz sildenafil ile iyileşmiş ancak ortalama PAB yalnızca orta doz sildenafil ile daha düşük bulunmuştur. Haziran 2011'de STARTS-2 uzatma çalışmasında 37 ölüm (26'sı tedavi grubunda) bildirilmiştir. Ölen hastalardan çoğu İPAH/KPAH ve bazalde fonksiyonel sınıf III/IV hastalığı olanlardı ve ölen hastaların daha kötü hemodinamik değerleri mevcuttu. Ölüm için yüksek ile düşük dozda tehlike oranı (hazard ratio) 3,95 ($\%95$ CI: 1,46-10,65) ve orta dozda 1,92'dir ($\%95$ CI: 0,65-5,65).^[83] Bu verinin A.B.D. Gıda ve İlaç Uygulamaları (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) ve Avrupa İlaç Kurumu (Europe-

an Medicines Agency (EMA)) tarafından derlenmesi farklı öneriler ile sonuçlandı. Sildenafil 2011'de EMA tarafından onaylandı (vücut ağırlığı <20 kg için günde 3 kez 10 mg ve >20 kg için günde 3 kez 20 mg) ve daha yüksek dozların kullanılmasının engellenmesi için uyarıda bulunuldu. Ağustos 2012'de, FDA sildenafilin PAH olan pediatrik hastalarda (1-17 yaşlar) kullanımına (kronik kullanım) karşı bir uyarı yayınlamıştır.

Endotelin reseptör antagonisti veya PDE5 inhibitör ajanları altında kötüleşen çocuklar erken kombinasyon tedavilerinden (üstüne ekleme veya artırma) yarar görebilir. Eğer çocuk düşük risk kategorisinde kalıyorsa, geçmişteki tedaviye inhale prostasiklin (iloprost,^[10,89-91] treprostini^[11,92]) eklenmesi faydalı olabilir. Herhangi bir tedavi altındaki çocukta hastalığın ilerlemesi açısından sürekli tekrar değerlendirmenin önemine vurgu yapmak kritiktir. Yüksek riskli çocuklarda, intravenöz epoprostenol^[11,12,70,90,93-96] veya treprostini^[96,97] başlanması güçlü şekilde düşünülmelidir. Subkutan treprostini kullanımı deneyimi giderek artmaktadır.^[98] Yüksek risk özellikleri ile kötüleşen bir çocukta, akciğer transplantasyonunun erken düşünülmesi önem taşımaktadır.

Atriyal septostomi optimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşen PAH olan çocuklarda düşünülebilir ancak artmış risk taşıyan geç evrelerden önce düşünülmelidir.^[99] Bu işlem için artmış risk özellikleri yüksek sağ atriyal basınç ve düşük kardiyak debiyi içermektedir. Atriyal septostomi başlangıç prosedürü olarak ya da akciğer transplantasyonu için düşünülme öncesinde düşünülebilir. Cerrahi olarak palyatif Potts şantlarının (desandan aortadan sol pulmoner artere) oluşturulması suprasistemik İPAH olan ileri derecede hasta çocuklar için yeni bir seçenek olarak tanımlanmaktadır.^[100] PAH hedefli ajanlara cevabın sürekli yeniden değerlendirilmesi PH olan çocukların uzun dönem bakımında kritik önem taşımaya devam etmektedir. PH olan çocuklar için özel olarak tasarlanmış gelecek çalışmalar terapötik kılavuzların daha ileri optimizasyonu için esansiyeldir.

Sonuçlar

İPAH insidans ve prevalansı çocuklarda erişkinlerden daha düşüktür. Nice sınıflaması, BPH ve DKH gibi gelişimsel akciğer hastalıkları olan çocukların büyüyen popülasyonunu içermektedir. Çocuklarda yeni tedavi stratejileri geçtiğimiz on yıldan bu yana her ne

kadar neredeyse tamamı randomiza çalışmalar yerine tecrübe ve kohort çalışmalarına dayansa da yeni terapötik ajanların girişi ile gelişmektedir. Özgün tedavi stratejilerinin ve PH olan çocuklarda klinik sonuçların geliştirilmesi için gelecekteki pediyatrik çalışmalar gerekmektedir.

Colorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Ivy için Actelion, Bayer, Gilead, Eli Lilly, Pfizer ve United Therapeutics'den danışmanlık parası almıştır. Üniversitenin Groningen Tıp Merkezi, Dr. Berger için Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis ve Pfizer'den danışmanlık ücreti almıştır. Dr. Berger, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Bonnet'e, Actelion, Eli Lilly, Pfizer ve Bayer'den konferansları ve danışmanlık hizmetleri için ödeme yapılmıştır. Dr. Fleming, Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Haworth GlaxoSmithKline'dan danışmanlık ücreti almıştır. Dr. Rosenzweig, Actelion, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Bayer ve United Therapeutics'den araştırma destek fonu ve Therapeutics ve Actelion'den danışmanlık ücreti almıştır. Kaliforniya Üniversitesi, Ikaria ve United Therapeutics'den Dr. Steinhorn için danışmanlık ücreti almış, Dr. Steinhorn Actelion'a ücret almadan danışmanlık yapmıştır. Dr. Beghetti Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer'de danışmanlık kurulu üyeliği görevini üstlenmiştir. Yazar Actelion ve Bayer'den destek fonu almıştır. Halen, Actelion, Bayer ve Pfizer'dan ders, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Novartis'den danışmanlık ücreti almaktadır. Actelion ve Pfizer için eğitsel gereçler geliştirmiştir. Diğer yazarların hepsi bu makalenin içeriğiyle ilgili açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

- Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009;95:312–7.
- Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66–74.
- Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125:113–22.
- Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
- Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–77.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
- Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:813–9.
- Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001;103:544–8.
- Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP test I): the INOP Test Study Group. *Circulation* 2002;106:176–81.
- Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161–9.
- Takatsuki S, Parker DK, Doran AK, Friesen RH, Ivy DD. Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1006–12.
- Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004;110:660–5.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
- Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatric Crit Care Med* 2010;11:S57–69.
- 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;68:1491–7.
- Douwes JM, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J* 2011;32:3137–46.
- Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199–203.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–54.
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequenc-

- ing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
20. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
 21. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;50:500–6.
 22. Adatia I, Kulik T, Mullen M. Pulmonary venous hypertension or pulmonary hypertension due to left heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:35–42.
 23. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329–37.
 24. Thebaud B, Tibboel D. Pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Cardiol Young* 2009;19 Suppl 1:49–53.
 25. Rollins MD. Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:379–85.
 26. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:286–98.
 27. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:693–702.
 28. Takatsuki S, Soep JB, Calderbank M, Ivy DD. Connective tissue disease presenting with signs and symptoms of pulmonary hypertension in children. *Pediatr Cardiol* 2011;32:828–33.
 29. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307:1170–3.
 30. Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, et al. Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr* 2011;170:859–63.
 31. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2011;170:915–21.
 32. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–64.
 33. Levy M, Celermajer D, Szezepanski I, Boudjemline Y, Bonnet D. Do tertiary paediatric hospitals deal with the same spectrum of paediatric pulmonary hypertension as multicentre registries? *Eur Respir J* 2013;41:236–9.
 34. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–6.
 35. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466–74.
 36. van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010;106:117–24.
 37. 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* 2013 Mar 1 [E-pub ahead of print].
 38. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–5.
 39. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:7–11.
 40. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.
 41. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–6.
 42. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:280–5.
 43. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;106:1332–8.
 44. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135:745–51.
 45. Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009;135:21–6.
 46. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, Roofthoof MT, Berger RM. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 2008;63:321–7.
 47. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;142:159–65.
 48. Carmosino MJ, Friesen RH, Doran A, Ivy DD. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. *Anesth Analg* 2007;104:521–7.
 49. Hill KD, Lim DS, Everett AD, Ivy DD, Moore JD. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:865–73.
 50. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, Haworth SG, Sury MR. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children

- with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007;98:657–61.
51. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;106:430–6.
52. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2013;165:1024–31.
53. Lammers AE, Haworth SG, Riley G, Maslin K, Diller GP, Marek J. Value of tissue Doppler echocardiography in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:504–10.
54. Takatsuki S, Nakayama T, Jone PN, et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012;161:1126–31.
55. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715–9.
56. Lammers AE, Diller GP, Odendaal D, Tailor S, Derrick G, Haworth SG. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2011;96:141–7.
57. Smith G, Reyes JT, Russell JL, Humpl T. Safety of maximal cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:1209–14.
58. Moledina S, Pandya B, Bartsota M, et al. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging in children with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:407–14.
59. Hunter KS, Lee PF, Lanning CJ, et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2008;155:166–74.
60. Sajan I, Manlhiot C, Reyes J, McCrindle BW, Humpl T, Friedberg MK. Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity, and survival. *Am Heart J* 2011;162:562–8.
61. Moledina S, de Bruyn A, Schievano S, et al. Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 2011;97:1245–9.
62. Duncan M, Wagner BD, Murray K, et al. Circulating cytokines and growth factors in pediatric pulmonary hypertension. *Mediators Inflamm* 2012;2012:143428.
63. Yeager ME, Colvin KL, Everett AD, Stenmark KR, Ivy DD. Plasma proteomics of differential outcome to long-term therapy in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Proteomics Clin Appl* 2012;6:257–67.
64. Smadja DM, Mauge L, Gaussem P, et al. Treprostinil increases the number and angiogenic potential of endothelial progenitor cells in children with pulmonary hypertension. *Angiogenesis* 2011;14:17–27.
65. Yeager ME, Nguyen CM, Belchenko DD, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and activated in pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:944–52.
66. Yeager ME, Nguyen CM, Belchenko DD, et al. Circulating fibrocytes are increased in children and young adults with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:104–11.
67. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:226–42.
68. Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clin Perinatol* 2012;39:655–83.
69. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573–619.
70. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197–208.
71. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–82.
72. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–55.
73. Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance Program. *Pediatr Res* 2008;64:200–4.
74. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
75. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2011;38:70–7.
76. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:664–70.
77. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697–704.
78. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calde-

- rbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:27–34.
79. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1381–5.
 80. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:572–5.
 81. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
 82. Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T, Redington AN. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1456–62.
 83. Barst RJ, Layton GR, Konourina I, Richardson H, Beghetti M, Ivy DD. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve patients with pediatric pulmonary arterial hypertension(abstr). *Eur Heart J* 2012;33 Suppl 1:979.
 84. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324–34.
 85. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011;21:187–93.
 86. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274–80.
 87. Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:127–32.
 88. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012;33:683–8.
 89. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankiatwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:333–8.
 90. Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, Rosenzweig EB. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1485–9.
 91. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:325–31.
 92. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012;110:1704–9.
 93. Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:823–9.
 94. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739–43.
 95. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–65.
 96. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, Rosenthal DN, Feinstein JA. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:546–52.
 97. 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.
 98. 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;158:584–8.
 99. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. 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.
 100. Baruteau AE, Serraf A, Levy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012;94:817–24.

Anahtar sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları; peditiyatri; pulmoner hipertansiyon.

Key words: Congenital heart disease; pediatrics; pulmonary hypertension.

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel klinik sınıflandırılması

Updated clinical classification of pulmonary hypertension

**Dr. Gerald Simonneau,* Dr. Michael A. Gatzoulis,† Dr. Ian Adatia,‡ Dr. David Celermajer,§
Dr. Chris Denton,|| Dr. Ardeschir Ghofrani,¶ Dr. Miguel Angel Gomez Sanchez,#
Dr. R. Krishna Kumar,** Dr. Michael Landzberg,†† Dr. Roberto F. Machado,‡‡
Dr. Horst Olschewski,§§ Dr. Ivan M. Robbins,||| Dr. Rogiero Souza¶¶**

*Paris Halk Hastanesi, Pnömoloji Servisi, Bicêtre Üniversite Hastanesi, Paris-Sud Üniversitesi,

“Laboratoire d’Excellence en Recherche sur le Médicament et Innovation Thérapeutique, and INSERM, Unité 999”, Le Kremlin Bicêtre, Fransa;

†Imperial Koleji, Kraliyet Brompton Hastanesi ve Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü,

Yetişkin Doğuştan Pulmoner Hipertansiyon ve Kalp Merkezi, Londra, İngiltere;

‡Alberta Üniversitesi, Stollery Çocuk Hastanesi ve Mazankowski Alberta Kalp Enstitüsü, Edmonton, Alberta, Kanada;

§Sidney Üniversitesi, Royal Prince Alfred Hastanesi, Kalp Araştırma Enstitüsü, Sidney, Avustralya;

||UCL Tıp Fakültesi, “Royal Free Campus”, Romatoloji ve Bağ Dokusu Hastalıkları Merkezi, Tıp Bölümü, Londra, İngiltere;

¶Giessen Üniversitesi ve Marburg Akciğer Merkezi, Geissen, Hesse, Almanya;

#12 Ekim Üniversite Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Madrid, İspanya;

**Amrita Tıp Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Cochin, Kerala, Hindistan;

††Çocuk Hastanesi, Boston, Massachusetts, ABD;

‡‡Illinois Üniversitesi, Chicago, Illinois, ABD;

§§Graz Tıp Fakültesi, Akciğer ve Vasküler Araştırma Enstitüsü, Graz, Avusturya;

|||Vanderbilt Üniversitesi Tıp Merkezi, Nashville, Tennessee, ABD;

¶¶São Paulo Üniversitesi Tıp Fakültesi, Akciğer Bölümü, Kalp Enstitüsü, São Paulo, Brezilya

Özet– 1998 yılında Pulmoner Hipertansiyon’u benzer patoloji, hemodinamik karakterler ve tedavi yaklaşımlarına sahip olanlar şeklinde gruplandırılan bir klinik Pulmoner Hipertansiyon sınıflandırılması yayımlandı. 2013 yılında Fransa’nın Nice şehrinde yapılan 5. Dünya Sempozyumu sırasında, önceki klinik sınıflandırmanın genel şemasının devam ettirilmesine oy birliği ile karar verildi. Buna rağmen, özellikle Grup 1 hastalarda (pulmoner arteriyel hipertansiyon [PAH]) düzenlemeler ve güncellemeler önerildi. Esas değişiklik, diğer pulmoner hipertansiyon alt gruplarına benzerlikten daha çok farklılıklar içerdiği için, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunun Grup 1’den çıkarılmasıdır. Güncel sınıflandırmada yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu numara 1 olarak düzenlendi. Kronik hemolitik anemi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon Grup 1 PAH’ dan idiyopatik/multifaktöriyel mekanizmalar ile ilişkili olan Grup 5’ e taşındı. Ayrıca, çocuklar ve yetişkinler için genel ve kapsamlı bir sınıflandırma oluşturmak için pediatrik pulmoner hipertansiyon ile ilişkili spesifik maddeler eklenmesine karar verildi. Bu yüzden konjenital ve edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkalı lezyonları ve konjenital kardiyomyopatiler Grup 2’ ye; segmental hipertansiyon Grup 5’ e eklendi. Son olarak, Grup 2, 3 ve 4’te değişiklik yapılmadı. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D34–41) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Mn 1998, a clinical classification of pulmonary hypertension (PH) was established, categorizing PH into groups which share similar pathological and hemodynamic characteristics and therapeutic approaches. During the 5th World Symposium held in Nice, France, in 2013, the consensus was reached to maintain the general scheme of previous clinical classifications. However, modifications and updates especially for Group 1 patients (pulmonary arterial hypertension [PAH]) were proposed. The main change was to withdraw persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) from Group 1 because this entity carries more differences than similarities with other PAH subgroups. In the current classification, PPHN is now designated number 1. Pulmonary hypertension associated with chronic hemolytic anemia has been moved from Group 1 PAH to Group 5, unclear/multifactorial mechanism. In addition, it was decided to add specific items related to pediatric pulmonary hypertension in order to create a comprehensive, common classification for both adults and children. Therefore, congenital or acquired left-heart inflow/outflow obstructive lesions and congenital cardiomyopathies have been added to Group 2, and segmental pulmonary hypertension has been added to Group 5. Last, there were no changes for Groups 2, 3, and 4. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D34–41) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Gérald Simonneau. Department of Pneumology and ICU, University Hospital Bicêtre, AP-HP, 78 Avenue du Général Leclerc 92275, Le Kremlin Bicêtre, France. e-posta: gerald.simonneau@bct.aphp.fr.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner Hipertansiyon (PH) geçmişte tanımlanmış nedenlerin ve risk faktörlerinin varlığına göre iki kategori olarak sınıflandırılmıştı: 1) primer pulmoner hipertansiyon; veya 2) sekonder pulmoner hipertansiyon.^[1]

1998'de Evian'da^[2] Pulmoner Hipertansiyon üzerine yapılan

2. Dünya Sempozyumu'ndan beri benzer patolojik bulguları, benzer hemodinamik karakterleri ve tedavi yöntemini paylaşan PH tiplerini farklı kategorilere ayırmak amacıyla bir klinik sınıflandırma oluşturuldu. Pulmoner Hipertansiyon'a sebebiyet veren 5 grup bozukluk tanımlandı: pulmoner arteriyel hipertansiyon (Grup1); sol kalp hastalığı sebebiyle olan pulmoner hipertansiyon (Grup2); kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksi ilişkili pulmoner hipertansiyon (Grup 3); kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (Grup 4); idiopatik/multifaktöriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon (Grup 5). Başarılı dünya toplantıları sırasında hastalığın anlaşılmasındaki bir takım ilerlemeler iyice düşünülerek, bir seri değişiklik yapıldı. Buna rağmen klinik sınıflamanın genel yapısı ve felsefesi değişmedi. Günümüzde pulmoner hipertansiyonun^[3] güncel klinik sınıflaması iyice kabul edilmiş olup, pulmoner hipertansiyon uzmanlarının günlük pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu, Kardiyoloji ve Pnömoloji Topluluğunun Klavuzlar Kurulu^[4,5] tarafından benimsenmiştir. Ayrıca, bu sınıflama Amerikan gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Değerlendirme Dairesi tarafından pulmoner hipertansiyon için uygun yeni ilaçların etiketlenmesinde güncel olarak kullanılmaktadır.

2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde yapılan 5. Dünya Sempozyum'u sırasında ortak karar önceki klinik sınıflamanın genel yapısının devam ettirilmesi idi. Geçen yıllarda yayımlanan yeni bilgilere göre özellikle Grup 1'de bazı düzenlemeler ve güncellemeler önerildi. Ek olarak Pediatrik PH başlığıyla uygun olarak ,yetişkinler ve çocuklar için daha kapsamlı bir sınıflamaya sahip olmak için pediatrik pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bazı özel maddeler eklenme-

Kısaltmalar:

KKH	Konjenital kalp hastalığı
HAART	Hayli aktif akut retroviral tedavi
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
IFN	İnterferon
PAH	pulmoner arter hipertansiyonu
PAB	Pulmoner arteriyel basınç
PH	Pulmoner hipertansiyon
POPH	Portopulmoner Hipertansiyon
YPPH	Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PVD	Pulmoner vasküler direnç
OHA	Orak hücreli anemi
Sch-PAH	Schistosomiasis ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
TGF	Tümör büyüme faktörü
TKI	Tirozin kinaz inhibitörü

sine karar verildi (Tablo 1).

Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

1998'deki ikinci Dünya Sempozyumu'ndan bu yana Grup 1'in farklı alt sınıflarının terminolojisi önemli derecede gelişti ve Nice klasifikasyonunda ek düzenlemeler yapıldı.

Kalıtısal pulmoner hipertansiyon

Çeşitli pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vakaları mevcut olan ailelerin %80'inde tümör büyüme faktörü (TGF) beta super ailesinin bir üyesi olan kemik morfojenik protein reseptör tip 2 (BMPR2) mutasyonları tanımlanabilmektedir.^[6] Ek olarak hastaların %5 kadarı TGFβ super ailesine ait diğer genlerdeki nadir mutasyonlara sahiptir: aktivin benzeri reseptör kinaz – 1 (ALK1),^[7] endoglin (ENG),^[8] mothers against decapentaplegic 9 (Smad 9).^[9] Ailelerin yaklaşık % 20 kadarı ise şu an için hastalıkla ilişkili bilinen genler içinde saptanamamaktadır. Yakın zamanda iki yeni gen mutasyonu tanımlandı: caveolin-1 (CAV1) denilen, akciğerin endotelial hücrelerinde bolca bulunan bir membran proteini olan caveolayı kodlayan gendeki bir mutasyon^[10] ve KCNK3 denilen potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki bir mutasyon.^[11] Bu yeni genlerin tanımlanmasının başlangıçta TGFβ sinyalleri ile alakalı olmaması PAH patogeneze yeni bir bakış açısı sağlayabilir.

İlaç ve toksinlerin tetiklediği pulmoner hipertansiyon

PAH gelişmesinde bir grup ilaç ve toksin tanımlanmıştır ve daha önceki sınıflamada bulunmaktadır.^[3] Risk faktörleri güçlü kanıtlara uygun olarak kesin, büyük olasılıkla, olası, ilişkisiz şeklinde kategorize edildi (Tablo 2).

Kesin ilişkili, epidemik ya da geniş multisentrik çalışmalarla ilaç ve PAH arasındaki ilişkinin kanıtlandığı çalışmalarla tanımlanmaktadır.

Büyük olasılıkla ilişkili, ilişkiyi kanıtlayan tek bir vaka çalışmasıyla ya da ilişkiyi kanıtlayan vaka serileriyle tanımlanmaktadır. Olası ilişkili, aynı mekanizma ile etkili ilaçların kesin ilişkili ya da büyük olasılıkla ilişkili grupta olduğu fakat henüz çalışma yapılmamış olarak tanımlanmaktadır. Son olarak, ilişkisiz; epidemiyolojik çalışmaların yapıldığı ve PAH ile birlikteliğinin kanıtlanamadığı ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Güncel Sınıflama**1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

- 1.1 İdiopatik PAH
- 1.2 Kalıtsal PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, 8MAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Bilinmeyen
- 1.3 İlaç ve toksinle tetiklenen
- 1.4 Aşağıdakilerle ilişkili:
 - 1.4.1 Bağ doku hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Şistosomiasis

1' Pulmoner veno-oklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatosi

1''Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- 2.3 Kapak hastalığı
- 2.4 Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1 Kronik obstruktif pulmoner hastalık
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Restriktif ve obstruktif tiplerin birlikte olduğu diğer akciğer hastalıkları
- 3.4 Uyku bozuklukları solunumu
- 3.5 Alveolar hipoventilasyon hastalıkları
- 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet
- 3.7 İlerleyici akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)**5. Tam bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon**

- 5.1 Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjioleiyomiyomatosi
- 5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
- 5.4 Diğer: tumoral tıkanıklıklar, mediastinal fibrosis, kronik renal yetmezlik, segmental PH

Tablo 2. İlaç ve toksinle tetiklenen PAH için güncellenmiş sınıflama

Kesin	Büyük olasılıkla
Aminorex	Kokain
Fenfluramin	Fenilpropanolamin
Dexfenfluramin	St. John's wort
Toksik kanola yağı	Kemoterapötik ajanlar
Benfluorex	İnterferon α ve β
SSRI	Amfetamin benzeri ilaçlar
Olası	İlişkisiz
Amfetaminler	Oral kontraseptifler
Tritofan	Östrojen
Metamfetaminler	Sigara içmek
Dasatinib	

Yaklaşık son 5 yıldır PAH için potansiyel risk faktörü olarak yeni ilaçlar tanımlanmış ya da şüphelenilmiştir.

1976'dan beri Avrupa'da Benfluorex (MEDIATOR, Laboratories Servier, Neuilly-Sur-Seine, France) bir hipolipidemik ve hipoglisemik olarak kabul edilmektedir. Bu ilaç aslında bir fenfluramin derivsidir ve Isomeride gibi ana metaboliti norfenfluraminidir. Benfluorex, farmakolojik özellikleri sebebiyle 1998 (dünya çapında fenfluramine derivelerinin geri toplandığı tarih) yılından sonra 2009 yılına kadar ilacın satışına devam edilen ve 1998-2009 yılları arasında sıklıkla Isomeride yerine kullanılan Fransa hariç Avrupa'da piyasadan geri toplandı. Benfluorex ilişkili ilk PAH vaka serisi 2009'da yayımlandı. 5 adet şiddetli PAH vakasına ek olarak 1 adet kapak hastalığı da rapor edildi.^[12] Son zamanlarda, Savale ve arkadaşları^[13] 1999'dan 2011 yılına kadar Fransız ulusal kayıtlarında tanımlanan benfluorex ilişkili 85 PAH vakası rapor etti.

Bu vakalar içerisinde, ortalama alım süresi 30 ay ve maruziyete başlama ile tanı arasındaki ortalama gecikme 108 ay olan 70 hastada doğrulanmış prekapiiller pulmoner hipertansiyon (PH) vardı. Bu serilerdeki hastaların dörtte birinde PH ile hafiften orta şiddete değişen kalp kapak hastalığı mevcuttu.^[14]

Kronik miyeloproliferatif (KML) hastalıklar PH'nun nadir bir nedenidir (Grup 5), yüksek kardiyak debi, splenektomi, pulmoner arterlerin doğrudan

obstruksiyonu, kronik tromboembolizm, portal hipertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği gibi çeşitli potansiyel mekanizmalar söz konusudur. KML'nin prognozu imatinib, dasatinib ve nilotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanılması ile değişmiştir. TKİler genellikle iyi tolere edilse de, bu ajanlar belirgin sistemik yan etkiler ile ilişkilidir (ödem, kas-iskelet ağrısı, ishal, döküntü, pansitopeni, karaciğer enzimlerinin yükselmesi). Aynı zamanda, imatinibin kardiyak toksisiteye neden olabileceği iyi tanımlanmıştır. Pulmoner komplikasyonlar ve özellikle plevral efüzyon dasatinib ile daha sık rapor edilmektedir.^[15]

Montani ve ark.^[16] yakın zamanda Fransız kayıtlarından insidental dasatinib ilişkili PAH vakalarını bildirmiştir. Kasım 2006 ile Eylül 2010 arasında, o sırada dasatinib ile tedavi edilen 9 vakada PH tespit edilmiştir. Tanı sırasında, hastalarda ortadan şiddetliye değişen prekapiller PH sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmıştır. PH tanısı sırasında diğer TKİler ile tedavi edilen başka hiçbir vaka bulunmamaktadır. İlginç şekilde, bir hasta dışında tüm hastalarda dasatinibin 4 ay devam edilmemesini takiben klinik, fonksiyonel ve hemodinamik iyileşme gözlenmiştir. Ancak, ortalama 9 ay takip sonrasında çoğu hasta tam iyileşme göstermemiş ve 2 hastada ölüm gerçekleşmiştir.

Bugün için, Fransa'da KML için dasatinib tedavisi alan 2900 hasta arasında 13'den fazla vakada aynı anda PAH görülmekte ve buna göre dasatinib ilişkili PAH için hesaplanmış insidans %0.45'tir. Son olarak, Finally, Avrupa farmasötik teyakkuza için 100 PH vakasının sunulduğu bildirilmiştir. Dasatinib PH için bir olası risk faktörü olarak düşünülmektedir (Tablo 2).

Şimdiye kadar interferon (İFN)- α veya - β kullanımı ile ilişkili birkaç PAH vakası y İFN tedavisi öyküsü olan tüm PPAH hastası bildirimlerianaliz edilmiştir.^[19] 1998 ve 2012 arasında İFN öyküsü olan 53 PAH hastası tespit edilmiştir. Kırksekiz hasta kronik hepatit C nedeni ile İFN tedavisi almıştır ve hastaların çoğunda insan immünyetmezlik virüsü (HİV) ve/veya portal hipertansiyon gibi PH ile ilişkili risk faktörleri bulunmaktadır. Beş diğer vaka multiple skleroz nedeniyle İFN- β ile tedavi edilmiştir ve PAH için ilişkili risk faktörlerine sahip değildir. İFN tedavisinin başlatılması ve PAH arasındaki ortalama gecikme süresi yaklaşık 3 yıldır. Öncesinde bildirilmiş PAH olan 16 ek hasta hepatit C nedeni ile İFN- α ile tedavi almış ve pulmoner vasküler rezistansta (PVR) tedavi başlangıcı sonrası birkaç ay içerisinde belirgin artış saptanmıştır; bun-

ların yarısında İFN kesilmesi belirgin hemodinamik düzelme ile sonuçlanmıştır. Olası bir mekanizma ile ilgili olarak yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, İFN- α ve - β 'nın pulmoner vasküler hücrelerce endotelin-1 salınımını tetiklediğini göstermiştir.^[20] Özet olarak, deneysel çalışmalar ile birlikte Fransız kayıtlarının retrospektif analizi İFN tedavisinin PAH için bir tetikleyici olabileceğini desteklemektedir. Ancak, İFN'a maruz kalan hastaların büyük çoğunluğunda PAH için diğer başka risk faktörleri bulunmaktadır ve İFN maruziyeti ve PAH gelişimi arasında kesin bir ilişkinin saptanabilmesi için prospektif vaka kontrol çalışmaları gerekmektedir. Bugün, At this time, İFN- α ve - β PH için olası risk faktörleri olarak düşünülmektedir.

Yenidoğanın persistan PH'u (YPPH) her 1000 canlı doğan infant için 2'ye kadar görülen hayatı tehdit edici bir durumdur. Geçtiğimiz 15 yılda, pek çok çalışma gebelik sırasında serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kullanımı ile YPPH riski arasındaki ilişkiyi özel olarak değerlendirmiş ve YPPH riski için tamamen ilişkisiz bulunmasından 6 kat artmış riske kadar değişen uyumsuz sonuçlar bildirilmiştir.^[21-26] Gebelik sırasında SSRI kullanan yaklaşık 30.000 kadının dahil edildiği güncel bir çalışma, geç gebelikte her kullanımın YPPH riskinde 2 kat artış ile ilişkili bulunmuştur.^[27] Erişkinde SSRI kullanımının PAH ile ilişkili olup olmadığı halen net değildir.

Her ne kadar PAH ile gösterilmiş bir ilişkisi saptanamamış olsa da, amfetaminlere benzer mekanizmaları olan obezite (fentermine/topiramet (Qsival)), dikkat eksikliği bozukluğu (metilfenidat),^[28] Parkinson hastalığı (ropinirole) ve narkolepsi (mazindol) gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılan ilaçlar kullanımları sırasında hastaların PAH açısından yakın takip edilmeleri gerekir. Özetle, bugüne kadar pek çok yeni ilaç PAH için kesin, büyük olasılıkla veya olası olarak tanımlanmıştır. PAH'ı tetikleyen potansiyel ilaçların tespitini sağlamak için, her PAH hastasında önceki ve o andaki maruziyetlerin sorgulandığı detaylı bir öyküsünün alınmasının kritik önemini vurgulamak gerekir. Ulusal ve uluslararası kayıtların oluşturulması bu veriyi prospektif olarak elde etmenin tek yoludur. Ek olarak, ilaçların tüm yan etkilerinin yerel farmasötik ajans ve kuruluşlara bildirilmesinin önemini vurgulanmalıdır.

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH

PAH prevalansı yalnızca sklerodermada iyi tanım-

lanmıştır ve görülme sıklığı %7 ile %12 arasında değişmektedir.^[29,30] Skleroderma ilişkili PAH hastalarında da prognoz zayıf ve diğer PAH alt gruplarından daha kötüdür. İdiyopatik PPAH hastalarında 1 yıllık mortalite hızı yaklaşık %15^[31] iken skleroderma ilişkili PAH'da %30'dur.^[32] Güncel veriler sklerodermada erken teşhis ve erken müdahalenin uzun dönem sonlanımı iyileştirebileceğini desteklemektedir.^[33] İlginç olarak, ortalama pulmoner arter basıncı (PAP) 21 ile 24 mmHg arasında olan skleroderma hastalarının 3 yıl içerisinde PH geliştirme risklerinin yüksek olduğu yakın zamanda gösterilmiştir ve yakın takip edilmedirler.^[34]

HIV enfeksiyonu ilişkili PAH

HIV enfeksiyonu ilişkili PAH prevalansı geçtiğimiz dekatta sabit kalmıştır, %0,5 olarak hesaplanmıştır.^[35] Hayli aktif antiretroviral tedavi (HAAT) döneminden ve PAH'a özgün ilaçların geliştirilmesinden önce, HIV-PAH için prognoz 1 yılda %50 mortalite hızı ile çok kötü idi.^[36] HAART'ın gelişi ve PAH tedavilerinin HIV hastalarında yaygın kullanımı ile prognozları dramatik olarak iyileşmiştir ve Fransız kohortunda güncel 5 yıllık sağkalım %70'in üzerindedir.^[37] İlginç olarak, bu vakaların yaklaşık %20'si hemodinamik parametrelerde tedaviden yıllar sonra normalleşme sergilemektedir.^[38]

Portal hipertansiyon ilişkili PAH

Hemodinamik çalışmalar portal hipertansiyon hastalarının %2 ile %6'sında portopulmoner hipertansiyon (POPH) olarak adlandırılan PAH varlığını göstermektedir.^[39,40] POPH geliştirme riski karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsızdır.^[41] Uzun dönem prognoz siroz ciddiyeti ve kardiyak fonksiyonlar ile ilişkilidir.^[41] POPH hastalarının yayımlanmış sağkalım tahminlerinde geniş bir tutarsızlık mevcuttur. U.S. REVEAL kayıt çalışmasında^[42] POPH hastalarının prognozu kötüdür, 3 yıllık sağkalım hızı idiyopatik PAH hastaları ile karşılaştırıldığında %40'a karşılık %64 ile daha kötü prognozu vardır. Fransız kayıt çalışmasında ise POPH için 3 yıllık sağkalım %68'dir ve bu idiyopatik PAH hastalarından hafifçe daha iyidir.^[43] Bu tutarsız sonuçlar karaciğer hastalığının ciddiyetindeki önemli farklılıklar ile açıklanmaya çalışılabilir. U.S. REVEAL kayıt çalışmasında, hastaların çoğu karaciğer transplantasyonuna yönlendirilmişken, Fransız kohortunda ise çoğu hastada hafif derecede siroz mevcuttur.^[39-43]

Erişkinde konjenital kalp hastalığı ilişkili PAH

Artan sayıda konjenital kalp hastalığı (KKH) olan çocuk erişkinliğe kadar sağkalmaktadır. Bu geçtiğimiz yıllarda KKH yönetimindeki başarıyı yansıtmaktadır, ve KHD olan erişkinlerin hem sayısı hem de karmaşıklığı artmaya devam etmektedir. KKH olan erişkinlerin %10'unda PAH da bulunabileceği tahmin edilmektedir.^[44] KKH'da PAH mevcudiyeti hayat kalitesi ve sonlanım üzerine olumsuz etkilidir.^[45,46]

Hacim ve basınç aşırı yüklenmesi (ör: büyük ventriküler veya atriyal şantlar) olan hastaların iyi tanımlanmış klinik fenotipi erken PAH geliştirme riski yalnızca hacim yüklenmesi (ör: atriyal şantlar) olan hastalara göre daha fazladır. Bununla birlikte, bazı istisnalar vardır, ve bazı hastalarda bulunan ılımlı bir genotipin daha yüksek PAH geliştirme riski olduğunu tahmin etmekteyiz. KKH olan erişkinler arasında PAH prevalansına bakıldığında, KKH olan her hasta üçüncü basamak merkezlerde PAH olup olmadığı açısından uygun değerlendirme yapılmasını hak etmektedir. PAH/KKH spektrumunun en uç noktası olan, kronik siyanoz ile komplike Eisenmenger sendromu olan hastaların sayısının ilerleyen yıllarda azalması beklenirken, kompleks ve/veya onarılmış KKH ile erişkinliğe sağkalan ve eşlik eden PAH olan hastaların sayısı artacaktır.^[47] Günümüzdeki KKH ilişkili PAH klinik alt sınıflaması 2008'den itibaren makul görülmüştür. Klinik ve sade olması sebebiyle yaygın olarak uygulanabilir. Önemli olarak, KKH ilişkili PAH ömür boyu devam eden bir hastalık olduğundan artık Nice Pediatrik sınıflaması ile uyumludur (Tablo 3). Tedavi yönetiminde ikileme neden olabilen net soldan sağa şantı olan hastalarda şant kapatılması için kriterler önerdik (Tablo 4). Grup 1'e (PAH) dahil olmayan KKH ilişkili diğer PH tipleri genel klinik sınıflamanın farklı sınıflarında yer almaktadır (ör: Grup 2'de konjenital veya kazanılmış sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkalıcı lezyonları ve konjenital kardiyomiyopatiler). Segmenter PH (akciğerlerin birinde ya da her ikisinde bir veya daha fazla lobda PH) Grup 5'e dahil edildi. Ek olarak, büyük arterlerin transpozisyonu ve atriyal yeniden yönlendirme cerrahisini takiben veya neonatal arteriyel switch operasyonunu takiben PAH gibi KKH ilişkili PH olan bazı hastaların sınıflandırılması güçtür. Bu, her bir hastada altta yatan kardiyak anatomi/fizyolojinin tanımlanması ve PAH/PVR şiddetinin ortaya çıkarılması gerekliliğinin altını çizer. Burada artmış PVR olabilen fakat PH için standart kriterleri karşıla-

mayan Fontan dolaşımı ("tek ventrikül" tipi kalplerin palyasyonu için atriyo- veya kavapulmoner bağlantılar) olan hastalar için özel bir referans yapmaktayız. Kompleks anatomi/fizyolojisi olan bu grup hastada çok sınırlı cerrahi alternatifler bulunmaktadır. Fontan hastalarında özgün PAH tedavilerine olası klinik yanıt için terapötik öneriler yapılmasından önce ileri araştırmalar gerektiren bazı yeni kanıtlar bulunmaktadır.^[48,49]

Şistosomiasis ilişkili PAH

Şistosomiasis ilişkili PAH (Sch-PAH) 2008'de Grup 1'e dahil edilmişti. Öcesinde Grup 4 (kronik tromboembolik hastalık) içerisindeydi. Bugün, Sch-PAH dünya genelinde olasılıkla en sık PAH nedenidir. Şistosomiazis, %10'unda hepatosplenik şistosomiazis gelişen 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir.^[50]

Tablo 3. Konjenital kalp hastalığı ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon için güncellenmiş klinik sınıflama

1. Eisenmenger sendromu

Sistemik-pulmoner şant olarak başlayan ve zamanla ilerleyerek pulmoner vasküler rezistansta (PVR) ciddi yükselmeye yol açan ve terse dönen (pulmonerden sistemiğe) veya çift yönlü şantlara neden olan tüm büyük intra- ve ekstra-kardiyak defektleri içerir siyanoz, sekonder eritrositoz, ve çoklu organ katılımı genellikle mevcuttur

2. Soldan sağa şant

- Düzeltilebilir
- Düzeltilemez

Orta ile büyük defektleri içerir: PVR hafifçe yükselmiştir, pulmonerden sistemiğe şant mevcuttur, siyanoz bir özelliği değildir.

3. Koincidental konjenital kalp hastalığı ile birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

Kendisinin PVR yükselmesine neden olmadığı küçük kardiyak defektlerin varlığında PVR'de belirgin yükselme: klinik resim idiyopatik PAH'a çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.

4. Postoperatif PAH

Konjenital kalp hastalığı tamir edilmiştir fakat PAH cerrahiden hemen sonra devam etmektedir ya da cerrahiden aylar ve yıllar sonra belirgin postoperatif hemodinamik anlamlı lezyon yokluğunda yeniden oluşur/yeni gelişir. Klinik gidişat sıklıkla agresiftir.

Tablo 4. Konjenital kalp hastalığı ile etkilenmiş İPAH hastalarında kardiyak şantların kapatılması için kriterler

PVRI, Wood ünitesi/m ²	PVR, Wood ünitesi	Düzeltililebilir
<4	<2,3	Evet
>8	>4,6	Hayır
4 - 8	2,3 - 4,6	Üçüncü basamak merkezlerde bireysel hasta değerlendirmesi

PVR: Pulmoner vasküler rezistans; PVRI: Pulmoner vasküler rezistans indeksi.

PAH bu popülasyonda neredeyse özel olarak görülür ve hepatosplenik şistosomiasisli hastaların %5'i PAH geliştirir.^[51] Sch-PAH'nın hemodinamik profili POPH ile benzerdir.^[52] Mortalite hızı 3 yılda %15'lere kadar çıkabilir.^[52] Güncel kontrolsüz veri PAH tedavilerinin Sch-PAH hastalarında yararlı olabileceğine işaret etmektedir.^[53]

Kronik hemolitik anemi

Orak hücreli anemi, talasemi, sferositozis ve stomatositozis gibi kronik hemolitik anemiler artmış PH riski ile ilişkilidir. PH nedeni açık değildir ve sıklıkla kronik tromboembolileri, splenektomiye, yüksek kardiyak debiyi, sol kalp hastalığını ve hipervizkositeyi içerecek şekilde multifaktöriyeldir; kronik hemolize bağlı serbest plazma hemoglobini tarafından nitrik oksit inaktivasyonunun rolü tartışmalıdır.^[54,55] Kronik hemolitik anemide PH'nun prevalansı ve özellikleri orak hücreli anemide (OHA) geniş olarak araştırılmıştır. OHA'da, PH sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanır ve ortalama PAP ≥ 25 mmHg olarak tanımlanır hastaların %6,2 (56) ile %10 oranında görülür.^[57] Prekapiller PH prevalansı daha düşüktür ancak nadir değildir: %2,9^[56] to %3,7.^[57] OHA ile ilişkili prekapiller PH sınıflaması olası nedenlerdeki belirsizlikleri açığa çıkararak başarılı dünya toplantıları sayesinde gelişmiştir. Evian sınıflamasında,^[2] Grup 4'de (kronik tromboembolizm) yer almıştır. Venice ve Dana Point sınıflamalarında,^[3] Grup 1'e (PAH) kaydırılmıştır. Grup 1'e dahil prekapiller PH bazı özellikleri paylaşır: 1) pulmoner arterlerin duvarındaki majör proliferasyonun pleksiform lezyonlar dahil histolojik bulguları; 2) ciddi hemodinamik bozulma, PVR >3 Woods

Tablo 5. OHA ilişkili PH hastalarında 3 farklı kohorttan hemodinamik özellikler: Fransa, Brezilya ve Birleşik Devletler

Özellikler	Fransız kohortu ^[56] (n=24)	Brezilya kohortu ^[57] (n=8)	ABD kohortu ^[62] (n=56)
RAP, mmHG	10±6	–	10±5
mPAP, mmHG	30±6	33,1±8,9	36±9
PCKB, mmHg	16±7	16,0±5,7	16±5
CO, Lt/dk-CI Lt/dk/m ²	8,7±1,9	15,0±1,36	8±3
PVR; dyn,s,cm ⁻⁵	138±58	179±120	229±149

RAP: Sağ atriyal basınç; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PCKB: Pulmoner kapiller kama basıncı; CO: Kardiyak debi – CI: Kardiyak indeks; PVR: Pulmoner vasküler rezistans.

ünitesi (240 dyn.s.cm⁵); ve 3) PAH'la özgün tedavilere iyi belgelenmiş cevap. OHA'da pulmoner vasküler lezyonların özelliklerini kavramayı sağlayan otopsi çalışmaları sınırlıdır. En iyi belgelenmiş çalışma^[58] 20 vaka bildirmiştir ve lezyonların fotomikrograflarını elde etmiştir; bunlar arasında 12 hastada pleksiform lezyon olduğu düşünülmüştür. Aslında, bu 12 vakanın 8'inde majör karıştırıcı faktör olarak hepatik sirozun histolojik kanıtları mevcuttur. Dahası, pulmoner vasküler değişikliklerin pleksiform lezyonları düşündüren resmi tipik değildir ve rekanalize trombüsler ile karışabilir (P. Dorfmueller, personal communication, February 2013). Diğer bir 21 vakalık otopsi çalışmada^[59] bu popülasyonun yalnızca üçte birinde orta veya ciddi pulmoner vaskülopati tespit edilirken %66 mikrotrombotik ve/veya tromboembolik lezyonlar bildirilmiştir. Klinik olarak PH şüphesi olan 306 OHA vakasının dahil edildiği daha büyük bir otopsi çalışmasında vakaların %24'ünde tromboembolik lezyonlar saptanmış, ancak hiçbir vakada pulmoner vaskülopati lezyonları saptanmamıştır.^[60] Brezilya'daki tek

bir üçüncü basamak merkezinin otopsi vakalarının güncel bir derlemesinde OHA olan hastalarda pulmoner vasküler hasar biraz daha yaygındır, ancak pleksiform lezyonların olduğu tek bir vaka dahi bulunamamıştır.^[61] Üç yeni hemodinamik çalışma OHA ve PH olan hastalar için bazal hemodinamik veriyi sağlamaktadır.^[56-62] Bulgular, 8 ve 9 Lt/dk arasında yüksek kardiyak debi ve ortalama PAP'da orta düzeyde yükselme (30-60 mmHg arası) olmak üzere 3 kohortta da benzerdir (Tablo 5). Prekapiller PAH olan OHA hastaları PVR'de diğer PAH alt gruplarında görülen PVR'den 3-4 kat daha az olan mütevazı bir yükseklik gösterirler (Tablo 6). Fransız OHA kohortundaki doğrulanmış prekapiller PH olan (ortalama pulmoner arteriyel basınç ≥ 25 mmHg ve pulmoner kapiller kama basıncı ≤ 15 mmHg) 11 hasta arasında, hiçbir hasta PAH için PVR >250 dyn.s.cm⁵ olarak tanımlanmış hemodinamik kriteri karşılamamıştır.^[56] PAH tedavisi için uygulanan özgün tedaviler prostasiklin derivelerini, endotelin reseptör antagonistlerini ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerini içerir. Ancak, günümüzde bu

Tablo 6. Farklı PAH altgruplarında ve OHA ilişkili prekapiller PH'da tanı anındaki hemodinamik bulguların karşılaştırılması

Hemodinamik bulgu	İPAH ^[43] (n=288)	BDH-PAH ^[43] (n=157)	POPH ^[43] (n=127)	KKH-PAH ^[43] (n=35)	HIV-PAH ^[38] (n=58)	OHA-PH ^[43,46] (n=11)
RAP, mmHG	8±5	7±5	8±6	7±5	8±5	5±2
mPAP, mmHG	49±13	41±9	47±12	51±16	49±10	28±4
PCKB, mmHg	9±4	±4	9±4	8±4	9±5	10±3
CO, Lt/dk-CI Lt/dk/m ²	2,4±0,8	2,8±0,9	3±1	3±1	2,9±0,7	5,8±1,3
PVR; dyn,s,cm ⁻⁵	831±461	649±379	611±311	753±370	737±328	178±55

OHA: Orak hücreli anemi; BDH: Bağ dokusu hastalığı; KKH: Konjenital kalp hastalığı; RAP: Sağ atriyal basınç; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PCKB: Pulmoner kapiller kama basıncı; CO: Kardiyak debi – CI: Kardiyak indeks; PVR: Pulmoner vasküler rezistans.

ajanlardan hiç birisi OHA ile ilişkili PH tedavisinde bu özel populasyon için veri bulunmamasından ötürü kullanılmamaktadır. Yakın zamanda, bosentan randomize çift kör, plasebo kontrollü OHA ve PH hastalarının çalışmasında değerlendirilmiştir.^[63] Genel olarak, küçük örneklem büyüklüğüne rağmen bosentan iyi tolere edilebilir görünmektedir. Sildenafil'in etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için tasarlanmış diğer bir randomize, çift kör çalışma ara analizde sildenafil kullanan hastalarda plasebo kullananlara göre daha fazla akut orak hücreli anemi ağırlı krizi (%14'e karşı %35) görüldüğünün saptanması üzerine durdurulmuştur.^[64] Ek olarak, çalışma sonlandırıldığı sırada tedavi ilişkili iyileşme saptanmamıştır.^[64] Özet olarak, OHA ile ilişkili prekapiller PH; patolojik bulgular, hemodinamik özellikleri ve PAH'a özgü tedavilere cevabı açısından diğer PAH formlarında belirgin olarak farklı görünmektedir. Bu nedenle, OHA ilişkili PH Grup 1'den (PAH) Grup 5'e (bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalar) grubuna kaydırılmıştır.

Diğer PH grupları

Yenidoğanın persistan PH'u Grup 1'e (PAH) çekildi çünkü bu antite diğer PAH alt grupları ile benzerlikten daha çok farklılıklar içermektedir. Güncel sınıflamada, YPPH'u 1 olarak belirlenmiştir. Pedyatrik sınıflama^[65] ile görüş birliği içerisinde, konjenital veya kazanılmış sol kalp giriş yolu/çıkış yolu lezyonları veya konjenital kardiyomiyopatiler Grup 2'ye eklendi. Grup 3 (akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PAH) için değişiklik bulunmamaktadır. Grup 5'e (bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalar) kronik hemolitik anemi ve segmental PH (pediyatrik sınıflama) dahil edildi. Grup 2, 3 ve 4 için tanımlamalar ve yönetim açısından bazı önemli adaptasyonlar sağlayan bir güncelleme bu dergide ayrı olarak yayınlanmıştır.^[66-68]

Dr. Simonneau, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'in danışma kurullarında görev yapmış, Eli Lilly, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline'daki konferansları için kendisine ücret ödenmiştir. Çalıştığı kurum Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'ten destek fonu almıştır. Dr. Gatzoulis Actelion UK ve Global, Pfizer UK ve GlaxoSmithKline'nun danışma kurullarında görev üstlenmiş, Actelion ve Pfizer UK'den kısıtlamasız eğitim fonları almıştır. Dr. Adatia, Eli Lilly ile gerçekleşen pediatrik tedavilerde çalışması Kritik Olaylar Komitesinin (Critical Events

Committee) bir üyesidir. Dr. Celermajer, konuşmacılar ajansının bir üyesi olup danışma kurulunda görev yapmakta, Actelion'dan seyahat ve araştıma desteği almaktadır. Dr. Denton, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Digna, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Roche, CSL Behring ve Genzyme'den danışmanlık ve konuşmacı ücreti, Encysive, Actelion, Novartis, ve Genzyme'den destek fonu almış olup Pfizer, Actelion, Sanofi-Aventis, MedImmune, Digna, United Therapeutics, Novartis ve Celgene'nin yürütme kurulu üyesidir. Dr. Denton'a, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Digna, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Roche, CSL Behring ve Genzyme tarafından danışmanlık ve konuşmacı ücretleri ödenmiştir. Dr. Ghofrani, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis ve Pfizer'den destek almıştır. Dr. Gomez Sanchez'e Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, United Therapeutics ve Ferrer Pharma'daki konferansları için danışmanlık ve konferans ücretleri ödenmiştir. Dr. Landzberg, Actelion, Myogen ve NHLBI'den araştırma fonları almış olup halen Actelion'un yürütme kurulundadır. Dr. Machado, Actelion and United Therapeutics'dan kurumsal destek fonu (aylık ödenmemiştir) almış, Gilead ve United Therapeutics'in danışma kurullarında görev üstlenmiştir. Dr. Olschewski'ye Actelion, Bayer, Lilly, Gilead, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Unither tarafından danışmanlık ve konferans, NebuTec tarafından da danışmanlık için ücret ödenmiştir. Dr. Robbins, United Therapeutics, Gilead ve Actelion'un danışma kurulu toplantılarına katıldığı için huzur hakkı, Actelion, Gilead, United Therapeutics ve Bayer'den ödenek almış olup ödentinin Vanderbilt Üniversitesine yapıldığı Actelion, Gilead, United Therapeutics, GeNO, Novartis ve Aires'in endüstri sponsorluğunda gerçekleştirdiği çalışmalarda araştırma başkanı olmuştur. Dr. Souza'ya Bayer tarafından danışmanlık ve konferans ücretleri ödenmiştir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7-45.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43 Supl:5S-12S.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. JAmColl Cardiol 2009;54:S43-54.

4. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243–78.
5. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–63.
6. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 Suppl:S32–42.
7. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865–71.
8. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446–8.
9. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;32:1385–9.
10. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
11. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
12. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 2009;33:684–8.
13. Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164–72.
14. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, et al. benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10128.
15. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2009;33:861–4.
16. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
17. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferonb1- induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology* 2011;120:187–9.
18. Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2010;55:1785–90.
19. Savale L, Gunther S, Chaumais M-C, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Available at: https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=63109. Accessed November 2013.
20. George PM, Badiger R, Alazawin, et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther* 2012;135:44–53.
21. Chambers CDE, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010–5.
22. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Martere LJ, et al. Serotoninreuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579–87.
23. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;14:801–6.
24. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:246–52.
25. Wichman CI, Moore KM, Lang TR, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:23–7.
26. Wijson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19–24.
27. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2011;344:d8012.
28. Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, et al. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. *J Child Adloesc Psychopharmacol* 2010;20:229–31.
29. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–800.
30. Mukerjee D, St. George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–93.
31. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
32. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15.
33. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–30.
34. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074–84.
35. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIVrelated pulmonary arterial hypertension in the cur-

- rent antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–13.
36. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722–7.
 37. Sitbon O, Yaïci A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011;32 Suppl 1:675–6.
 38. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92–8.
 39. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520–8.
 40. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–9.
 41. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–43.
 42. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the U.S.-based REVEAL registry. *Chest* 2012;141:906–15.
 43. Sitbon O, Yaïci A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011;32 Suppl 1:675–6.
 44. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–7.
 45. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198–204.
 46. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011;26:538–46.
 47. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163–72.
 48. Khambadkone S, Li J, deLeval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003;107:3204–8.
 49. Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Circulation* 2011;123:1185–93.
 50. World Health Organization. Shistosmiasis Fact sheet 115. Updated March 2013.
 51. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518–2.
 52. Dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:715–20.
 53. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, et al. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:923–8.
 54. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010;116:687–92.
 55. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1154–65.
 56. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365:44–53.
 57. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012;39:112–8.
 58. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 2002;33:1037–43.
 59. Graham JK, Mosunjac M, Hanzlick RL, et al. Sickle cell lung disease and sudden death: a retrospective/prospective study of 21 autopsy cases and literature review. *Am J Forensic Med Pathol* 2007;28:168–72.
 60. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359–65.
 61. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012;39:112–8.
 62. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012;307:1254–6.
 63. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426–35.
 64. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;118:855–64.
 65. Ivy D, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D118–27.
 66. Vachiery J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D100–8.
 67. Seeger W, Adir Y, Barberà JS, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D109–16.
 68. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D92–9.
- Anahtar sözcükler:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; kronik akciğer hastalıklarına bağlı PH; sol kalp.
- Key words:** Khronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH due to chronic lung diseases; PH due to left heart disease; pulmonary arterial hypertension; pulmonary hypertension.

Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu

The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension

Dr. Nazzareno Galiè, Dr. Gerald Simonneau[†]

Bologna Üniversitesi Hastanesi, Deneysel, Tanısal ve Özel Tıp Bölümü, Bologna, İtalya;

[†]Bicetre Üniversitesi Hastanesi, Paris Hastaneleri Halk Sağlığı Sistemi, Pnömoloji Bölümü, Paris, Fransa.

Bazen bir hastalığın tanı ya da tedavisinde farklı alanları işaret eden önemli olaylar hastalığın tarihinde tespit edilebilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tarihindeki bu önemli olaylardan bir tanesi 1996'da Barst ve ark.nın^[1] primer pulmoner hipertansiyon için sürekli intravenöz epoprostenol üzerine yapılan yayınlarıdır. İlk defa, bir medikal tedavinin “ölümün yakın krallığı” olarak tanımlanan hastalıkta büyük ölçüde mortaliteyi azalttığı gösterildi.^[2] Dr. Barst, seçkin kariyer hayatı süresince PAH tarihine, 1973'den beri düzenlenen Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda (DPHS) tespit edilebilecek ek önemli katkılarda bulundu. Dr. Barst'ın etkisi pediatriyen erişkine, genetikten randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) kadar hastalığın her alanı sardı. Tartışmalardaki müdahaleleri açık, enerji ve tutku doluydu ve bu tutku aynı zamanda enerjisinin tükenmeye başladığı son günlerini de karakterize etmekteydi. Onu özlemektediriz ve onu bize bırakmış olduğu son hediye ile anmak isteriz: hayatının sonuna kadar her faaliyetini tamamlamış bir hekim ve bir bilim adamı örneği. Her ne kadar toplantılara fiziksel katılımı mümkün olmasa da, 5. DPHS'yi onun hatırasına adıyoruz.

Farklı DPHS başarıları bu durum üzerinde ilerleme kaydedildiğine işaret etmektedir. İlk DPHS; aminorex ve anoreksojen ilaç kullanımına bağlı PAH vakaları epidemisi görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından organize edilerek 1973'de Cenevre, İsviçre'de düzenlenmiştir.^[3] Bu toplantıda basit bir klinik sınıflama (primer, sekonder ve ilişkili pulmoner

hipertansiyon (PH)) ile birlikte hastalığın ortalama pulmoner arteriyel basıncın ≥ 25 mm Hg olması şeklindeki hemodinamik tanımı önerilmiştir. İyi bilinen primer pulmoner hipertansiyon üzerine Sağlık Kayıtlarının Ulusal Enstitüleri (National Institutes of Health Registry on primary pulmonary hypertension) bu ilk toplantıdan sonra başlatılmıştır.^[4]

İkinci DPHS, 25 yıl aradan sonra 1998'de Evian, Fransa'da gerçekleştirildi. DPHS modern serilerinin başlatılmasında akut vazoreaktivite testine cevap veren hastalarda epoprostenol^[1] ve yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri gibi 2 çok etkili tedaviye erişilmiş olmanın dahil olduğu birden çok neden vardı.^[5] Daha kapsamlı, 5 grup içeren klinik sınıflama ilk kez sempozyumda önerildi ve bu hem klinik pratiği hem de klinik araştırmaları kolaylaştırdı.

Venedik, İtalya'da 2003'de gerçekleştirilen üçüncü DPHS'da PAH tedavisinde etkin 3 sınıf ilaç (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri) bulunmaktaydı, ve özelleştirilmiş tedavi algoritması önerildi.^[6] Klinik sınıflandırma BMPR2 gen mutasyonu ile karakterize ailesel form dahil olmak üzere tekrar gözden geçirildi.^[7]

Dördüncü DPHS 2008'de Dana Point, Kaliforniya'da gerçekleştirildi. Hafif derecede semptomatik hastaların tedavisi ve kombinasyon ve he-

Kısaltmalar:

DPHS	Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	Pulmoner hipertansiyon

Geliş tarihi: 18.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nazzareno Galiè. University of Bologna, via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. e-posta: nazzareno.galie@unibo.it

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

def- odaklı tedavi stratejileri gibi yeni hastalık yönetim stratejileri tanıtıldı.^[8] Aynı zamanda, faz III kayıt çalışmalarında primer son nokta olarak, klinik kötüleşme için zamanın kullanılması gerekliliği de dahil olmak üzere RKÇ tasarımı tartışıldı.^[9]

Beşinci DPHS 27 Şubat-1 Mart 2013 tarihlerinde Nice, Fransa'da gerçekleşti; dünya genelindeki 12 görev grubu ayrılarak 12 ay boyunca çalışmış 129 uzmanın bulgu ve önerileri hekim, endüstri temsilcileri, hasta ilişkileri ve düzenleyici ajans temsilcilerinden oluşan ~1000 kadar dinleyicinin önünde tartışıldı.

Görev gruplarının ve toplantı tartışmalarının temel sonuçları Journal of American College of Cardiology'nin bu ekinde yayımlanan 13 makalede raporlandı.

Patoloji ve Patobiyoloji Görev Grubu, bozuk metabolizma ve mitokondriyal yapı, enflamasyon ve apoptozise dirençli pulmoner vasküler hücreler oluşumuna yol açan büyüme faktörlerinin kötü regülasyonu kadar proliferatif, giderek artan PH'da venöz hastalığın önemini bildirmiştir.^[10]

Genetik ve Genomik Görev Grubu, ailesel PAH hastalarında bilinen genlerde (BMP2, ALK1, Endoglin, SMAD-9, CAV1) %75'lik mutasyon tespit oranını doğrulamıştır.^[11] Yeni nesil sekans teknikleri, şimdilerde yeni bildirilen KCNK3 potasyum kanalı kodlayıcısı genin tanımlanmasına olanak sağlamıştır.^[12] Aynı zamanda, genetik test yapılması ve genetik danışmanlığın önemi tartışılmıştır.

PH hastalarında artmış ard yüke sağ ventrikülün uyum sağlamasının klinik ve prognostik önemi Patofizyoloji Görev Grubu'nca vurgulanmış: özellikli moleküler, yapısal ve hemodinamik özellikleri olan "uyumlu (adaptif)" ve "uyumsuz (maladaptif)" sağ ventrikül fenotipleri tanımlanmıştır.^[13]

İlk defa hem erişkin hem de pediyatrik hastalar için aynı olan güncellenmiş bir klinik sınıflama özelleşmiş Görev Grubu tarafından önerilmiştir.^[14] Değişiklikler, grup 2, 3 ve 5'eki konjenital hastalıkların bireysel kategorize edilmesini; grup 2, 3 ve 5'e konjenital hastalıkların eklenmesini; ve kronik hemolitik anemi ilişkili PH'nun grup 1'den grup 5'e alınmasını içermektedir. Olasılıkla PH tetikleyen yeni ilaçlar da listelenmiştir.

Tanımlar ve Teşhis için Görev Grubu PAH için pulmoner vasküler direnç ve sağ kalp kateterizasyo-

nu sırasında transduser için daha doğru ve standardize edilmiş sıfırlama seviyesini içeren yeni hemodinamik tanımı sunmuştur.^[15] "Borderline PH" terimi kullanımının cesareti kırılmış ve egzersizde PH tanımı halen mümkün görülmemiştir. Aynı zamanda, belirtileri olmayan hastalarda tarama stratejileri için endikasyonlar ve güncellenmiş tanısal algoritma sunulmuştur.

Epidemiyoloji ve Kayıt Görev Grubu PAH kayıtlarının birleştirildiği temel metodolojiyi tanımlamış ve kayıtlar sayesinde sağlanan anahtar noktaları özetlemiştir.^[16] Aynı zamanda, sağ kalımı öngördürücü verilerin yararı üzerine bir analiz de tartışılmıştır.

Standart Bakım Görev Grubu tarafından önerilen güncel tedavi algoritmaları yeni yayımlanan rehabilitasyon ve kombinasyon tedavisini, yeni bileşenleri^[17-19] ve AC transplantasyonunu içermektedir.^[20-21] İlaçların hasta üzerindeki önemli etkisi de gösterilmiştir.^[22]

Tedavi Hedefleri Görev Grubu PH için, belirtiler de dahil olmak üzere tedavi başarısını, egzersiz kapasitesini ve sağ ventrikül fonksiyonunu tanımlamak için birçok hedefi analiz etmek gerektiğini onaylar.^[23] Belirli mutlak değerler için ilgili parametreler de Görev Grubu tarafından sağlanmaktadır.

Yeni Deneme Tasarımlar ve Potansiyel Terapiler Görev Grubu PAH için gelecekteki Faz 3 randomize kontrollü çalışmalarda bir primer mortalite ve morbidite sonlanım noktasını benimsemek gerektiğini onaylar.^[24] PAH'ta birbirinin yerine geçen herhangi bir bitiş noktası tanımlanmamıştır ve belki FAZ 2 çalışmaları ile ilişkilendirilebilir. Gelişiminin çok erken aşamalarında farklı yeni ilaçlar da rapor edilmiştir.

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Görev Grubu, bu durum için yeni tanı ve tedavi algoritmaları sağlar.^[25] Pulmoner endoarterectomy, etkilenen hastalar için tercih edilen tedavi olarak belirlendi ve medikal tedavi non-opere ve cerrahi sonrası kalıcı PH olanlarda kullanıldı.^[26]

PH Görev Grubu, sol kalp yetersizliği ve AC hastalıkları nedeniyle "Orandı" PH teriminin her iki durumdan dışlanması gerektiğini önermektedir.^[27,28] Sol kalp hastalığına bağlı PH için yeni bir nomenklature ve pre-kapiller PH komponenti olan hastaların tanımlanması için diyastolik gradientin (Diastolik pulmoner basınç- pulmoner wedge basıncı) kullanılmasını bildirmektedir.^[27] Benzer şekilde, AC hastalıkları nedeniyle PH için yeni tanımlamalar sağlanmıştır.^[28]

Hedeflenen tedaviler her iki durumda inandırıcı faydalar sağlayamamıştır.^[27,28]

Pediyatrik PH Görev Grubu bu hasta grubu için uyarlanmış yeni tanı ve tedavi algoritmaları önermektedir.^[29] Erişkinlerde kullanılan genel algoritma mekanizmaları benzerdir ancak belirli özellikleri ve çocuk hasta popülasyonunu dikkate alır.

Sonuç olarak, Journal of the American College of Cardiology'nin bu eki 5. DPHS tartışıldığı gibi PH hakkında farklı alanlarda ek bilgi sağlar.

Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'in danışma kurullarında görev üstlenmiş ve konferans ücreti almıştır. Ayrıca Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis tarafından kendisine kurumsal destek fonu tevdi edilmiştir. Dr. Simonneau, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'in danışma kurullarında görev üstlenmiş Eli Lilly, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline'dan konferans ücreti almış, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis tarafından kendisine kurumsal destek fonu tevdi edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
- Robin ED. The kingdom of the near-dead: the shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987;92:330–4.
- Luthy E. Proceedings: the epidemic of primary pulmonary hypertension in Europe. *Pathol Microbiol (Basel)* 1975;43:246–7.
- DAlonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273–7.
- Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl:S81–8.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl:S5–12.
- Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 Suppl:S78–84.
- McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 Suppl:S97–107.
- Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D4–12.
- Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D13–21.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
- Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D22–33.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D34–41.
- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D42–50.
- McGoon MD, Benza RL, Escobedo-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D51–9.
- Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.
- de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–8.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. 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;31:1073–86.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D60–72.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl: D73–81.
- Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggat R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D82–91.
- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62

- Suppl:D92–9.
26. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
27. Vachiery J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D100–8.
28. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D109–16.
29. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D117–26.

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel tedavi algoritması

Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension

Dr. Nazzareno Galiè,* Dr. Paul A. Corris,† Dr. Adaani Frost,‡ Dr. Reda E. Girgis,§ Dr. John Granton,|| Dr. Zhi Cheng Jing,¶ Dr. Walter Klepetko,‡ Dr. Michael D. McGoon, Dr. Vallerie V. McLaughlin,†† Dr. Ioana R. Preston,‡‡ Dr. Lewis J. Rubin,§§ Dr. Julio Sandoval,||| Dr. Werner Seeger,¶¶ Dr. Anne Keogh,##**

*Bologna Üniversite Hastanesi, Deneysel, Tanısal ve Özel Tıp (DIMES), Bologna, İtalya;

†Hücrel Tıp Enstitüsü Newcastle Üniversitesi ve Newcastle Hastaneler NHS Kuruluş Vakfı, Newcastle, İngiltere;

‡Baylor Tıp Koleji, Houston, Teksas, ABD;

§Michigan Devlet Üniversitesi, College of Human Medicine, Grand Rapids, Michigan, ABD;

||Toronto Üniversitesi, Respiroloji Bölümü, Toronto, Kanada;

¶Fu Wai Hastanesi ve Kardiyovasküler Hastalık için Ulusal Merkez Pekin Union Tıp Koleji ve Çin Tıp Bilimleri Akademisi, Pekin, Çin;

‡Viyana Tıp Üniversitesi/Viyana Genel Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Viyana, Avusturya;

**Mayo Clinic, Kardiyovasküler Hastalıklar, Rochester, Minnesota, ABD;

††Michigan Üniversitesi, Kardiyovasküler Tıp, Ann Arbor, Michigan, ABD;

‡‡Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tufts Mıp Merkezi, Pulmoner, Yoğun Bakım ve Uyku Bölümü, Boston, Massachusetts, ABD;

§§Kaliforniya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, San Diego, La Jolla, Kaliforniya, ABD;

|||Mexico Ulusal Kardiyoloji Enstitüsü, Klinik Araştırma, Mexico City, Mexico;

¶¶Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Kalp ve Akciğer Max Planck Enstitüsü, Giessen/Bad Nauheim, Almanya;

##St Vincent Hastanesi, Kalp Transplantasyonu Ünitesi, Sidney, Avustralya

Özet– Çeşitli nenler ile pulmoner arter hipertansiyon (PAH) tedavi algoritmasına ihtiyaç vardır ve bu algoritma bazı yönleri ile de çelişkilidir. Tedavi algoritması genellikle değişen derecelerde bilimsel kanıtlara dayanan farklı türlerdeki önerileri içerir. Ayrıca, algoritma ayrıntılı fakat çok karışık olmamalı, bilgilendirici basit ve anlaşılır olmalıdır. Tedavi algoritmasındaki bilginin türü, hemodinamik, tıbbi, girişimsel, farmakolojik ve düzenleyici önerileri heterojendir. PAH alanında uzmanlığa sahip hekimler, hemşireler, hasta ve hasta dernekleri, sağlık hizmeti sağlayıcıları, düzenleyici kurumlar ve endüstriyi içeren paydaşlar (veya kullanıcılar) sıklıkla farklı nedenlerden dolayı PAH tedavi algoritmasıyla ilgilenirler. Bunlar güncel kanıta dayalı algoritmalar için uygun güncellemeleri yaparken karşılaşılan dikkate değer zorluklardır. Güncel tedavi algoritması üç ana bölüme ayrılabilir: 1) genel ölçümler, destekleyici tedavi, sevk stratejisi, akut vazoreaktivite testi ve kalsiyum kanal blokerleri ile kronik tedaviyi içeren genel tedavi yaklaşımları; 2) onaylanmış PAH ilaçları ile başlangıç tedavisi ve 3) başlangıç terapisi, kombinasyon terapisi, balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonuna klinik yanıt. Bu üç bölüm, son 5 yıldaki önemli yeni bilgiler doğrultusunda tekrar gözden geçirilecek ve uygun yerde önerilerde bulunulacak. Önerilen tedavileri sıralamak için Avrupa Kardiyoloji Derneği öneri ve kanıt düzeyleri kabul edilecektir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D60–72) ©2013 the American College of Cardiology Foundation tarafından.

Summary– The demands on a pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment algorithm are multiple and in some ways conflicting. The treatment algorithm usually includes different types of recommendations with varying degrees of scientific evidence. In addition, the algorithm is required to be comprehensive but not too complex, informative yet simple and straightforward. The type of information in the treatment algorithm are heterogeneous including clinical, hemodynamic, medical, interventional, pharmacological and regulatory recommendations. Stakeholders (or users) including physicians from various specialties and with variable expertise in PAH, nurses, patients and patients' associations, healthcare providers, regulatory agencies and industry are often interested in the PAH treatment algorithm for different reasons. These are the considerable challenges faced when proposing appropriate updates to the current evidence-based treatment algorithm. The current treatment algorithm may be divided into 3 main areas: 1) general measures, supportive therapy, referral strategy, acute vasoreactivity testing and chronic treatment with calcium channel blockers; 2) initial therapy with approved PAH drugs; and 3) clinical response to the initial therapy, combination therapy, balloon atrial septostomy, and lung transplantation. All three sections will be revisited highlighting information newly available in the past 5 years and proposing updates where appropriate. The European Society of Cardiology grades of recommendation and levels of evidence will be adopted to rank the proposed treatments. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D60–72) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 11.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nazzareno Galiè. Bologna Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, via Massarenti 9, 40138-Bologna, İtalya.

e-posta: nazzareno.galie@unibo.it.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner arter hipertansiyon tedavi algoritmasının karmaşıklığı, vazoreaktif hastalar için kalsiyum kanal blokerlerden başka, tek onaylı tedavinin sürekli intravenöz infüzyonla uygulanan epoprostenol'un olduğu, 1998'deki Evian/Fransa'da yapılan 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumundan (DPHS) beri, artmaktadır.^[1]

Beş yıl sonra, 2003 yılında, Venedik'te düzenlendiği üçüncü DPHS'da tedavi algoritması 3 farmakolojik sınıfa (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ait ve 4 farklı uygulama yolunu içeren (oral, inhalasyon, subkutan ve intravenöz) 5 bileşene genişletildi.^[2] 2008 yılında Dana Point'te düzenlenen 4. DPHS'da tedavi algoritmasına 4 ek bileşen dahil edildi (onlardan biri, ERA sitaxentan, daha sonra geri çekildi).^[3,4] Farklı metaanalizlerde morbidite ve mortalitedeki azalmayla ilişkilendirilen farmakolojik tedavideki bu ilerlemeye rağmen,^[5,6] yaşamı sınırlayan semptomlar ve kötü prognoz PAH hastalarının özelliği olmaya devam etmektedir. Son 5 yılda, Fransa, Nice'de düzenlenen 5. DPHS'de, 27 Şubat-1 Mart 2013'te tartışılan ve güncellenen, PAH'ın farklı alanlarında gözlemlenen yeni gelişmeler ve tedavi algoritması burada sunulacaktır.

Güncel tedavi algoritması 3 ana bölüme ayrılabilir: 1) genel ölçümler (rehabilitasyon/egzersiz ve egzersiz eğitimi, psikososyal destek, hamilelik, aşılama), destekleyici tedavi (antikoagülanlar, diüretikler, dijitaller, oksijen), sevk edilen merkezlerin rolü, akut vazoreaktivite testi ve kronik KKB terapisi; 2) tek tek her bileşiğin kanıt düzeyi ve öneri sınıfının derecesi ve hastaların DSÖ-FS'sine göre herhangi bir ülkede onaylanan tüm ilaçları içeren) başlangıç terapisi hakkında bilgi; ve 3) başlangıç terapisine klinik yanıt ve yetersiz sonuç durumunda, öneriler/onaylanan ilaçların kombinasyonunun rolü ve balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonu gibi ek girişimsel işlemler.

Her üç bölüm gözden geçirilecek, son 5 yılda toplanan yeni bilgiler vurgulanacak ve uygun olduğu yerde güncellemeler önerilecek.

ESC tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyi önerilen tedaviyi puanlamak için kabul edilecek (Tablo 1 ve Tablo 2).^[4] Yeni önerilen tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmektedir.

Genel ölçümler, destekleyici tedavi, sevk merkezleri ve vazoreaktivite testi

Genel ölçümler. Bu bölümde hamilelik, rehabilitasyon ve egzersiz eğitimi ile ilgili yeni bilgiler sunulacaktır.

Kısaltmalar:

APAH	İlişkili pulmoner arter hipertansiyonu
BAS	Blon atriyal septostomi
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
6DYM	6 dakika yürüme mesafesi testi
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı

G e b e l i k .

PAH'ta, hamilelik önemli bir mortallite oranıyla ilişkili olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, hamileliğin sonucunun

iyi kontrol edilen ve özellikle uzun dönem kalsiyum kanal blokörüne yanıt veren PAH hastalarında iyileştiği yakın zamanda yayınlanan bir makalede bildirilmiştir.^[7] Üç yıllık dönemde, 13 katılımcı merkezden 26 hamilelik bildirildi. Üç kadın (%12) vefat etti ve 1 kadında (%4) acil kalp ve akciğer transplantasyonu gerektiren sağ kalp yetmezliği gelişti. 8 düşük vardı: 2 tanesi spontan ve 6'sı indüklenerek oldu. 16 hamilelik (%62) başarılıydı (yani, kadınlar komplikasyon olmadan sağlıklı bebek doğurdu). Bu bilgi, PAH'lı tüm hastalarda gebeliği önlemek için genel tavsiye olarak tekrar düşünülmenden önce, daha geniş seriler tarafından doğrulanmalıdır (tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi: C).

Rehabilitasyon ve egzersiz eğitimi. 2009 pulmoner hipertansiyon kılavuzlarında hastaların semptom sınırları için aktif olmaya teşvik edilmeleri önerildi.^[4] Hastaların sıkıntılı semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınması tavsiye edildi. Fakat fiziksel engellilik durumunda, gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu yapılabilir. Bu bilgi egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, egzersiz programına katılan PH'lı hastalarda yaşam kalitesi, egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin iyileştiğini bildiren randomize kontrolü çalışmanın sonucuna dayanıldı.^[8] Bu bulgular o zamandan beri egzersiz eğitiminin farklı modellerini kullanarak yapılan, kişisel deneyimleri içeren ve kontrol grubu olmayan çalışmalar ile desteklemiştir.^[9-13] Ayrıca iki RKÇ, eğitimli PAH hastalarının daha yüksek fiziksel aktivite, yorgunluk şiddetinde azalmaya ulaştığını, 6 dakika yürüme mesafesinde, kardiyorespiratuvar fonksiyonda ve yaşam kalitesinde iyileşme yaptığını, egzersiz yapmayan hastalarla karşılaştırıldığında, gösteren çalışmalar yayınladı.^[14,15] Bu çalışmaların örneklem büyüklüğü oldukça küçüktür (19 ile 183 arasında değişen hasta)

Tablo 1. Tavsiye sınıfları

Tavsiye sınıfları	Tanım	Kullanımı önerilen ifade
Sınıf I	Kanıt ve /veya verilen tedavi ya da işlemin faydalı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin genel görüş birliği	Önerilir, gereklidir
Sınıf II	Verilen tedavinin veya işlemle ilgili çelişkili kanıtlar ve/veya kullanışlılığı/etkinliği hakkında fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabildiğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

ve tüm ya da başlangıç eğitimi sıkı gözetim altında ve bazı durumlarda hasta ortamında gerçekleştirildi. Bu kısıtlamalara rağmen, sonuçların uyumlu olması ve 3 randomize kontrollü çalışmanın genel kanısı egzersiz eğitim ve rehabilitasyon için önerinin Sınıf I ve Kanıt Düzeyi A'ya yükseltilmesini önermektedir.

Bu önerinin kısıtlamaları en uygun yöntem, yoğunluğu ve eğitim süresiyle ilgili bilgidaki boşluğa dayanmaktadır. Ayrıca, semptomların, egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin iyileştirilmesi için ne denetimin ve mekanizmaların özellikleri ne de prognoz üzerine olası etkileri açıktır. Egzersiz eğitimi programları hem PH hasta bakımı hem de baskılanmış hastaların rehabilitasyonu konusunda deneyimli merkezlerce yapılmalıdır.

Destekleyici tedavi. Antikoagülanlar, diüretikler, dijitaller ve oksijenle ilgili yeni bir bilgi mevcut değil ve önerilerle ilgili hiçbir değişiklik önerilmedi.^[4] Uzun dönem oksijen terapisi, arteriyel kan O₂ basıncını ≥ 8 kPa (60 mmHg) korumak için önerilir.

Sevk merkezleri ve vazoreaktivite testi. Öldürücü, sakatlayıcı, maliyetli ve tedavi edilebilen nadir, kronik ve ilerleyici bir durumdur. Yüksek hacimli, uzmanlaşmış merkezler, hasta memnuniyetini, en düşük komplikasyon oranları, en kısa süre hastanede yatış ve sağlık ödeyenleri için en iyi değeri koruyarak, tekrar tekrar tıbbın farklı alanlarında hastalar için en iyi sonuçları elde ettikleri gösterilmektedir.^[16] Gelişmiş ülkelerde, PAH bakım organizasyonu üzerine araştırma ve olası acil tedavi modelleri^[17] üzerine tavsiyeler yayımlandı.^[18] PAH tanısından sonra hastaları uzman merkezlere sevk önerisi devam etmektedir. Yüksek doz, uzun dönem kalsiyum kanal blokörü tedavisine yanıt verecek bireyleri belirlemek için, idyopatik

PAH hastalarında akut vazoreaktivite testi zorunludur. İn hale nitrik oksit (iNO) akut test için seçilecek bileşiktir ve önceki deneyimlere göre, intravenöz epoprostenol ya da adenozin alternatif olarak kullanılabilir (sistemik vazodilatör etki ile birlikte).^[4] Daha yakın zamanlarda, inhale iloprost uzun dönem KKB tedavisinde fayda görebilecek hastaları belirlemede başarılı olmuştur.^[19]

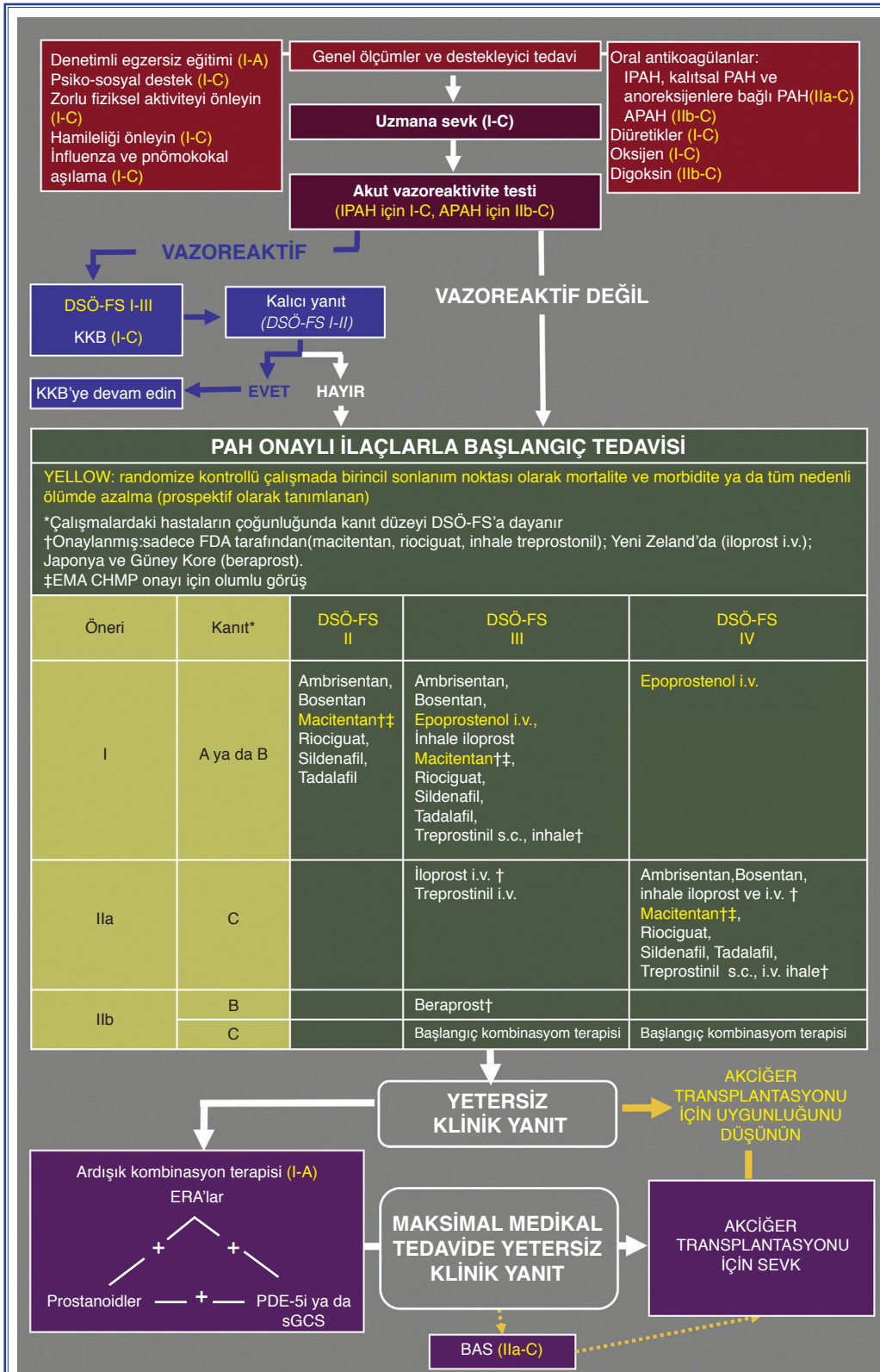
PAH-onaylı ilaçlarla başlangıç terapisi

PAH-onaylı ilaçlarla tedavinin, vazoreaktif olmayan ya da vazoreaktif olup KKB tedavisine uygun şekilde yanıt vermeyen PAH hastalarında başlatılması gerekmektedir (Şekil. 1). Başlangıç terapisi için, yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalara dayanılarak, ilaçlar tavsiye sınıfına (Tablo 1) ve kanıt düzeyine (Tablo 2) göre sınıflandırılır. Ayrıca, başlangıç ilaç terapileri DSÖ-FS'ye göre de sınıflandırılır.

Bireysel bileşikler. İlişkili patobiyolojik yollar temelinde, PAH'ta her bir bileşik için yapılmış RKÇ'ların özeti Tablo 3-6'da gösterilmiştir. Tabloda ayrıca PAH için onay almamış ilaçların yanısıra halen

Tablo 2. Kanıt düzeyi

Düzye	Tanım
A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizden elde edilen veriler
B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar



Şekil 1. Kanıta dayalı tedavi algoritması. APAH: İlişkili pulmoner arter hipertansiyonu; BAS: Balon atriyal septostomi; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; ERA: Endotelin reseptör antagonisti; s GCS: Çözünbilir guanilat siklaz uyarıcıları; İPAH: İdyopatik pulmoner arter hipertansiyonu; i.v.: İntravenöz; PDE-5i: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; s.c.: Subkütan; DSÖ-FS: o Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

Tablo 3. Endotelin yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Ambrisentan	ARIES-1	Hayır	6DYM	TTCW(NS)	12	202
	ARIES-2	Hayır	6DYM	TTCW	12	192
Bosentan	Çalışma-351	Hayır	6DYM	TTCW	12	32
	BREATHE-1	Hayır	6DYM	TTCW	16	213
	BREATHE-2*	Hayır	PVR	–	12	33
	EARLY	Sildenafil yok (%16)	PVR,6DYM	TTCW	24	185
	BREATHE-5	Hayır	SaO ₂ , PVR	–	12	54
Mecitentan†	SERAPHIN	Yok,PDE-5i ya da inhale iloprost	TTCW	Güvenlik	100	742

*Bosentan+ epoprostenole karşı plasebo+epoprostenol. †PAH hastaları için FDA tarafından onaylanmış ve basım sırasında bu endikasyon için Tıbbi Ürünler Komitesi'nin EMA insanlarda kullanımı için olumlu görüşünü kazandı. 6DYM=6-dakika yürüme mesafesi; inhale: İnhalasyon; NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil; PDE5i: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri; PVR: Pulmoner vasküler direnç; SaO₂: Parmak oksijen satürasyonu; TTCW: Klinik kötüleşme zamanı.

endikasyonu incelenmeye devam eden ilaçlar da vardır. Farmakolojik sınıflar ve ilaçlar alfabetik sırayla listelenmiştir. Sadece PAH onayı almış ya da yasal onayı olan bileşikler tedavi algoritmasına dahil edilmiş alfabetik sırayla listelenmiştir (Şekil 1).

Bunu takiben, farmakolojik sınıfına göre bileşiklerin kısa bir tanımı verilmiştir.

Endotelin yolu. Endotelin sistemin aktivasyonu PAH hastalarının plazma ve akciğer dokusunda gösterilmiştir.^[20] Endotelin plazma düzeyindeki artış PH'nin nedeni mi ya da sonucu mu olduğu açık olmamasına rağmen, bu bilgiler PAH patogenezinde endotelin sisteminin belirgin rolünü desteklemektedir.^[22]

Endotelin resptör antagonistleri. Endotelin, pul-

Tablo 4. Nitrik oksit yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Çözünebilir guanilat siklaz uyarıcıları						
Riociguat*	PATENT	Bosentan ya da prostanoid yok	6DYM	TTCW	12	443
Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri						
Sildenafil	SUPER-1	Hayır	6DYM	TTCW(NS)	12	277
	Sastry	Hayır	TT	–	12	22
	Singh	Hayır	6DYM	–	6	20
	PACES	Epoprostenol	6DYM	TTCW	16	264
	Iversen	Bosentan	6DYM	–	12	20
Tadalafil	PHIRST	Yok ya da bosentan (%54)	6DYM	TTCW	16	405
Vardenafil†	EVALUATION	Hayır	6DYM	TTCW	12	66

*PAH ve KTEPH hastaları için FDA tarafından onaylanmış ve şu anda her iki endikasyon için EMA tarafında yasal onay sürecinden geçmektedir. †Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. TT: Treadmill testi; diğer kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

Tablo 5. Trombosit kökenli büyüme faktörü yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Bazal tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Tirozin kinaz inhibitörleri*	Faz 2	Bosentan ve/veya sildenafil Ve/veya prostanoidler	6DYM (NS)	–	24	59
	IMPRES	Bosentan ve/veya sildenafil Ve/veya prostanoidler	6DYM	–	24	202

* Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. Kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

moner vasküler düz kas hücreleri olan endotelin-A ve B reseptörleri gibi iki ayrı resptör izoformuna bağlanarak vazokonstriktör ve mitojenik etkiler gösterir.

Endotelin-B reseptörü endotel hücrelerinde de bulunur ve aktivasyonu NO ve prostasiklin gibi endotelin-1'in zararlı etkilerini dengeleyen vazodilatör ve antip-

Tablo 6. Prostatiklin yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Prostanoidler						
Beraprost	ALPHABET	Hayır	6DYM	–	12	130
	Barst	Hayır	CW(NS)	–	52	116
Epoprostenol	Rubin	Hayır	6DYM	–	12	23
	Barst	Hayır	6DYM	Sağkalım	12	81
	Badesh	Hayır	6DYM	–	12	111
İloprost	AIR	Hayır	6DYM ve FS	–	12	203
	STEP	Bosentan	6DYM	TTCW	12	67
	COMBI	Bosentan	6DYM(NS)	–	12	40
Treprostonil	SC- Simonneau	Hayır	6DYM	–	12	470
Vardenafil†	EVALUATION	Hayır	6DYM	TTCW	12	66
	Inhal TRIUMPH	Bosentan ya da sildenafil	6MWD	–	12	235
	PO- Freedom M	Hayır	6MWD	–	16	185
	PO- Freedom C1	Bosentan ve/veya sildenafil	6MWD (NS)	–	16	354
	PO- Freedom C2	Bosentan ve/veya sildenafil	6MWD (NS)	–	16	310
Prostatiklib IP-reseptör agonistleri						
Selexipag*	Faz 2	Bosentan ve/veya sildenafil	PVR	6MWD (NS)	17	43

*Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. CW: Klinik kötüleşme; FS: Fonksiyonel sınıf; İnhal: İnhalasyon; PO: Oral; SC: Subkütan; diğer kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

Tablo 7. Pulmoner arter hipertansiyonunda akciğer transplantasyonu sonrası sağkalım

	1 yıl	5 yıl	10 yıl
Pittsburgh (Toyoda ve ark., 2008 ^[74])	86	75	66
Paris (Fadel ve ark., 2010 ^[75])	79	52	43
Toronto (de Perrot ve ark., 2012 ^[76])	78	60	45
Vienna (Klepetko, yayınlanmamış veriler, 2011)	73	71	—

*Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. CW: Klinik kötüleşme; FS: Fonksiyonel sınıf; İnhal: İnhalasyon; PO: Oral; SC: Subkütan; diğer kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

roliferatif maddelerin salınımına neden olur. Reseptör izoform aktivitesindeki potansiyel farklılıklara rağmen, PAH'ta ikili endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonisti ilaçların etkinliği kıyaslanabilir olduğu görülmektedir.

Ambrisentan. Ambrisentan, sülfonamid olmayan, propanoik asit sınıfından, endotelin-A reseptör için seçici olan bir ERA'dır. Bir pilot çalışmada^[23] ve 2 büyük RKÇ'de (ARIES [Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebocontrolled, multicentre, Efficacy Study]-1 and -2) değerlendirildi. Semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanı üzerine, PAH ve bağ dokusu hastalığı ve HI enfeksiyonuyla ilişkili PAH'da etkili olduğu gösterildi.^[24] DSÖ-FS II ve III hastaların tedavisi için onay aldı. Bozuk karaciğer testinin insidansı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir. Önceden diğer ERA'ları kullanırken bozukluk gösteren hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yönelik bir eğilim gözlenmedi ve Birleşik Devletlerde aylık karaciğer fonksiyon değerlendirmesi zorunlu değildir.^[25] Periferik ödem insidansında artış ambrisentan kullanımında bildirildi. Ambrisentan PAH hastaları için onay almıştır.

Bosentan. Bosentan, oral aktif ikili endotelin-A ve -B reseptör antagonistidir ve sınıfında sentezlenen ilk moleküldür. Bosentan, PAH'ta, (idyopatik, bağ dokusu hastalığı ve Eisenmenger sendromu ile ilişkili PAH)5 RKÇ'de (Study-351, BREATHE [Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy]-1, BREATHE-2, BREATHE-5, and EARLY [Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients]) değerlendirildi ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamikler, ekokardiyografik ve Doppler değişkenleri ve klinik kötüleşme zamanında iyileşme gösterdi.^[26-30] Hepatik aminotransferazlarda artış has-

taların %10'unda ortaya çıktı, fakat doza bağlı olduğu ve doz azaltıldıktan ya da ilaç kesildikten sonra geri dönüşümlü olduğu saptandı. Bu nedenlerden dolayı, bozantan alan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak yapılmalı. Bosentan, PAH hastaları için onay almıştır.

Macitentan. Etkinliğini ve güvenliğini artırmak için bosentanın yapısını değiştirerek ikili ERA macitentan geliştirildi. Devamlı reseptör bağlama ve gelişmiş doku penetrasyonu özelliği vardır. Olay güdümlü SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) çalışmasında,^[31] 742 PAH hastası 3 ya da 10 mg macitentan ile tedavi edildi ve ortalama 100 hafta plasebo ile karşılaştırıldı. Birincil sonlanım noktası , tedavinin başlangıcından birleşik ölüm sonlanım noktası, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, intravenöz ya da subkütan prostanoidler ile tedaviye başlama ya da PAH'ın kötüleşmesiydi. Macitentan , PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktasını azalttı ve egzersiz kapasitesini de artırdı. Daha önceden tedaviyi almayan ve PAH için background tedavi alan hastalarda fayda gösterildi. Hiçbir karaciğer toksisitesi gözlemlenmezken, 10 mg macitentan alan hastaların %4.3'ünde hemoglobinde azalma (≤ 8 g/dl) gözlemlendi. U.S Gıda ve İlaç Dairesi tarafından PAH hastaları için onayladı ve bu endikasyon için, basım sırasında, Avrupa İlaç Ajansı Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesinin olumlu görüşünü elde etti.

Nitrik oksit yolu. NO sentezinin ve NO-s GCS (çözünabilir guanilat siklaz)- c GMP(siklik guanozin monofosfat) yolu arasındaki sinyal iletiminin bozulması pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynar. s GCS uyarıcıları c GMP üretimini artırır ve potansiyel olarak endojen NO tükendiği durumlarda da etkilidir.^[32] s GC uyarıcıları ile yapılan prelinik çalış-

malarda, çeşitli hayvan modellerinde antiproliferatif ve antiremodeling özellikleri gösterildi.

Riociguat. Riociguatın endojen NO ile sinerji içinde hareket eden, iki yönlü hareket modu vardır. NO varlığından bağımsız olarak direkt olarak sGC'yi de uyarır. RKÇ bir çalışma olan (PATENT [Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial]-1)^[33]'te 443 hasta günde 2.5 mg'a kadar günde 3 kez riociguat ile tedavi edildi ve egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterildi. Background tedavi alan hastalarda egzersiz kapasitede de artış gösterildi. Plasebo grubunda ve 2.5 mg grubunda en ciddi yan etki senkoptu (sırasıyla %4 ve %1). Riociguat ve PDE-5i birleşimi hipotansiyon ve PATENT-plus çalışmanın açık etiketli fazında tespit edilen diğer ilişkili yan etkilerden dolayı kontraendikedir.^[34] PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için FDA tarafından onaylanmıştır ve şu anda her iki endikasyon için EM tarafından yasal onay sürecinden geçmektedir. Siklik guanozin monofosfatı yıkan PDE-5 enzimi inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde, NO/c GMP yolu aracılığıyla vazodilatasyon yapar. Pulmoner vaskülyatak önemli miktarda PDE-5 içerdiği için, PDE-5i'nin potansiyel etkileri PAH hastalarında incelendi. Ayrıca, PDE-5, antiproliferatif etkiler gösterir.^[35,36] 3 PDE-5i'nin hepsi de erektil disfonksiyonu tedavisi için FDA onayını aldı. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil önemli ölçüde pulmoner vazodilatasyona neden olur ve maksimum etki sırasıyla 60,75 ile 90 ve 40 ile 45 dakikadan sonra gözlenir.^[37]

Sildenafil. Sildenafil, oral olarak aktif, güçlü, selektif PDE-5 inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçları olduğu, 5 RKÇ ile doğrulandı.^[38-41] Sildenafilin epoprostenole eklenmesinin etkilerini ele alan PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) çalışmasında 6 dakika yürüme mesafesi ve klinik kötüleşmeye geçen zamanda 12 hafta sonra iyileşme görüldü. Bu çalışmada 7 ölüm gerçekleşti ve hepsi plasebo grubundaydı.^[42] Sildenafilin onaylanan dozu günde 3 kez 20 mg'dır. Sildenafilin çoğu yan etkisi hafif ve orta şiddette ve esas olarak vazodilatasyonla ilişkilidir(baş ağrısı, kızarma, burun kanaması). Farmakokinetik bilgi temelinde, sildenafilin intarvenöz formülasyonunu,^[43] geçici olarak tablet yutamayan hastalarda uzun

dönem tedaviye köprü olarak FDA ve EMA tarafından onaylandı. Sildenafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

Tadalafil. Günde bir kez alınan, seçici PDE-5 inhibitörüdür. Bir RKÇ'de (PHIRST [Pulmonary arterial Hypertension and Response to Tadalafil] trial), tadalafil ile tedavi edilen (2.5, 10, 20, ya da 40 mg günde tek doz) 406 PAH hastasında (%53 background bosentan tedavisi alan), egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterildi.^[44] Yan etki profili sildenafilinkine benzerdi. Tadalafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

Vardenafil. Günde iki kez alınan PDE-5 inhibitörüdür. Bir RKÇ'de (EVALUATION [Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension]), vardenafil ile tedavi edilen 66 naif hastada günde iki kez 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanında olumlu sonuçlar gösterildi.^[45] Yan etki profili sildenafilinkine benzerdi. Vardenafil PAH hastalarının tedavisi için şu anda onay almamıştır.

Trombosit kökenli büyüme faktör yolu. Endotel hücrelerinin ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasıyla birlikte damar lümeninin daralması ya da tıkanması, PAH hastalarında, distal pulmoner arterlerin histopatolojik özelliğidir. Trombosit kökenli büyüme faktörü ve c-KIT sinyalinin hayvan modelleri ve insanlarda hastalıklardan elde edilen kanıtlar ile vasküler düz kas hücreleri proliferasyonu ve hiperplazisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

Tirozin kinaz inhibitörü. İmatinib. Bcr-Abl, kronik myeloid lösemide tirozin kinazı hedeflemek için geliştirilmiş antiproliferatif bir ajandır. Ayrıca, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörleri ve C-KIT üzerindeki inhibitör etkileri PAH hastalarında etkili olabileceğini düşündürmektedir. İmatinib ile tedavi edilen PAH hastaları (hepsi en az 2 PAH-onaylı ilaçla tedavi almakta olan) üzerinde yapılan iki önemli RKÇ'de egzersiz kapasitesi ve hemodinamik veriler üzerinde pozitif sonuçlar gösterildi (veriler muhtemelen tedavi edilen grupta tedaviyi bırakma oranından etkilenmiştir), fakat klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerine olumlu sonuç gösterilememiştir.^[46,47] Ayrıca, subdural hematoma insidansında artış ve hem imatinib hem de oral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda gözlemlendi. İmatinib'in PAH endikasyo-

nu için yapılan girişimler son zamanlarda durdurulmuştur.

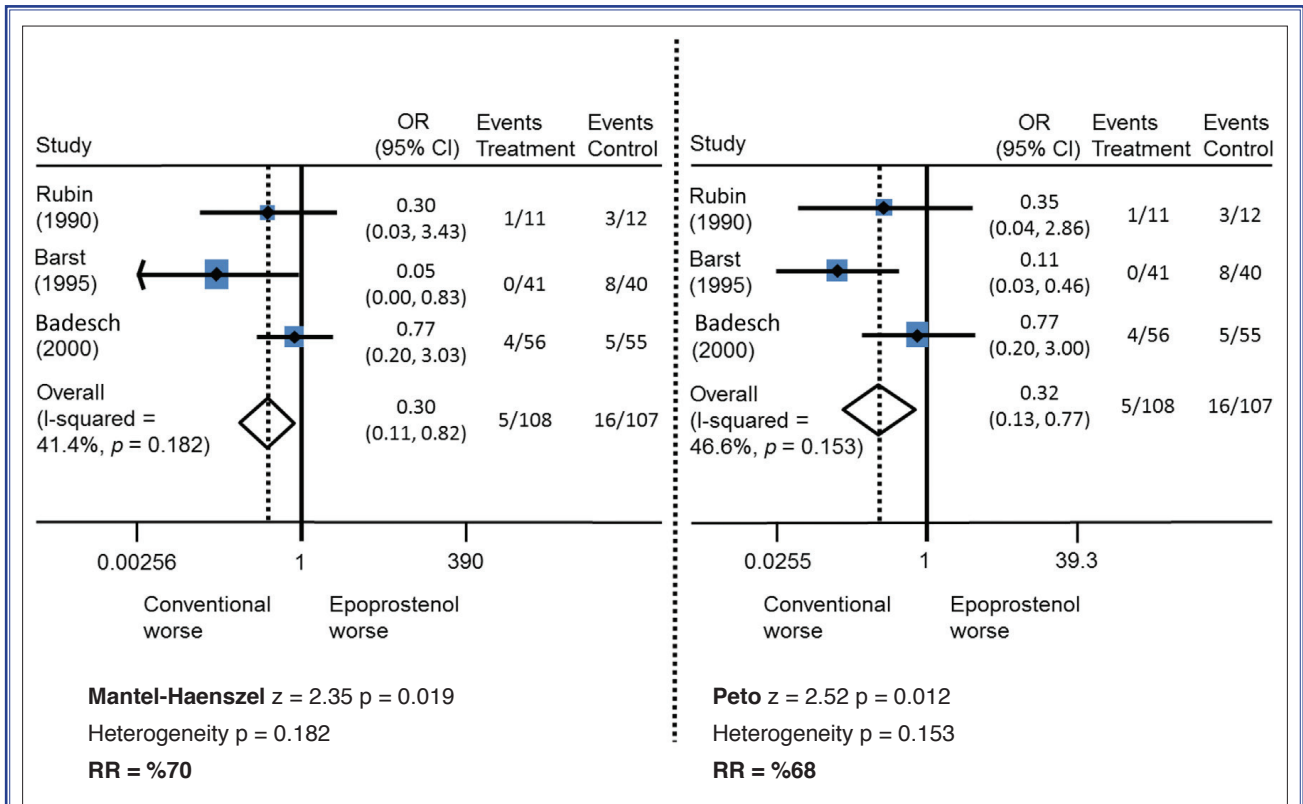
Prostasiklin yolu. Prostasiklin çoğunlukla endotel hücreleri tarafından üretilir ve tüm vasküler yatakta güçlü vazodilatasyonu indükler. Platelet agregasyon inhibisyonuna ek olarak sitoprotektif ve antiproliferatif etkileri de vardır.^[48] Pulmoner arterlerde prostasiklin sentaz ekspresyonunun ve prostasiklinin üriner metabolitlerinin azalması ile değerlendirilen prostasiklin metabolik yolunun düzensizliği PAH hastlarında gösterildi.^[49,50]

Prostanoidler. PAH hastalarında prostasiklinin klinik kullanımı kararlı analogların senteziyle genişletildi.

Beraprost. Beraprost ilk kimyasal olarak kararlı ve oral olarak aktif prostasiklin analogudur. Avrupada, RKÇ olan ALPHABET(Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial)^[51] çalışmasında ve bu bileşikle Birleşik Devletlerde^[52]

ikinci bir çalışmada egzersiz kapasitesinde, ne yazık ki sadece 3 ila 6 aya kadar devam eden bir iyileşme gösterildi. Hemodinamik olarak fayda sağlanmadı. En sık yan etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve diya-reydi. Japonya ve Güney Kore’de PAH için onay aldı.

Epoprostenol. Epoprostenolün (sentetik prostasiklin) kısa bir yarılanma süresi (3 ila 5 dakika) vardır ve oda sıcaklığında sadece 8 saat kararlıdır ve soğutma, infüzyon pompası ile devamlı uygulama ve kalıcı tünelli kateter gerektirir. Devamlı intravenöz uygulamanın etkinliği 3 kör olmayan RKÇ’da, idiyopatik PAH hastalarında^[53,54] ve PAH ilişkili hastalıkların skleroderma spektrumunda test edildi.^[55] Her iki klinik durumda, epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamikleri iyileştirir ve randomize çalışmada, idiyopatik PAH’ı olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilen tek tedavidir.^[54] Epoprostenolle ilgili 3 RKÇ’nin, Mantel–Haenszel ve Peto fixed-effect yöntemleri ile yapılan total mortalite metaanalizi sırasıyla %70 ($z=2.35$, $p=0.019$, heteroje-



Şekil 2. Haenszel ve Peto Yöntemleri pulmoner arter hipertansiyonunda epoprostenol ile yapılan yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi. Analize 3 çalışmadan 215 hasta dahil edildi. Figür kontrol grubu ile karşılaştırılan aktif tedavi grubundaki ölümle ilgili toplam rölaf riski gösteriyor. Mortalite riskindeki genel azalma Mantel–Haenszel ve Peto yöntemleri ile sırasıyla %70 ($p=0.019$) ve %68’dir ($p=0.012$). CI: Güven aralığı; OR: Odds oranı.

nite $P=0.182$) ve %68 ($z=2.52$, $p=0.012$, heterojenite $P=0.153$) göreceli risk (RR) azalması gösterdi (Şekil 2). İlacı verme sistemiyle ilgili ciddi yan etkiler pompa arızası, lokal enfeksiyon, kateter tıkanması ve sepsistir. PAH hastaları için IV epoprostenol onay almıştır. Epoprostenolün bir termostabil formülasyonu Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya ve Avrupa ülkelerinin çoğunda onaylanmıştır ve 8 ile 12 saatin ötesinde kararlılığını korumak için soğutma paketleri gerektirmez.

Iloprost. İntravenöz, oral ve inhale olarak uygulanabilen kimyasal olarak kararlı bir prostasiklin analogudur. İn hale iloprost bir RKÇ'de (AIR [Aerosolized Iloprost Randomized] study) değerlendirildi ve günde tekrarlayan iloprost inhalasyonu (6ial 9 kez, 2.5-5 mg/inhalasyon, ortalama günde 30 mg), PAH ve KTEPH hastalarında plasebo ile karşılaştırıldı.^[56] Çalışma egzersiz kapasitesinde artış ve semptomlar, pulmoner vasküler direnç (PVR) ve klinik olaylarda iyileşme gösterdi. İki ek RKÇ'da (STEP [Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension] ve COMBI [COMbination therapy of Bosentan and aerosolized Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension]) önceden bosentanla tedavi edilen hastalarda ihale iloprostun eklenmesiyle çelişkili sonuçlar gösterildi.^[57,58] Genel olarak, kızarma ve çene ağrısı en çok görülen yan etkiler olmakla birlikte inhale iloprost iyi tolere edilir. İloprostun devamlı intravenöz uygulaması, küçük kontrollü olmayan PAH ve KTEPH'li hasta serilerinde, epoprostenol kadar etkili olduğu görülmektedir.^[59] İn hale iloprost Yeni Zelanda'da PAH için onay almıştır.

Treprostinil. Treprostinil epoprostenolün trisiklik benzin analogudur ve ortam sıcaklığında uygulanabilmek için yeterli kimyasal kararlılığı vardır. Bu özellikler, bileşiğin intravenöz, subkütan ve oral yoldan uygulanmasına izin verir. Subkütan uygulaması küçük bir subkütan kateter ve bir mikroiñfüzyon pompası ile yapılabilir. Treprostinili PAH hastalarındaki etkisi RKÇ'de çalışıldı ve egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve semptomlarda iyileşme gösterildi.^[60] İnfüzyon yerindeki ağrı en sık görülen yan etkidir ve aktif ilaç alan vakaların %8'inde ilacın kesilmesine ve doz artışında sınırlandırmaya neden olur.^[60] PAH hastalarında, intravenöz teprostinil ile yapılan RKÇ olan çalışmada (TRUST [Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Compared

Continuous IV Treprostinil to Placebo in PAH Patients]), planlanan 126 hastanın 45 (%36) alındıktan sonra, güvenlikle ilgili konulardan dolayı, çalışmanın kaydı kapatıldı.^[61] Randomizasyon fazından sonra (23 aktif ve 8 plasebo) 31 (% 25) hayatta kalanlardan elde edilen veriler güvenilir olarak kabul edilmiyor ve çalışmas Tablo 6'ya dahil edilmedi.

Bosentan ya da sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında inhale teprostinil ile yapılan bir RKÇ'da tepe doz ile 20 m kadar 6 dakika yürüme mesafesinde, N-terminal pro B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyinde ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşme gösterildi.^[62] Oral teprostinil bosentan ve/veya ile tedavi edilen PAH hastalarında yapılan iki RKÇ'da değerlendirildi (FREEDOM [Multicenter, Double-101 Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral treprostinil Sustained Release Tablets in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension] C1 ve C2) ve her iki birincil sonlanım noktasında 6 dakika yürüme mesafesi istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı.^[63,64] Bazal tedavi almayan PAH hastalarında yapılan bir diğer RKÇ'da en yüksek dozda, 6 dakika yürüme mesafesinde 26 m'ye kadar iyileşme gösterildi.^[65] Subkütan treprostinil PAH için onay almıştır. İntravenöz treprostinil Birleşik Devletler ve Avrupa Birliğinde subkütan uygulamayı tolere edemeyen (biyoşdeğerliliğe dayalı) PAH hastalarında onay almıştır. İn hale treprostinil Birleşik Devletlerde PAH için onay almıştır. Oral treprostinil PAH için şu anda onay almamıştır.

Prostasiklin IP-reseptör agonistleri. Selexipag. Selexipag ağızdan alınan bir seçici prostasiklin reseptör agonistidir. Selexipag ve metabolitleri endojen prostasiklininkine benzer (IP reseptör agonizmi) etki modları vardır. Prostasiklinden kimyasal olarak farklıdır ve farklı farmakoljileri vardır. PAH hastalarında yapılan bir pilot RKÇ'da selexipag 17 hafta sonra PVR'yi azalttı.^[66] Geniş, olay-güdümlü faz 3 RKÇ olan bir çalışma (GRIPHON [Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension] trial) halen devam etmektedir. Selexipag şimdilik PAH için onay almamıştır.

Klinik yanıt, kombinasyon tedavisi ve girişimsel işlemler

Başlangıç tedavisinden sonraki adım klinik yanıtı göre yapılır ve tedavi başlangıcından 3 ile 6. ayda tekrar değerlendirilir.

Klinik yanıt, DSÖ-FS, egzersiz kapasitesi, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı, NT-proBNP plazma düzeyleri, ekokardiyografi parametreler ve tedavinin değiştirilemsi ya da eklenmesi için algılanan ihtiyacı içeren farklı parametrelerin değerlendirilmesinedayadır. Klinik yanıtın tam tanımı bu ekin başka bir sayfasında ele alınmıştır ve bu yazının kapsamı dışındadır.

Klinik yanıtın yeterli olmadığı kabul edilirse, kombinasyon terapisine geçilmesi düşünülebilir.

Kombinasyon terapisi. İki ya da daha fazla sınıftan ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi sistemik hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Prostatiklin yolu, endotelin yolu ve NO yolu olmak üzere üç farklı sinyal yolunun dahil olduğu PAH tedavisi için de kombinasyon tedavisi çekici bir seçenektir.

Tablo 3 ve Tablo 6’da PAH hastalarında yapılan RKÇ’ların 13’ünde (%43) en azında bir altgrupunda kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar vardı. Kombinasyon terapisiyle ilgili deneyim giderek artıyor ve 858 hastayı içeren ve kombinasyon terapisi ile yapılan 6 RKÇ üzerinde yakın zamanda yapılan bir metaanaliz yayımlandı.^[67] kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi klinik kötüleşme riskini azalttı (RR: 0.48; 95% güven aralığı: 0.26 ile 0.91; p=0.023), 22 m’ye kadar önemli ölçüde 6 dakika yürüme mesafesini artırdı ve ortalama pulmoner arter basıncını, sağ atriyum basıncını ve PVR’yi azalttı. Ciddi yan etki insidansı iki grupta benzerdi (RR: 1.17; 95% güven aralığı: 0.40 ile 3.42; p=0.77). Tüm nedenli ölümden azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, PAH ilaçları ile yapılan RKÇ’da mortalite insidansı göreceli olarak düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmak için hastaların binlerce büyüklüğündeki bir numune gerekebilir.^[67]

Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da başlangıçta kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

Ardışık kombinasyon, hem RKÇ’da (kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan 13 RKÇ’den 12’si) hem de klinik uygulamada en çok kullanılan tedavi stratejisidir (Tablolar 3 ile 6). Monoterapiye klinik yanıtın yetersiz olduğu durumda ya da klinik bozulma durumunda ikinci ya da üçüncü ilacın eklenmesi gerekir. Klinik sonuçların yeterliliğini değerlendirmek için yapılandırılmış bir prospektif program, “olan hedef odaklı tedavi” de, tedavi hedefi olarak bilinen prog-

nostik göstergeleri kullanan bir tedavi stratejisidir. Sadece hedeflere ulaşırsa, tedavi yeterli kabul edilir. Hedef odaklı tedavi ve yapılandırılmamış yaklaşımlar arasındaki temel fark, tedavi hedeflerine ulaşılmamış olsa bile, stabilize olan ya da hafifçe iyileşen hastalar hala ek tedaviyi alabilirler. Hedef odaklı tedavi, DSÖ-FS I ya da II ve istirahat kardiyak indeks ve/veya NT-proBNP plazma düzeylerinin normalleşmesini içeren farklı hedefleri öneren güncel PAH kılavuzları tarafından onaylanmıştır.^[4] Bu hedefe ulaşan hastalarda, ulaşamayanlara göre, yakın zamanlı bir çalışmada daha iyi prognoz olduğu doğrulandı.^[68] Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıt olmayan PAH hastalarında tavsiye sınıfı I ve kanıt düzeyi A olarak belirlendi.

Başlangıç kombinasyon veya ardışık kombinasyon tedavisi için gerekçe, aşamalı yaklaşım ile tedaviden daha çok önleyici kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen maligniteler ve kritik tıbbi hastalıklar (kalp yetersizliği, malignant hipertansiyon) gerçeği ve PAH’ın bilinen mortalitesinin bir çok maligniteyi hatırlatmasına dayanır. Başlangıç kombinasyon tedavisi ile RKÇ’den elde edilen deneyimler BREATHE-2 çalışması ile sınırlıdır. Bu çalışmada başlangıç olarak epoprostenol ve bosentan ile kombinasyon Epoprostenol monoterapisine üstün bulunmamıştır.^[28] Daha yakın zamanlı deneyimde, 23 tedavi almamış hasta, başlangıç tedavisi olarak epoprostenol ve bosentan kombinasyon tedavisi ile tedavi edildi ve epoprostenol ile tedavi edilen eşleşmiş tarihi kontrol grubu ile karşılaştırıldı.^[69] Çalışmada, başlangıç kombinasyon tedavisi ile PVR’de istatistiksel olarak anlamlı daha fazla azalma gösterildi, fakat bu hemodinamik fayda sağkalımda ya da transplant olmadan sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca dönüşmedi. De novo DSÖ-FS II ve III PAH hastalarında tadalafil, ambrisentan ile ilk basamak tedavi ve tadalafil ve ambrisentan ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran Çok merkezli, kör, plasebo kontrollü bir çalışması (AMBITION [A Randomized, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension]), başlangıç kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenlik oranını ele almak için bu metnin basımı sırasında devam etmekteydi. IV prostanooidlerin olmadığı durumda, DSÖ-SF IV PAH hastalarında, başlangıç kombinasyon tedavisi tavsiye sınıfı IIB ve kanıt düzeyi C olarak sınıflandırıldı.

Girişimsel işlemler. Akciğer transplantasyonu. Şiddetli PAH için hastalık hedefli tedavinin uygulanması akciğer transplantasyonu programları için hasta sevkini azaltmış ve geciktirmiştir.^[70] Medikal tedavi edilen hastaların uzun dönem sonuçları belirsizliğini koruyor ve bu tip tedavileri alırken başarısız olan ve DSÖ- FS III ya da IV olarak devam eden hastalar için transplantasyon önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir.^[71,72] Uzun bekleme süresi ile birlikte gecikmiş sevk birleşimi, organ bağışının sıkıntısı nedeniyle, bekleme listesinde mortalite ve transplantasyon zamanında klinik şiddeti artabilir.

PAH hastalarında transplantasyon sonrası tüm 5 yıllık sağkalım, devam eden iyi yaşam kalitesiyle, %45 ile %50 kabul edilir.^[73] Daha yakın zamanlı bilgi 5 yılda sağkalımın %52 ile %75 ve 10 yılda %45 ile %66 olduğunu gösterdi (Tablo 7).^[74-76]

Önceki bilgilerle düşünüldüğünde, başlangıç monodavisine yetersiz klinik yanıt ve maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra akciğer transplantasyonu için uygunluğun düşünmek akla uygun görünüyor (Şekil 1).

Altta yatan duruma göre prognoz değiştiği için PAH etiyojisi karar vermeye yardımcı olabilir. Aslında, konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH daha iyi sağkalıma sahipken, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, prostanoid ile tedavi edilse bile daha kötü prognoza sahiptir. En kötü prognoz pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiler hemanjiyomatozisi olan hastalarda görülür. Çünkü, etkili tıbbi tedavi yoktur ve bu hastalar teşhis konulduğunda transplantasyon için listeye alınmalıdır.

Kurtarılamayan sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ve/veya sol ventrikül disyatolik disfonksiyon için eşik değer bilinmemesine rağmen, hem akciğer hem de kalp ve çift akciğer transplantasyonu PAH hastalarında uygulanmıştır. Şuanda, Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Kayıt Şekillerinde kanıtlandığı gibi hastaların çoğuna bilateral akciğer nakli yapılıyor.^[77] Basit şantlar nedeniyle Eisenmenger sendromu olan hastalar izole akciğer transplantasyonu ve kardiyak defektin onarımı ya da kalp-akciğer transplantasyonu ile tedavi edilir.^[73] Kayıt verileri sonucunda ventriküler septal defektle^[78] ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kalp-akciğer transplantasyonunun sağkalıma faydasını ön planda iken, izole bilateral akciğer transplantasyonu ile ilgili

deneyimler büyüdü ve daha yakın zamanlı verilerde, defektin onarımı ile birleştirilen bu yaklaşım desteklenmektedir.^[79]

Son zamanlardaki raporlar, uyanık son dönem PH hastalarında venoarteriyel ekstrakorporal membran oksijenasyonun, akciğer transplantasyonu kadar köprü olarak uygulanabileceğini göstermektedir.^[80]

Balon atriyal septostomi. İnteratriyal sağdan sola şant oluşturulması sağ kalp odalarını rahatlatılabilir ve sol ventrikül önyük ve kardiyak debiyi artırabilir.^[81,82] Ayrıca, sistemik O₂ taşınımını, arteriyel O₂ saturasyonuna^[81] rağmen, iyileştirir ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır. Önerilen teknik balon dilatasyon atriyal septostomidir ve hemodinami ve belirtilerde eşdeğer düzelme sağlar fakat orijinal bıçak tekniğine göre riski azdır. Diğer teknikler deneysel olarak kabul edilir.^[83]

İşlem öncesi dikkatli bir risk değerlendirmesi mortalitede azalma sağlar. Balon atriyal septostomi bazal ortalama sağ atriyal 20 mm Hg'den fazla basınç ve oda havasında istirahat O₂ saturasyonu <%85 olan son dönem hastalarda kaçınılmalıdır. Hastalar, BAS düşünülmenden önce, IV inotropik ilaçlarla önceden hazırlanmayı içerebilen en uygun tedaviyi almalıdır. Tıbbi tedaviye dirençli ya da ciddi senkopale semptomları olan sağ kalp yetersizlikli DSÖ-IV hastalarında faydalı olduğunu söyleyen yayınlanmış raporlar vardır.^[81,82] Transplantasyon bekleyen ya da tıbbi tevi bulunmadığında da düşünülebilir. Çalışmalar kardiyak endeks ve sağ atriyal basınçta azalma ve 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme olduğunu gösteriyor.^[81,82] BAS'ın uzun dönem sağkalıma etkisi RKÇ'ler ile kanıtlanmamıştır.^[81,82] BAS hafifletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmeli ve bu yöntemde deneyimler merkezlerce yapılmalıdır.^[70]

Tedavi algoritma ilkeleri ve tanımlaması.

İlkeler.

- PAH hastaları için tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmektedir. Tavsiye sınıfının ve kanıt düzeylerinin tanımları Tablo 1 ve 2'de bildirilmiştir.
- Esas olarak farklı tedaviler idyopatik PAH, kalıtsal PAH, anoreksijen ilaçlara bağlı PAH ve bağ dokusu hastalığı ya da konjenital kalp hastalığı (cerrahi olarak düzeltilmiş ya da düzeltilmemiş) ile ilişkili PAH hastalarında RKÇ'ler ile değerlendirildi. Diğer ilişkili PAH durumları için öneri sınıfları ve

kanıt düzeyleri daha düşük olabilir. Bununla birlikte, tedavi algoritması önemli bir değişiklik olmadan ilişkili PAH durumlarına uygulanabilir.

- PAH nadir görülen bir hastalıktır ve düzenleyici kurumlar kullanımına onay vermek için önceden belirlenmiş özellikleri olan (örneğin, boyut, süre, sonlanım noktası, istatistiksel anlamlılığın seviyesi) sadece bir RKÇ istiyor. Bu nedenlerden dolayı, kanıt düzeyi A (birden fazla RKÇ ya da metaanaliz) ve kanıt düzeyi B (bir RKÇ) ile onaylanmış ilaçlar birlikte gruplandırılmış.
- Tedavi algoritması diğer klinik durumlardaki hastalara ve özellikle sol kalp hastalığı (grup 2) veya akciğer hastalıkları (grup 3) ile ilişkili PH hastalarında uygulanmaz.
- Sadece resmi olarak PAH için onaylanan bileşikler ya da en az bir ülkede yasal onay süreci altında olanlar dahil ediliyor. Tek bileşikler farmakolojik isme göre alfabetik sırayla listelenmiştir.
- Farklı bileşikler arasında başa baş karşılaştırmalar yoktur ve kanıta dayalı hiçbir ilk basamak tedavi önerilebilir. Bu durumda ilaç seçimi, onay durumu, etiketleme uygulama yolu, yan etki profili, hasta tercihleri, hekim deneyimi ve maliyeti içeren çeşitli faktörlere bağlı olabilir.
- RKÇ'deki sonlanım noktaları için 4-seviyeli bir hiyerarşi uzmanlar tarafından, etkinlikle ilgili kanıt düzeyine göre önerilmektedir.^[84,85] Seviye 1 Gerçek klinik etkinlik ölçüsüdür; Seviye 2 (özel bir hastalık durumu ve girişim müdahale sınıfı için) bir doğrulanmış yedektir; Seviye 3 doğrulanmamış bir yedektir, henüz 1 klinik faydayı oldukça muhtemel tahmin etmek için kurulmuştur (özel bir hastalık durumu ve girişim müdahale sınıfı için); ve Seviye 4 biyolojik aktivitenin bir ölçüsü olan bir korelatıdır. Fakat daha yüksek bir seviyede bu kadar olduğu kanıtlanmamıştır. PAH için tüm nedenli ölüm ve morbidite ve mortalite sonlanım noktaları Seviye 1'e^[84] dahil edilmiştir, oysaki 6 dakika yürüme mesafesi PAH'ta^[86] doğrulanmış bir yedek olarak kabul edilmiyor ve Seviye 3 ya da 4'e dahil edilebilir. Bu hiyerarşiye göre, RKÇ'lerde primer sonlanım noktalarında olduğu gibi morbidite ve mortalitesi olan ilaçlar ya da tüm nedenli ölümlerde azalmayla ilgili ilaçlar (prospektif olarak tanımlanan) vurgulandı.

Tanımlama

- PAH tanısından sonra önerilen ilk yaklaşım genel önlemlerin benimsenmesi, destek terapisinin başlanması ve uzman merkeze sevk etmedir.
- Akut vazoreaktivite testi, İdyopatik PAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımıyla ilişkili PHA'nın akut pozitif yanıt gösterme olasılığının ve yüksek doz KKB'den fayda görme olasılığının yüksek olmasına rağmen, PAH'lı tüm hastalarda (grup 1) uygulanmalıdır. Vazoreaktif hastalar yüksek ve en uygun KKB dozu ile tedavi edilmelidir; 3-4 ay sonra yeterli yanıt doğrulanmalıdır.
- DSÖ-FS II olan ve akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen hastalar oral bir bileşik tedavi edilmelidir.
- Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen veya yanıt verip de DSÖ-FS III kalan (ya da ilerleyen) hastalar PAH onaylı ilaçlardan herhangi biriyle tedavi adayı olarak kabul edilmelidir.
- Farklı bileşikler arasında başa baş karşılaştırmalar bulunmadığından, kanıta dayalı hiç bir ilk basamak tedavi DSÖ-FS II ya da III hastaları için önerilemez.
- Sağkalım faydasından dolayı, devamlı IV epoprostenol DSÖ-FS IV PAH hastaları için ilk basamak tedavi olarak önerilir. IV epoprostenol yokluğunda, tüm diğer bileşikler kullanılabilir.
- Ambrisentan, bosentan ve sildenafil DSÖ-FS IV hastaları için Birleşik Devletlerde onaylanmasına rağmen, sadece bu hastaların küçük bir sayısı bu ajanlarla ilgili RKÇ'lere dahil edildi. Buna göre, çoğu uzman, ciddi bir şekilde hastalarda bu tedavileri ikinci basamak olarak düşünüyor.
- DSÖ-FS IV hastalarında kombinasyon terapisi düşünülebilir.
- Yetersiz klinik yanıt durumunda, sıralı kombinasyon terapisi düşünülmelidir. Kombinasyon terapisi ERA+PDE-5i'yi ya da prostanoid+ERA ya da postanoid+PDE-5i'i içerebilir. Yasal onayından sonra, s GC stimülatörü riociguat farklı kombinasyon türlerinde PDE-5i'ye potansiyel bir alternatif olarak düşünülebilir. Riociguat ve PDE-5i kombinasyonu kontraendikedir.
- İkili kombinasyon terapisine yetersiz klinik yanıt

durumunda, üçlü kombinasyon terapisi denenmemelidir.

- Monoterapiye yetersiz klinik yanıt ve maksimal kombinasyon terapisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra akciğer transplantasyonu için uygunluğun düşünmek akla uygun görünüyor.
- Maksimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşen hastalarda, BAS haffletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmelidir.

Dr. Galiè, danışma kurulunda görev yaptı ve Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline, ve Novartis'ten ödenmiş dersler aldı; Eli Lilly and Company, Pfizer, Bayer-Schering, ve GlaxoSmithKline'dan ders ücreti aldı; ve Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline, ve Novartis'ten kurumsal bağış desteği aldı. Dr. Corris, Bayer ve Actelion'dan bağış desteği aldı; ve konuşma, toplantı başkanlığı için Actelion, Bayer, Pfizer, ve Glaxo-SmithKline'dan ücret aldı. Dr. Frost, Gilead, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, InterMune, Eli Lilly, United Therapeutics, AIRES, Novartis, Bayer, ve IKARIA'dan araştırma hibeleri aldı.; Actelion, Gilead, United Therapeutics, Bayer, ve Pfizer'dan konuşma bürosu sunumları için hizmet ücreti aldı; AIRES, AMBITION (Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly) için yönlendirme komitesinde görev yaptı; for Bayer, Gilead, ve Actelion için danışma kurulunda görev yaptı; AIRES, IKARIA, Gilead/GlaxoSmithKline, ve United Therapeutics/Lung LLC için yönlendirme komitesinde çalıştı; ve Actelion tarafından finanse edilen Entelligence and REVEAL için komite üyesi olarak çalıştı. Dr. Girgis, Bayer için konuşma bürosunda çalıştı; ve Gilead için danışmanlık yaptı. Dr. Granton, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, United Therapeutics, Ikaria, ve Pfizer'dan araştırmacı tarafından başlatılan araştırma için destek aldı; Actelion, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Ikaria, ve Bayer'den danışmanlık işi için enstitüsüne yönlendirilen hizmet ücreti aldı; Actelion, Bayer, ve Lilly'den kurumu için destek aldı; ve araştırma tarafından başlatılan araştırma için Actelion ve Pfizer/CIHR grant (Canadian Institute for Health Research)'dan sınırsız destek aldı. Dr. Jingdanışman, bilimsel danışma kurulu üyesi, araştırmacı ve konuşmacı olarak Actelion, Bayer Schering, Pfizer, GlaxoSmithKline, ve United Therapeutics çalışmalarında görev yaptı. Dr. McGoon, Medtronic ve Gilead'den araştırma önderliğindeki çalışma için onun kurumuna yöneltilen hibe desteği aldı; Actelion ve Gilead (fi-

nanse edilen konferanslar, konuşmacı büroları değil) için konuşma aktivitelerine katıldı; Pharma ve Actelion için danışman olarak görev yaptı; REVAL Registry başkanı olarak görev yaptı; Gilead için veri karar verme komitesinde; Lung LLC ve Glaxo-SmithKline için danışma komitesinde. Dr. McLaughlin, Gilead ve United Therapeutics için konuşma bürosunda görev yaptı; Actelion, Bayer, Gilead, United Therapeutics için danışma kurulu/yönlendirme komitesi üyesi ya da danışman olarak görev yaptı. has; ve Actelion, Bayer, Lkana, ve Novartis'ten kurumsal bağış/araştırma desteği aldı. Dr. Preston, Actelion, Bayer, Gilead, United Therapeutics, Novartis, GeNO, ve AIRES'ten araştırma ücretleri aldı; ve Actelion, Bayer, Gilead, ve United Therapeutics için danışman olarak görev yaptı. Dr. Rubin'in United Therapeutics, Bayer, GeNO, NHLBI, FDA, Actelion, Lung LLC, Gilead, Reata Pharmaceuticals, Arena Pharmaceuticals, ve AIRES ile ilişkileri vardı. Dr. Sandoval Bayer Schering'den hizmet ve ders ücreti aldı. Dr. Seeger, Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmacı ücreti aldı; ve Bayer Pharma AG'de danışmandır. Dr. Keogh, Actelion, Aires, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Arena, ve United Therapeutics için klinik çalışmacı olarak görev yaptı; Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için danışma kurulunda görev yaptı; ve Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için konuşmacı bürosunda görev yaptı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.

KAYNAKLAR

1. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension advances in medical and surgical interventions. J Heart Lung Transplant 1998;17:739-43.
2. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:S81-8.
3. Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S78-84.
4. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. 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;30:2493-537.
5. 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.

6. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:157–65.
7. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–5.
8. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–9.
9. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669–75.
10. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394–401.
11. Grunig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R148.
12. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84–92.
13. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375–81.
14. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107:778–84.
15. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333–43.
16. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340:1640–8.
17. Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev* 2010;19:204–11.
18. Delcroix M, Adir Y, Andreassen AK, et al. Care organization for pulmonary arterial hypertension in developed countries: a survey. *J Heart Lung Transplant* 2012;31 4 Suppl:s81–2.
19. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354–60.
20. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–9.
21. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464–9.
22. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–37.
23. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–35.
24. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–9.
25. McGoon M, Frost A, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135: 122–9.
26. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–23.
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
28. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–9.
29. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371: 2093–100.
30. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–18.
32. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–21.
33. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–40.
34. Galie N, Neuser D, Muller, Scalise AV, Grunig E. A placebo-controlled, double-blind phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (PATENT PLUS). *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:A3530.
35. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105–13.
36. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells.

- Basic Res Cardiol 2005;100:131–8.
37. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–96.
 38. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–57.
 39. 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;43:1149–53.
 40. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlsstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–31.
 41. 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;151:851.e1–5.
 42. Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. Addition of sildenafil to longterm intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.
 43. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289–92.
 44. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903.
 45. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–9.
 46. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171–7.
 47. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
 48. 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;48:890–6.
 49. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70–5.
 50. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–37.
 51. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–502.
 52. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125.
 53. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin(epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–91.
 54. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
 55. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34.
 56. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
 57. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–63.
 58. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691–4.
 59. 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;80:151–5.
 60. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 800–4.
 61. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–49.
 62. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–22.
 63. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phospho-

- diesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383–90.
64. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;142:1363–4.
 65. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–33.
 66. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–80.
 67. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–6.
 68. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of followup assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–96.
 69. Kemp K, Savale L, O’Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:150–8.
 70. Keogh A, Benza RL, Corris P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67–77.
 71. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–8.
 72. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–82.
 73. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation reportd2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–92.
 74. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116–22.
 75. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of doublelung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–84.
 76. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14- year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–8.
 77. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant reportd2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073–86.
 78. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heartlung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:731–7.
 79. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. 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;129:661–9.
 80. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
 81. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. 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.
 82. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.
 83. Althoff TF, Knebel F, Panda A, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283–5.
 84. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statist Med* 2012;31:2973–84.
 85. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;24:67–78.
 86. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. 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;60:1192–201.
- Anahtar sözcükler:** Endotelin reseptör antagonisti; guanilat siklaz uyarıcıları; hipertansiyon, pulmoner; akciğer transplantasyonu; fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri; protanoidler; pulmoner.
- Key words:** Endothelin receptor antagonists; guanylate cyclase stimulators; hypertension, pulmonary; lung transplantation; phosphodiesterase type-5 inhibitors; prostanoids; pulmonary.

Pulmoner hipertansiyon tanı ve tanımlar

Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension

**Dr. Marius M. Hoeper,* Dr. Harm Jan Bogaard,† Dr. Robin Condliffe,‡ Dr. Robert Frantz,§
Dr. Dinesh Khanna,|| Dr. Marcin Kurzyna,¶ Dr. David Langleben,# Dr. Alessandra Manes,**
Dr. Toru Satoh,†† Dr. Fernando Torres,‡‡ Dr. Martin R. Wilkins,§§ Dr. David B. Badesch|||**

*Alman Akciğer Araştırmaları Merkezi ve Solunum Hastalıkları Bölümü, Hannover Tıp Fakültesi, Hannover, Almanya;

†VU Üniversitesi Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Amsterdam, Hollanda;

‡Kraliyet Hallamshire Hastanesi, Göğüs ve Damar Hastalıkları Bölümü, Sheffield, İngiltere;

§Mayo Klinik, Tıp Kliniği, Rochester, Minnesota, ABD;

¶Michigan Üniversitesi Skleroderma Programı, Ann Arbor, Michigan, ABD;

¶Lisansüstü Tıp Merkezi, Pulmoner Dolaşım ve Tromboembolik Hastalıklar, Varşova, Polonya;

#Pulmoner Vasküler Hastalık Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Musevi Genel Hastanesi, McGill Üniversitesi, Montreal, Quebec, Kanada;

**Deneysel, Tanısal ve Özel Tıp Birimi DIMES, Bologna Üniversite Hastanesi, Bologna, İtalya;

††Kyorin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Tokyo, Japonya;

‡‡Teksas Güneybatı Tıp Merkezi Üniversitesi, Pulmoner Hipertansiyon Programı, Dallas, Teksas, ABD;

§§Londra İmparatorluk Koleji, Deneysel Tıp, Londra, İngiltere;

|||Kolorado Üniversitesi, Pulmoner Bilimler ve Yoğun Bakım ve Kardiyoloji Bölümü, Denver, Kolorado, ABD

Özet– Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır. Bu tanımlamaya egzersiz kriterinin eklenmesi için kanıtlar henüz yetersizdir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), PH olan hastalardan hemodinamik olarak ekspiryum sonu pulmoner arter kama basıncı (PAKB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler rezistans > 3 Wood ünite olan prekapiller PH alt grubunu ifade etmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu PH ve PAH tanısı için temel yöntem olarak kabul görmeye devam etmektedir. Bu işlem; sol atriyum seviyesinde, midtorasik hatta basınç transdüserinin sıfır seviyesinin sağlanabilmesini de içeren ciddi ve düzenli standardizasyon gerektirmektedir. Pulmoner hipertansiyon hastalarının tanısal tetkikinde en yaygın sorunlardan biri PAH ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine (KEF-KY) bağlı PH'nın ayırımıdır. Normal bir PAKB KEF-KY varlığını dışlamaz. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında volüm veya egzersiz testi sol kalp hastalığını ortaya çıkarmada kullanışlı olabilir, ancak her iki yöntemin de genel uygulamada kullanıma girmeden önce etraflıca değerlendirilmeleri gereklidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun erken tanısı zordur ve asemptomatik hastalarda tarama programları mevcut verilerin klinik değerlendirme ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi, biyobelirteçler ve eko-kardiyografi dahil pulmoner fonksiyon testlerinin bileşiminin tek başına eko-kardiyografiden daha yüksek öngördürücü değere sahip olduğu özellikle sistemik skleroz gibi yüksek riskli hastalarda elverişlidir. (J Am Coll Cardiol 2013;62: D42–50) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation).

Summary– Pulmonary hypertension (PH) is defined by a mean pulmonary artery pressure 25 mm Hg at rest, measured during right heart catheterization. There is still insufficient evidence to add an exercise criterion to this definition. The term pulmonary arterial hypertension (PAH) describes a subpopulation of patients with PH characterized hemodynamically by the presence of pre-capillary PH including an end-expiratory pulmonary artery wedge pressure (PAWP) 15 mm Hg and a pulmonary vascular resistance > 3 Wood units. Right heart catheterization remains essential for a diagnosis of PH or PAH. This procedure requires further standardization, including uniformity of the pressure transducer zero level at the midthoracic line, which is at the level of the left atrium. One of the most common problems in the diagnostic workup of patients with PH is the distinction between PAH and PH due to left heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). A normal PAWP does not rule out the presence of HFpEF. Volume or exercise challenge during right heart catheterization may be useful to unmask the presence of left heart disease, but both tools require further evaluation before their use in general practice can be recommended. Early diagnosis of PAH remains difficult, and screening programs in asymptomatic patients are feasible only in high-risk populations, particularly in patients with systemic sclerosis, for whom recent data suggest that a combination of clinical assessment and pulmonary function testing including diffusion capacity for carbon monoxide, biomarkers, and echocardiography has a higher predictive value than echocardiography alone. (J Am Coll Cardiol 2013;62: D42–50) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 11.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Marius M. Hoeper. Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30623 Hannover, Germany e-posta: hoeper.marius@mh-hannover.de.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olan hastaların tanısı ve değerlendirilmesi önceki pulmoner hipertansiyon (PH) dünya toplantılarının temel başlıklarından olmuştur, son güncelleme 2008 Dana Point, Kaliforniya’da gerçekleşen 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda (DPHS) yapılmıştır.^[1] Bu konferanstaki öneriler en güncel uluslararası kılavuzlara dahil edilmiştir.^[2-4] Nice, Fransa 2013’deki 5. DPHS’te çalışma grubu tanı ve değerlendirme üzerine önceki önerilerin tamamında revizyon girişiminde bulunmayıp, yalnızca yeni önerileri destekleyecek güçlü kanıtlar varlığında değişiklik yapılmasını önerdiler.

Tanımlar, sınırlılıklar, belirsizlikler ve çelişkiler

Dördüncü DPHS’den köken alan tanım ve önerilerin bazı yönleri çelişkili kalmaya devam etmektedir. Özellikle şu sorulara ilişkin tartışmalar halen sürmektedir: 1) Pulmoner hipertansiyon şu anda olduğu gibi istirahatatta ortalama pulmoner arter basıncı (ortPAB) ≥ 25 mmHg olması ile mi veya istirahatatta ort PAB > 20 mmHg olması ile mi tanımlanmalıdır ve “borderline PH” terimi ort PAB 21 ile 24 mmHg arasındaki hastalar için mi kullanılmalıdır? 2) Egzersizin tetiklediği PH, PH tanımının bir parçası olarak yeniden dahil edilmeli midir? 3) Pulmoner vasküler rezistans (PVR) PH/PAH tanımına dahil edilmeli midir? 4) Prekapiller ve postkapiller PH’da ayırım yapılmasında pulmoner arter kama basıncının (PAKB) 15 mmHg olması uygun mudur ve PAKB nasıl ölçülmelidir? 5) Pulmoner arteriyel hipertansiyonu sol ventrikül (SoV) fonksiyon bozukluğuna bağlı PH’dan ayırmada sıvı yükleme veya egzersiz testi kullanılmalı mıdır?

Pulmoner hipertansiyon şu anda olduğu gibi istirahatatta ortalama pulmoner arter basıncı (ortPAB) ≥ 25 mmHg olması ile mi veya istirahatatta ortPAB > 20 mmHg olması ile mi tanımlanmalıdır ve “borderline PH” terimi ortPAB 21 ile 24 mmHg arasındaki hastalar için mi kullanılmalıdır? Birinci DPHS’den bu yana aşık PH tanısı için ort PAB > 25 mmHg olması belirleyici sınır değer olmuştur. Ancak, istirahatatta ort PAB için en üst seviye 20 mmHg’dır^[5] ve ort PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların nasıl sınıflandırılacağı ve nasıl yönetileceği net değildir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon alanındaki epidemiyolojik ve terapötik çalışmaların birçoğu 25 mmHg eşik değeri kullanmıştır, ve ort PAB 21 ile 24 mmHg arasında olan hastalar ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

Birçok çalışmanın sonucu, özellikle akciğer hastalıklarında ve bağ dokusu hastalıklarında (BDH) hafif yükselmiş PA basınçlarının öngördürücü değerinin olabileceğini düşündürmektedir.^[6,7] Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasındaki hastalar için “borderline PH” teriminin kullanılması Dana Point

ve Nice’da tartışılmıştır.^[8] Bu terimin PH/PAH göstergesi olarak ort PAB değeri 21 ile 24 mmHg arasındaki hastaları sınıflandırmak için kullanılmasından kaçınılmalıdır, ancak aynı zamanda bu değerlerin “sağlıklı” olarak sınıflanmaması da gerekmektedir. Bazı durumlarda, özellikle PAKB düşük ve transpulmoner gradiyent ve PVR yüksek ise “borderline PH” erken pulmoner vasküler hastalığa işaret edebilir. Ancak, “borderline PH” teriminin sol kalp hastalığı ve yüksek PAKB değerleri olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların doğal seyri detaylı olarak değerlendirilmemiştir. Bir istisna olarak, “borderline” basınç değerlerinin skleroderma grubundaki hastalarda gelecekte aşık PH gelişimi için yüksek riskle ilişkili olduğu göz önüne getirilmelidir.^[9] Ancak, bu bulguların terapötik sonuçları bilinmemektedir.

Öneriler

- Pulmoner hipertansiyonun genel tanımı değişmeden kalmalıdır. PH istirahatatta sağ kalp kateterizasyonu (SaKK) ile ölçülen ortPAB ≥ 25 mmHg olması ile tanımlanır.
- Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg olan hastalarda “borderline PH” teriminin kullanılması için yetersiz veri mevcuttur, özellikle de terapötik etkileri halen bilinmemektedir.
- Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg olan hastalar özellikle PAH gelişimi için yüksek risk altındalarsa (ör: BDH olan hastalar, idiyopatik pulmo-

Kısaltmalar:

BDH	Bağ dokusu hastalığı
DLCO	Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
İPAH	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD	Kardiyak debi
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KPAH	Kalıtılabilir pulmoner arteriyel hipertansiyon
NT-proBNP	N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid
ortPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAKB	Pulmoner arter kama basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
SaKK	Sağ kalp kateterizasyonu
Sc	Skleroderma
SoV/DSB	Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
WU	Wood ünitesi

ner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarının aile üyeleri veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (KPAH)) dikkatli takip edilmelidirler.

Egzersiz tetiklediği PH PH tanımının bir parçası olarak yeniden dahil edilmeli midir? Dördüncü DPHS öncesinde, PH istirahatte ort PAB >25 mmHg veya egzersizde ortPAB >30 mmHg olması olarak tanımlanmıştı. Bu tanımın zayıflığı egzersizin seviyesi, tipi ve postürünün özelleşmemiş olmasıdır. Ayrıca, egzersizde normal PAB yaşa göre değişmektedir. Ulaşılabilen literatürün sistemik bir derlemesinde,^[5] PAB'da yaş grupları arasında belirgin farklılık bulunmamakta, ancak egzersiz sırasında ileri yaştaki hastalarda (>50 yaş) ort PAB belirgin yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Bu veriye dayanarak, 4. DPHS'da bir görev grubu egzersizin tetiklediği PH için bir sınır değer tanımlamanın imkansız olduğunu belirtti ve bu kriterin kaldırılmasını önerdi.^[1] 2008'den bu yana, çeşitli çalışmalar egzersizin tetiklediği PH için daha fazla aydınlanma sağladı,^[10,11] ancak en uygun egzersiz protokolü ve sınır değerleri için halen belirsizlik devam etmektedir. Ek olarak, normal istirahat hemodinamik verileri bağlamında egzersizin tetiklediği PH'nın öngördürücü değeri ve terapötik sonuçları aydınlatılmamıştır.

Egzersiz tetiklediği PH için öneriler

- Uygun bir tanımın olmayışı nedeniyle, PH için egzersiz kriteri, günümüzde yeniden dahil edilmemiştir.
- Ortalama PAB ve PVR'de egzersizin tetiklediği hangi seviye yükselmelerin öngördürücü ve terapötik etkilerinin olacağını tanımlamak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Pulmoner vasküler rezistans PH/PAH tanımına dahil edilmeli midir?

PVR birimlerinin uyumlaştırılması

Pulmoner arter basıncının her zaman mmHg olarak verilmesine rağmen, PVR için çeşitli birimler, en sık olarak dyn.s.cm-5 ve Wood ünitesi (mmHg/Lt.dk) kullanılmaktadır. Tutarlılık yararlı olacaktır ve çalışma grubu, PAB ve kardiyak debi (KD) ölçümlerinden 80 ile çarpımdan elde edilen Wood ünitesi (WÜ) kullanılmasını önermektedir. SI uluslararası ölçü birimlerinin kullanımı onaylanmamıştır çünkü klinik uygulamada hemodinamik ölçümlerde yaygın olarak kullanılmamaktadırlar.

Yakın zamanlı bir analize göre,^[12] istirahatte normal PVR belli derecede yaşa bağımlıdır, ancak PVR >2 WÜ tüm yaş gruplarında artmış kabul edilebilir. Güncel A.B.D. kılavuzlarında, PVR >3 WÜ PAH'ın hemodinamik tanımının bir parçası olarak kullanılmaktadır.^[3]

Çalışma grubu üyeleri oy birliği ile PH genel tanımının mümkün olduğu kadar sade ve mümkün olduğu kadar geniş olmasını kabul etmiştir. Bazı PH popülasyonları (ör: yüksek PAKB değerleri olanlar veya yüksek pulmoner kan akımı olanlar) yüksek PAB fakat normal PVR değerlerine sahip olabilirler. Bu nedenle, PVR PH'nun genel tanımının bir parçası olmamalıdır.

Ancak, çalışma grubu üyeleri PVR'nin PAH'ın hemodinamik tanımına dahil edilmesi gerektiğini şu nedenlerle önermektedir: 1) PVR'nin dahil edilmesi PH tanımının girişimsel ölçümlere (diğer bir deyişle SaKK) dayandırılması gerektiğinin altını çizmektedir; 2) PVR'nin dahil edilmesi PAKB (veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SoVDSB) ölçümlerini zorunlu kılmaktadır; 3) PVR'nin dahil edilmesi pek çok uzman olmayan merkezde günlük uygulamada KD ölçümü yapılmaksızın SaKK gerçekleştirilmesi durumunu ortadan kaldıracağı için, ek avantaj sağlayabilecek KD ölçümlerini zorunlu kılmaktadır; 4) PVR'nin dahil edilmesi pulmoner vaskülopati olmaksızın normal PVR ile yüksek akımlı durumları PAH tanısından dışlayacaktır; ve 5) PVR'nin dahil edilmesi sol kalp hastalığı olan hastaların PAH olarak tanımlanması olasılığını azaltacaktır.

Pulmoner vasküler rezistans için öneriler

- Farklı birimlerin kullanılmasını önlemek için, PVR WÜ olarak verilmelidir.
- PVR genel PH tanımının bir parçası olmamalıdır.
- PVR ölçümü, PAH hastalarının hemodinamik kateterizasyonun işlemlerine dahil edilmelidir, bunlar: prekapiller PH ile karakterize PAH hastaları (yani ort PAB ≥ 25 mmHg, PAKB ≤ 15 mmHg ve yükselmiş PVR (>3 WÜ)).
- Normal PVR'nin üst seviyesi 2 WÜ olmasına rağmen, PAH için PVR sınır değeri 3 WÜ olarak kalmalıdır çünkü daha düşük PVR seviyeleri olan hastaların PAH olma olasılıkları düşüktür (bu normal değerinin üst sınırı 20 mmHg olan ortPAB için 25 mmHg sınır değerinin kullanılması ile tutarlıdır.)

Prekapiller ve postkapiller PH'nın ayırımında 15

mmHg PPAKB değeri uygun mudur ve PAKB nasıl ölçülmelidir? **PAKB/PATB/PKKB Adlandırmanın uyumlaştırılması.**

Pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) tıp literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu basıncın ölçümü için, pulmoner arterlerde balon ile tıkanma gerçekleştirilir ve elde edilen değer tıkalı olmayan alanlardaki pulmoner kapiller basınca eşit değildir. Bu nedenle, PKKB yanıltıcıdır. Daha iyi terimler pulmoner arter tıkanma basıncı (PATB) ve PAKB'dir. Çalışma grubu ikinci terimi tercih etmektedir çünkü kısa versiyon olan "kama (wedge)" ve "kama basıncı (wedge basıncı)" İngilizce konuşmayan ülkelerde dahi günlük klinik uygulamaya iyi yerleşmiştir.

Güncel kılavuzlar prekapiller PH'yı tanımlamak için PAKB (veya SoVDSB ≤ 15 mmHg) kullanmasını önermektedir. Daha yüksek PAKB değerleri genellikle sol kalp hastalığının işareti olarak görülür. Ancak, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) tanısı olan hastalarda istirahat PAKB <15 mmHg olabilir ve PAH varlığına işaret eden diğer özellikleri olan hastalar daha yüksek PAKB değerleri sergileyebilirler.^[13] Ek olarak, PAKB basınçları merkezler arasında değişmektedir ve hasta popülasyonlarının karşılaştırılabilmesi için standardizasyon gereklidir.

PAKB ölçümlerinin standardizasyonu. PAKB ölçümleri özellikle de akciğer hastalığı olan hastalarda intratorasik basınçtaki değişimlerden büyük oranda etkilenir. Bu değişken etki, PAKB'nin ölçüleceği nokta olan normal bir ekspiryumun sonunda en az belirgindir. Pek çok kullanılan cihaz ekspiryum sonu PAKB sağlamaz ancak ortalama PAKB ölçümünü sağlar ve bu nedenle PAKB değeri olduğundan daha düşük bulunma eğilimine sahiptir. PAKB ölçümlerinin standartlaştırılması için, değerler normal ekspiryumun sonunda belirlenmelidir (nefes tutulması önerilmez). İdeal olarak, kardiyak monitörde küçük hareketler yapan traseler yerine kağıt üzerinde yüksek kalitedeki traseler kullanılmalıdır.

Normal PAKB değerleri kardiyak kateterizasyonun uygulanmasının başlangıcından bu yana araştırılmaktadır ve sağlıklı gönüllülerde 5 ile 12 mmHg aralığında bulunmuştur. Ancak, bu veriler genç hastalardan elde edilmiştir ve yaşlanma ile PAKB'de fizyolojik bir artışın olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Tıp literatürünün kapsamlı bir analizinde,

Kovacs ve ark.^[12] yaşları <24 ile ≥ 70 yaş aralığında değişen hastalarda istirahat PAKB'nin yaştan bağımsız olarak 9 ± 2 mmHg aralığında olduğunu göstermiştir. En yaşlı hasta popülasyonundan elde edilen veri yalnızca 17 hastadan saptanmıştır. Prasad ve ark.^[14] KEF-KY olan ve olmayan yaşlı hastalarda hemodinamik verileri ve SoV fonksiyonlarını karşılaştırmış, normal PAKB'nin yaş ile hafifçe yükseldiğini fakat 15 mmHg'nın altında kaldığını küçük fakat titiz bir çalışma ile göstermiştir. En önemlisi, PAKB seviyelerinin ≤ 15 mmHg olması KEF-KY varlığını dışlamamaktadır. Bu ve diğer bilgilerin ışığında, prekapiller PH için en düşük PAKB eşik değerinin 12 mmHg olması önerilmektedir. PAKB eşik değerini 12 mmHg'ya indirmenin nedenleri; PAKB 15 mmHg olduğunda KEF-KY olan hastaların yanlış olarak PAH şeklinde sınıflanması riskinin yüksek olması ve 15 mmHg değerinin kullanımının medikal tedavi ve çalışmalara dahil edilme gibi sonuçlar doğuracak olan KEF-KY hastalarının PAH olarak etiketlenmesine olasılıkla katkıda bulunacak olmasıdır.

Diğer taraftan, PAKB ≤ 15 mmHg olması prekapiller PH hastalarının belirlenmesi için yüksek duyarlılık taşımaktadır ve bu sınır değeri on yıllardan bu yana kullanılmakta ve hekimler arasında yaygın olarak akıldaki tutulmaktadır. Neredeyse tüm PAH çalışmalarında PAKB ≤ 15 mmHg olan hastalar dahil edilmiştir ve bu PAH ilaçlarının etkinlik ve güvenilirliğini bu hasta popülasyonunda değerlendirilmiş olduğunu gösterir. PAKB eşik değerini 12 mmHg'ya indirmek KEF-KY'ye bağlı PH hastalarının yanlış olarak PAH şeklinde etiketlenmesi olasılığını azaltacaktır ancak aynı zamanda PAH varlığında yanlış olarak dışlama oranını da arttıracaktır.

Tüm hastaların doğru şekilde sınıflandırılması için tek bir PAKB değeri bulunmamaktadır. PAKB sabit bir sayı değildir ancak sıvı dengesi, intratorasik basınç ve diğerleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenen biyolojik bir değişkendir. Sol kalp hastalığı olan pek çok hastada titiz bir ardyük azaltımı ve diüretik tedavi ile en azından geçici olarak en düşük PAKB'nin 15 mmHg altında bulunması mümkündür.^[15] Hastaların tıbbi öykülerinin ve risk faktörlerinin ekokardiyografi ile birlikte kapsamlı değerlendirilmesi tek başına PAKB'den (veya SoVDSB) daha güvenilir tanı sağlayacaktır. Klinik risk faktörleri (sistemik hipertansiyon, ileri yaş, obezite, diyabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi, koroner arter hastalığı), atriyal fibrilas-

yon ve sol atriyal genişleme ya da SoV hipertrofisi gibi ekokardiyografik bulguların varlığı yüksek KEF-KY olasılığına işaret eder.^[16]

Yakın zamanlı bir çalışma PH ve PAKB ≤ 15 mmHg olan hastaların %50'sinde SoVDSB değerlerinin eş zamanlı sağ ve sol kalp kateterizasyonu sırasında >15 mmHg olduğunu göstermiştir.^[17] Bu veri, pre- ve postkapiller PH hemodinamik sınıflamasının rutin SoVDSB ölçümü ile geliştirilip geliştirilemeyeceği yönünde bir tartışma doğurmuştur. Rutin sol kalp kateterizasyonu ile ilişkili ek riskler ve maliyet düşündürücüdür ancak daha doğru tanı ve pahalı KEF-KY hastalarında olasılıkla zararlı olabilecek ilaçların kullanılmalarının engellenmesi ile dengelenebilir. Çalışma grubu, güncel kanıtların, özellikle de hastanın öyküsü ve klinik ve ekokardiyografik bulguları SoV fonksiyon bozukluğunu desteklemiyorsa PAH olan tüm hastalara sol kalp kateterizasyonunun önerilmesini desteklemediğini düşünmektedir. Ancak, sol kalp kateterizasyonu yapma eşiği sistolik ve/veya diyastolik SoV fonksiyon bozukluğuna ait ekokardiyografik bulguları olan hastalarda tıpkı koroner arter hastalığı veya KEF-KY için risk faktörleri olan hastalardaki gibi düşük tutulmalıdır. Ek olarak, beklenmedik bir şekilde (normal sol atriyal büyüklük, yüksek SoV dolum basınçlarının ekokardiyografik göstergelerinin yokluğunda, KEF-KY için risk faktörlerinin yokluğunda) bir hastada yüksek PAKB bulgusu, hekime, yanlış sınıflamayı engellemek amacıyla SoVDSB'yi ölçmek için uyarıcı olmalıdır.

İstirahatte PAKB için öneriler.

- Çalışma grubu klinik uygulamada eşik değeri 12 mmHg'ya indirmeyi önermemektedir.
- Prekapiller PH için sınır değer ≤ 15 mmHg olarak kalması gerekmektedir çünkü PAH hedefli tedavilerin etkinlik ve güvenilirlik kanıtlarının elde edildiği bu kriteri tam olarak karşılayan hastalarda yapılan neredeyse tüm klinik çalışmalarda bu değer kullanılmıştır.
- Girişimsel hemodinamik ölçümlerin sol kalp hastalığı olasılığına göre klinik ve ekokardiyografik bağlamda yer alması gerekmektedir.
- Güncel kanıtlar tüm PAH hastalarında sol kalp kateterizasyonunu desteklememektedir.

PAH hastalarını SoV fonksiyon bozukluğuna bağlı PH hastalarından ayırmak için sıvı veya egzersiz testi

kullanılmalı mıdır? **Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu ortaya çıkarmak için sıvı yükleme testi kullanılmalı mıdır?** Sıvı yüklemenin sol taraflı diyastol sonu basınçlar üzerine etkisi bir süredir ilgi çeken bir konu olmuştur. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda 6 ile 8 dakika arasında 1 litre sıvı verilmesinin PAKB'de en çok 3 mmHg yükselmeye neden olduğu ancak asla PAKB'nin >11 mmHg'yi geçmediği gösterilmiştir.^[18] Zıt olarak, diyastolik fonksiyon bozukluğu için yüksek riskli bir popülasyonda 5 dakika içerisinde 500 ml salın verilmesi hastalardan PAKB >15 mmHg olanları ortaya çıkarmaya yetmiştir.^[19] Bu nedenle, sıvı yükleme testi KEF-KY olan fakat bazalde normal PAKB olan hastaları tespit edebilir ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olup uygunsuz PAH tanısı almış hastaların sayısını azaltmaya yardımcı olabilir. Beş-on dakika süre içerisinde 500 mL sıvı uygulaması güvenli ve PAH'ı sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğundan ayırmada kullanışlı görünmektedir.^[20] Daha büyük volümler, zıt olarak, sağlıklı gönüllülerde dahi PAKB'de yükselmeye neden olabilir.^[21] Sıvı yükleme testinin tanısal performansı (duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değerler) henüz yeterli şekilde değerlendirilmemiştir ve aynı durum KEF-KY hastalarında olduğu kadar ciddi PH hastalarında sıvı yükleme testinin güvenilirliği için de geçerlidir. Ek olarak, sıvı yükleme testi SaKK'ye bir kat daha karmaşık katmaktadır.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yeterliliğinin ortaya çıkarılmasında sıvı yükleme testi için öneriler.

- Sıvı yükleme testi gizli KEF-KY olan hastaların tespit edilmesinde faydalı olabilir, ancak bu teknik klinik uygulamada kullanılmasının önerilmesinden önce titiz bir araştırma ve standardizasyon gerektirmektedir.
- Mevcut kanıtlar 5-10 dakika süre içerisinde 500 mL sıvı verilmesinin güvenilir olduğunu ve PAH hastalarını gizli SoV diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalardan ayırmada yardımcı olduğunu desteklemektedir. Ancak, bu testin sonuçları, dikkatle yorumlanmalı ve PAH tanısının dışlanmasında tek başına kullanılmamalıdır.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu açığa çıkarmak için hemodinamik ölçümler egzersiz sırasında yapılmalı mıdır? Egzersiz sırasında, hava-

yolundaki ve plevral basınçlarda değişimler, kardiyak basınçların kaydı ve yorumlanması sırasında teknik güçlükler neden olur. Birkaç çalışma egzersiz sırasında PAKB değişimlerini sistematik olarak incelemiştir. Atlet olmayan sağlıklıların dahil edildiği bir çalışmada, egzersizle ortalama kama basıncı 5 mmHg kadar yükselmiş fakat 15 mmHg'yi geçmemiştir.^[22] İyi idmanlı atletlerde yatar pozisyonundaki egzersiz, PAKB'de pek çok bireyde 20 ile 25 mmHg'ya ulaşan belirgin yükselmeye neden olmuştur.^[23] Egzersizin tetiklediği PH üzerine yapılmış daha yakın zamanlı bir çalışmada, Tolle ve ark.^[11] egzersizin tetiklediği veya istirahatte PH olan hastalar kadar sağlıklı kontrol grubunun yaklaşık yarısında PAKB değerlerinin >15 mmHg olarak bulmuştur.

Borlaug ve ark.^[24] egzersiz dispnesi olan ve KEF-KY olduğu düşünülen fakat normal istirahat PAKB düzeyleri olan hastalarda egzersizin hemodinamik veriler üzerine etkisini değerlendirmiştir. İstirahatte, KEF-KY olan hastalarda hafifçe daha yüksek PAKB (11 ± 2 karşısında kardiyak hastalığı olmayan kontrol bireylerde 9 ± 3 mmHg) değerleri olduğu izlenmiştir. Egzersiz sırasında, kontrol grubunda ekspiryum sonu PAKB 13 ± 5 mmHg'ya kadar yükselirken, KEF-KY hastalarında ekspiryum sonu PAKB 32 ± 6 mmHg'ya kadar artma göstermiştir.^[24] İlave, yakın zamanlı bir çalışma egzersiz hemodinamik verilerinin hastalığın Sc yelpazesinde olan grubunda PAH ve SoV diastolik fonksiyon bozukluğu ilişkili PH ayırımında kullanışlı olabileceğini desteklemektedir.^[25]

Bu nedenle, egzersiz sırasındaki hemodinamik veriler istirahatte normal PAKB olan KEF-KY hastalarını tespit edebilir. Ancak, kateter yerleştirilmiş bir hastaya egzersiz yaptırmak zahmetli ve zaman alan bir iştir, egzersiz sırasında PAKB'nin okunması zordur ve egzersizin seviyesi, egzersizin tipi, egzersiz sırasındaki pozisyon ve farklı yaşlar için normal değerlere ait standardizasyon bulunmamaktadır.

KEF-KY'nin açığa çıkarılmasında egzersiz testi için öneriler.

- Egzersiz hemodinamiklerinin KEF-KY'nin açığa çıkarılmasında yararlı olacağı muhtemeldir. Ancak, klinik uygulamada kullanımlarının onaylanması öncesi ileri değerlendirme, standardizasyon ve volüm testi ile karşılaştırma gereklidir.

Sağ kalp kateterizasyonu için ek öneriler

Güncel kılavuzlar ve ders kitapları PH olan hasta-

ların tanısal değerlendirmesinde SaKK'yı önerse de, bu işlemin nasıl gerçekleştirileceğine dair özgün öneriler nadirdir. Aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir.

- PH olan hastalarda SaKK tekniğe bağımlıdır ve çok ciddi bazen ölümcül olabilen komplikasyonlarla ilişkilidir.^[26] Bu nedenle, bu girişimsel ve tanısal işlem uzman merkezlerde yapılmalıdır.
- Her SaKK, sağ atriyum, sağ ventrikül, PA ve kama pozisyonunda basınçların ve KD ve mikso venöz oksijen saturasyonunun ölçümünü içeren kapsamlı bir hemodinamik değerlendirme içermelidir.
- Basınç transdüserinin sıfır seviyesi merkezler arasında değişkenlik göstermektedir ve gelecekteki araştırmalar için standardize edilmelidir, çünkü transdüserin seviyesinin hemodinamik ölçümlerde özellikle de sağ atriyum basıncı ve PAKB'de önemli etkisi vardır.^[27] Çalışma grubu basınç transdüserini supin yatan hastada midtorasik hatta anterior sternumla yatak yüzeyi arasındaki mesafenin yarısında sıfırlamayı önermektedir. Bu hat, sol atriyum seviyesine karşılık gelmektedir.
- Balon sağ atriyum içerisinde şişirilmelidir ve kateter PAKB pozisyonuna ulaşıncaya kadar itilmelidir. Tekrar eden indirme ve şişirmelerden PA'lerin rüptürüne neden olabileceği için kaçınılmalıdır.^[26] PAKB, ekspiryum sonunda 3 ölçümün ortalaması olarak kaydedilmelidir.
- KD ölçümü için altın standart, yaygın olarak uygulanabilir olmayan bir teknik olan oksijen kullanımının direkt ölçümünü gerektiren direkt Fick yöntemidir. Bu nedenle, pek çok merkezde tablolar yardımıyla hesaplanmış oksijen kullanımı ile direkt olmayan Fick yönteminin tercih edilmesi yaygın uygulama haline gelmiştir. Bu yaklaşım kabul edilebilir olmakla birlikte güvenilirlikten yoksundur. Bu nedenle, KD ölçümü için tercih edilen yöntem, çok düşük KD ve/veya ciddi triküspit yetersizliği olan hastalarda dahi güveniler ölçümler sağladığı gösterilen termodilüsyon yöntemidir.^[28]
- Oksimetri (diğer bir deyişle oksijen saturasyonunun aşamalı değerlendirilmesi) PA oksijen saturasyonu >%75'in üzerinde olan ve soldan sağa kardiyak şanttan şüphelenilen her hastaya yapılmalıdır.
- Kalsiyum kanal blokerlerine "cevabı olan" hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi yalnızca İPAH hastalarına önerilir. PAH veya

PH'nın tüm diğer formlarına bilimsel amaçlı olmadıkça pulmoner vazoreaktivite testi önerilmez çünkü bu hastalar arasında "cevap verenler" oldukça nadirdir ve sonuçlar yanıltıcı olabilir.^[29] Pulmoner vazoreaktivite testi için 10 ile 20 part/milyon dozunda inhale nitrik oksit altın standarttır,^[30] intravenöz epoprostenol (2 ile 12 ng/kg/dk), intravenous adenosine (50 ile 350 mg/dk) ve inhale iloprost (5 mg) alternatif olarak kullanılabilir.^[31,32] Oksijen, kalsiyum kanal blokerlerinin, fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin veya diğer vazodilatörlerin akut pulmoner vazoreaktivite testinde kullanılması önerilmez.

- Pulmoner anjiyografi SaKK'nin bir parçası olabilir ancak tüm hemodinamik değerlendirmenin tamamlanmasının ardından gerçekleştirilmelidir.

PH/PAH için klinik şüphe olan hastalarda tanısal yaklaşım

PH/PAH için klinik şüphe olan hastalarda tanısal çalışmada en temel prensipler değişmeden kalmıştır. Açıklanamayan efor dispnesi, senkop ve/veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu bulguları olan hastalarda PH/PAH'dan şüphelenilmelidir. Transtorasik ekokardiyografi, PH olasılığını değerlendirmek için en önemli girişimsel olmayan tarama aracı olmaya devam etmektedir, ancak SaKK tanının kesinleştirilmesinde zorunluluk olmaya devam etmektedir. PAH tanısı PH'nun diğer nedenlerinin dışlanmasını gerektirir ve çalışma grubu, Şekil 1'de gösterildiği şekilde 2009 Avrupa kılavuzundaki^[2,4] tanısal algoritmanın hafifçe modifiye edilmiş halini önermektedir. Bu gözden geçirilmiş versiyon sadeleştirilmiştir ve bazı açılardan daha özgündür. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinden pulmoner venooklüzif hastalığa giden yol silinmiştir^[33] ve akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri ilk değerlendirmeye eklenmiştir çünkü özellikle pulmoner fibrozis ve amfizemin birlikte bulunduğu hastalarda tek başına spirometri parankimal hastalığı ortaya çıkaramaz^[34-36] PH için kapsamlı bir çalışma uzmanlık gerektirir ve uzman merkezlerde yapılmalıdır.^[2]

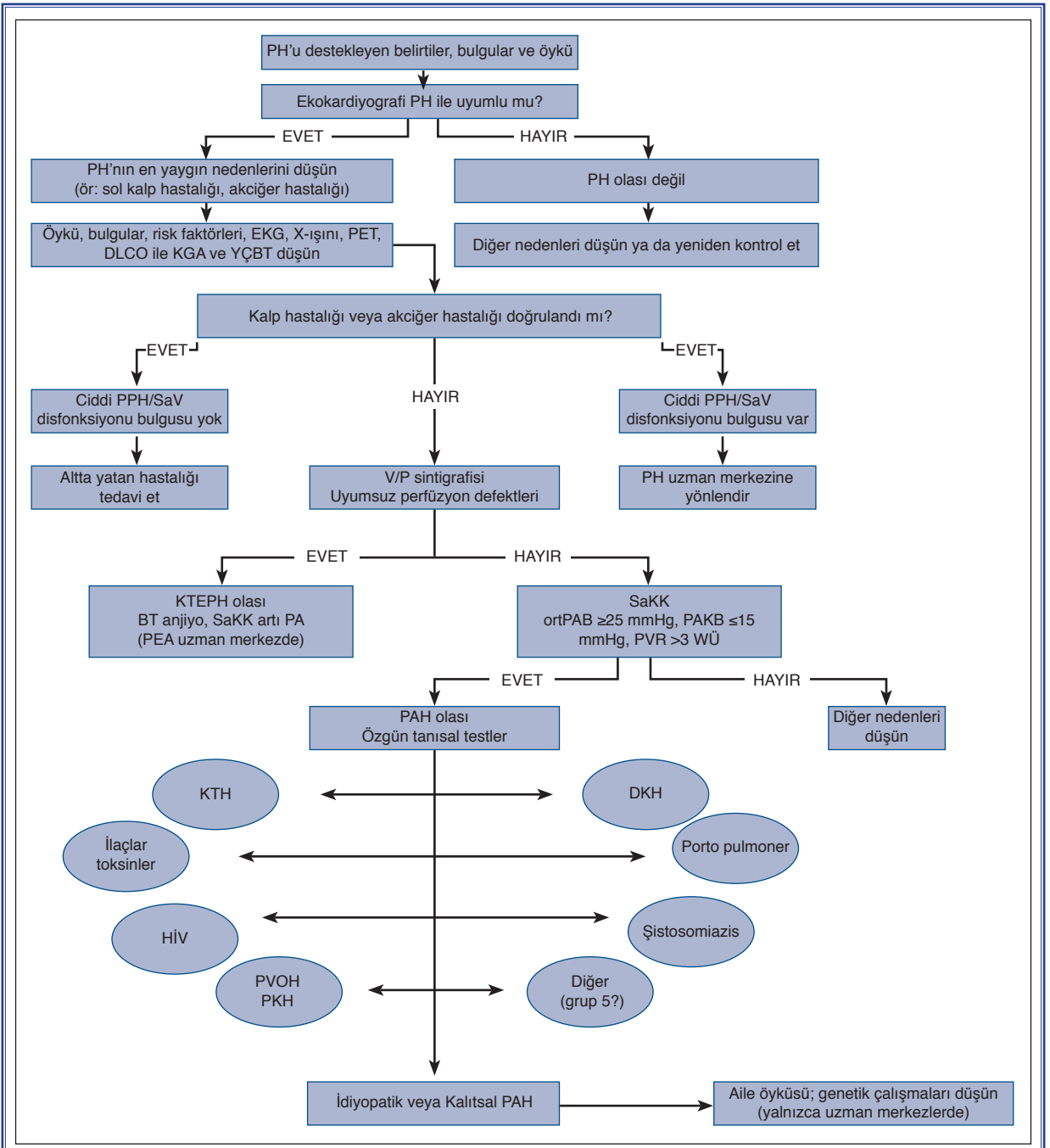
PAH hastalarının erken teşhisi

Sporadik vakalar (İPAH). Artan farkındalığa rağmen, semptomların başlaması ile PAH tanısı arasında sıklıkla önemli ölçüde bir gecikme olmaktadır. Yakın zamanlı REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management –PAH erken değerlendirmesi ve uzun dönem hastalık yönetimi

için kayıt çalışması) çalışmasında hastaların %21'inde tanı öncesi 2 yıldan uzun zamandır belirtilerin mevcut olduğu görülmüştür.^[37,38] İPAH tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf III-IV'tür^[37,39-41] ve bunun kötü sonlanımı öngördüğü gösterilmiştir.^[42,43] Tanı almakta olan İPAH hastalarının doğası da yaş ve eşlik eden hastalık sayısında belirgin artış ile yıllar içerisinde değişim göstermiştir.^[41,44,45] İPAH hastalarını hastalık sürecinde daha erken zamanda tespit etmek hedeflenmiş tedavilerin belirgin sağ kalp yetersizliği gelişmeden önce verilebilmesine olanak tanıyacak şekilde yararlı görünmektedir.^[46] Tarama, PAH gelişimi için yüksek riskli olan iyi tanımlanmış gruplarda mümkündür, ancak bu yaklaşım daha geniş popülasyonlar için uygun değildir. İPAH hastalarının erken tespit edilmesi hekimlerin bu durum için farkındalığa sahip olmasına bağlıdır.

Kalıtsal vakalar. (KPAH). Sporadik İPAH hastalarının yaklaşık %20'si ve KPAH hastalarının %70'i bone morfogenetik protein reseptör 2 (BMPR2)'de bir mutasyona sahiptir ve aile taraması olasılığını arttıracak şekilde KPAH ile ilişkili diğer genler^[47,48] yakın zamanda tanımlanmıştır.^[49] Ancak, azalmış penetrans nedeniyle hayat boyu PAH geliştirme riski BMPR2 mutasyonu taşıyıcılarında yaklaşık %20'dir.^[50] Bu nedenle genetik test yapmanın yararları açık değildir. Bir aile üyesinde bilinen bir gen için negatif test sonucu güven vericiyken pozitif test sonucu belirgin psikolojik sorunlar yaratabilir.^[51] Ayrıca, bilinen mutasyon taşıyıcılarında PAH gelişimi açısından izlemin nasıl yapılmasının gerektiği açık değildir. Mutasyon taşıyıcılarına aralıklı ekokardiyografi takibi önerilmektedir,^[53] ancak tamamen asemptomatik hastalarda hedeflenmiş tedavilerin yararına dair kanıt bulunmaması nedeniyle ekokardiyografinin yalnızca semptomatik taşıyıcılar için uygulanması tartışılabilir bir konudur. En önemli noktalardan biri de, herhangi bir aile taraması programına uzmanların danışmanlık etmesinin gerekliliğidir.

Yüksek riskli popülasyonlarda PAH tespiti ve taraması. Çeşitli diğer gruplar PAH gelişimi için yüksek riskli görülebilir ve ayrıca, erken tanı için aday olabilirler. Bu; BDH olan hastalar, konjenital kalp hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı ve HIV enfeksiyonu olan hastaları içermektedir. Hastalığın SSK yelpazesindeki hastalar dışında, yeni kanıt gelişmemiştir; bu nedenle önceki önerilerde değişiklik yapılmamıştır.



Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon için tanısal yaklaşım. KGA: Kan gazı analizi; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DLCO: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyogram; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PA: Pulmoner anjiyografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis; PEA: Pulmoner endarterektomi; PFT: Pulmoner fonksiyon testi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SaKK: Sağ kalp kateterizasyonu; SaV: Sağ ventrikül; V/P: Ventilasyon/perfüzyon; x-ışını: Göğüs radyogramı.

Hastalığın Sc yelpazesindeki hastalarda PAH için tarama. Güncel kılavuzlar hastalığın Sc yelpazesinde (sistemik skleroz, miks bağ doku hastalığı,

ve sklerodaktili, tırnak yatağı kapiller anormallikleri, Sc-özgün antikorlar gibi önemli Sc özellikleri taşıyan diğer bağ doku hastalıkları) olan hastalarda ekokardi-

yografi ile düzenli tarama önermektedir.^[2,4] Bu kılavuzlar diğer BDH'ları için geçerli değildir.

DETECT (Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-Sistemik sklerozda pulmoner arteriyel hipertansiyonun kanıta dayalı saptanması) çalışması yakın zamanda, Sc yelpazesindeki hastalardan $DLCO \leq \%60$ ve hastalık süresi >3 yıl olanlarda bir 2 adımlı yaklaşımı değerlendirmiştir.^[52] Birinci adım telenjektazi, anti-sentromer antikorlar, elektrokardiyogramda sağ aks deviasyonu varlığı ve düşük DLCO ve serum biyobelirteçleri (ürat ve N-terminal pro-B-type natriüretik peptid [NT-proBNP]) ile $\%97$ duyarlılık (PAH olanların yanlış olarak dışlanması düşük olasılık) sağlayan basit bir tarama testini kullanmıştır. Adım 2 ise, risk altındaki hastalarda ekokardiyografi uygulanması olup (triküspit regürjitasyon jeti ve sağ atriyum alanı) ve bunu SaKK takip eder. Güncel European Respiratory Society/European Society of Cardiology kılavuzlarında önerilen ekokardiyografi temelli yaklaşım ile PAH vakalarının atlanma oranı $\%29$ iken bu 2 adımlı algoritma ile atlanan PAH vakaları $\%4$ 'tür ve bu, tanısal araçların daha geniş bir panelini kullanmanın tek başına ekokardiyografi kullanmaktan daha güvenilir bilgi sağladığını göstermektedir.

DETECT algoritması $DLCO >\%60$ olan hastalarda henüz geçerlilik kazanmamıştır. Diğer seçenekler; BDH-ilişkili PAH taramasında ve erken teşhisi üzerine yakın zamanda yayınlanmış önerilerde özetlenen ekokardiyogram, NT-proBNP ve pulmoner fonksiyon testi (PFT) parametrelerinin bir bileşimidir.^[53,54]

PAH için yükek riskli hastalarda tarama için öneriler.

- Kanıta dayalı veri olmamasına rağmen, Sc yelpazesindeki asemptomatik (kardiyopulmoner açıdan) hastalarda PAH için yıllık tarama önerilir.
- $DLCO >\%60$ olanlarda veri olmamasına rağmen, hastalığın Sc yelpazesindeki PH için klinik bulgu ve belirtisi olmayan hastalarda tarama, ilk aşamada telenjektazi varlığı için klinik değerlendirme, anti-sentromer antikor, PFT ve DLCO ölçümleri, elektrokardiyogram ve biyobelirteçler (NT-proBNP ve ürik asit) kullanılarak ve ekokardiyografinin takip ettiği ve anormal bulguları olan hastalarda SaKK yapılmasının düşünüleceği 2-adım yaklaşımını içermelidir.

- Yukarıda adı geçen Sc hastaları için uygulanan takip, programlar mümkün olduğu anda bilimsel protokolün ya da kayıt çalışmasının bir parçası olmalıdır.
- Sc ve diğer BDH'ları olup PH için klinik belirti ve bulguları olan hastalar SaKK ile değerlendirilmelidir.

Özet ve sonuçlar

Dördüncü DPHS'de PH için önerilen tanısal yaklaşımın kullanışlı ve büyük ölçüde başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Pulmoner hipertansiyonun genel hemodinamik tanımı (istirahatte ortPAB ≥ 25 mmHg) değişmemelidir. Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasındaki hastalar dikkatli takip edilmelidir, ancak "borderline PH" teriminden kaçınılmalıdır çünkü bu hastalarda PH yoktur. PVR >3 WÜ olması PAH için bir hemodinamik kriter olarak PH'nun diğer formlarından net bir ayrım sağlamak amacıyla eklenmiştir. SaKK, PH hastalarının tanısal tetkikinde temel araç olmaya devam etmektedir, ve çalışma grubu bu işlemin daha fazla standardizasyonu için çeşitli önerilerde bulunmuştur. İstirahatte hemodinamik verileri normalken egzersizde yüksek PA basınçları olan hastalar için egzersiz kriterinin yeniden gündeme getirilmesi önerilmemektedir çünkü günümüzde uygun bir sınır değerinin belirlenmesi imkansızdır ve egzersiz kapasitesini ve sağkalımı etkileme anlamında neyin patolojik olduğunu değerlendiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır.

Tüm dünyadan gelen veriler hala hastaların büyük çoğunluğuna hastalığın geç evresinde tanı konulduğuna işaret etmektedir ve bunun yakın gelecekte değişmesi beklenmemektedir. En belirgin ilerleme DETECT çalışmasının PAH taramasında önemli veri sağladığı Sc hastalarında kaydedilmiştir.^[52]

Farkındalığın artması PH/PAH değerlendirilmesi için yönlendirilen hastaların paterninde değişikliğe yol açmaktadır.^[41,44,45] Muhtemelen, PH'ya yol açan neden olarak bu hastaların çoğunluğunda SoV diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur, ancak günümüzde mevcut olan tanısal araçlarımız sıklıkla PAH ve sol kalp hastalığına bağlı PH arasında net bir ayrım yapmada yetersiz kalmaktadır. 2018'deki bir sonraki dünya toplantısında, iyi yürütülmüş çalışmalardan elde edilen verilerin sıvı yükleme testi, egzersiz hemodinamik verileri veya diğer yeni araçların kullanılıp kullanılmayacağı ve nasıl kullanılacağı hakkında

bilgi vermesi ve daha net bir resim çizilmesi konusunda yardımcı olacağı ümit edilmektedir.

Dr. Hoeper, Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lung Rx, Pfizer ve Novartis'den konuşmacı ve/veya danışmanlık ücretleri almıştır. Dr. Bogaard, Pfizer ve United Therapeutics'den konuşmacı ücretleri almış ve bu firmaların danışma kurullarında çalışmıştır. Dr. Condliffe, Actelion, Bayer, Pfizer, Glaxo-SmithKline ve Eli Lilly'den konuşmacı ve/veya konferans seyahat ücretleri almış ve/veya bu firmaların danışma kurullarında çalışmıştır. Dr. Frantz, Pfizer'den danışmanlık ücretleri, United Therapeutics'den araştırma destek fonları almıştır. Dr. Khanna, Actelion, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Digna, Intermone, Gilead, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis ve United Therapeutics'den konuşmacı ve/veya konferans seyahat ücretleri almış ve/veya bu firmaların danışma kurullarında çalışmıştır. Ayrıca, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Skleroderma Vakfından (National Institutes of Health and the Scleroderma Foundation) araştırma destek fonu almıştır. Dr. Kurzyna, Bayer, AOP Orphan, Actelion, Pfizer ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ve/veya konferans seyahat ücretleri almış ve/veya bu firmaların danışma kurullarında çalışmıştır. Dr. Langleben, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Myogen, Northern Therapeutics, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'den konuşmacı ve/veya danışmanlık ücretleri almış, bu firmaların danışma kurullarında çalışmış ve/veya klinik çalışmalarında araştırmacı olmuştur. Dr. Manes, Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ücretleri almıştır. Dr. Satoh, Actelion'dan konuşmacı ücretleri almıştır. Dr. Torres, GENO, Medtronic, Actelion/CoTherix, Gilead, Pfizer, United Therapeutics/Lung Rx, Eli Lilly/ICOS, Bayer, Novartis, Akaria ve ARIES'den destek fonu almış, Actelion/CoTherix, Gilead, Novartis, Pfizer, United Therapeutics/Lung Rx, GlaxoSmithKline ve Bayer'den danışmanlık (sıklıkla yürütme veya danışma kurulu üyesi olarak) görevini üstlenmiş olup Gilead, Actelion, United Therapeutics, Bayer ve Novartis'in konuşmacısı/danışma kurulu üyesidir. Dr. Wilkins, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Novartis'den konuşmacı ve/veya danışmanlık ücreti almış, İngiliz Kalp Vakfı (British Heart Foundation), Wellcome Trust ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (the National Institutes of Health) araştırma fonları sağlamıştır. Dr. Badesch, Actelion/CoTherix, Gilead, Pfizer, United Therapeutics/Lung Rx, Eli Lilly/ICOS, Bayer,

Novartis, Ikaria ve ARIES'den araştırma fonu almış, Actelion/CoTherix, Gilead, Pfizer, Mondo-Biotech/Mondogen, United Therapeutics/Lung Rx, GlaxoSmithKline, Eli Lilly/ICOS, Bayer, Ikaria, Reatta ve Arena'da danışmanlık görevini üstlenmiş (sıklıkla yürütme veya danışma kurulu üyesi olarak) Actelion'a yasal konularda tavsiyelerde bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S55–66.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009;34:1219–63.
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573–619.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493–537.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009;34:888–94.
6. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:881–6.
7. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;131:650–6.
8. Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:790–1.
9. Bae S, Saggat R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and followup in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. Ann Rheum Dis 2012;71:1335–42.
10. Saggat R, Khanna D, Shapiro S, et al. Brief report: effect of

- ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2012;64:4072–7.
11. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118:2183–9.
 12. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012;39:319–28.
 13. 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 18mmHg: insights from the REVEAL registry. *Chest* 2013;143:185–95.
 14. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:617–26.
 15. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–66.
 16. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85–96.
 17. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37–43.
 18. Bush CA, Stang JM, Wooley CF, Kilman JW. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation* 1977;56:924–30.
 19. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–6.
 20. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:1083–91.
 21. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55–62.
 22. Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position, with special reference to the stroke volume at different work intensities. *Acta Physiol Scand* 1960;49:343–63.
 23. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise. With special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963;57:26–50.
 24. 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;3:588–95.
 25. Hager WD, Collins I, Tate JP, et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013;7:227–36.
 26. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–52.
 27. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013;42:1586–94.
 28. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:535–41.
 29. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–907.
 30. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
 31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
 32. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354–60.
 33. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.
 34. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
 35. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
 36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–85.
 37. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
 38. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL registry. *Chest* 2011;140:19–26.
 39. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137:376–87.
 40. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identifi-

- fied at a Referral Centre. Eur Respir J 2012;39:945–55.
41. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013;168:871–80.
 42. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010;122:164–72.
 43. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of followup assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589–96.
 44. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. Chest 2011;139:128–37.
 45. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:790–6.
 46. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093–100.
 47. Germain M, Eyries M, Montani D, et al. Genome-wide association analysis identifies a susceptibility locus for pulmonary arterial hypertension. Nat Genet 2013;45:518–21.
 48. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:351–61.
 49. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. J Med Genet 2000;37:741–5.
 50. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat 2006;27:121–32.
 51. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S32–42.
 52. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2013 May 18 [E-pub ahead of print].
 53. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective-tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum 2013 Sep 10 [E-pub ahead of print].
 54. Gladue H, Steen V, Allanore Y, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: analysis of 2 cohorts. J Rheumatol 2013;40:1706–11.
- Anahtar sözcükler:** Hemodinami; pulmoner hipertansiyon; sağ kalp kateterizasyonu; tanı; tarama.
- Key words:** Hemodynamics; pulmonary hypertension; right heart catheterization; diagnosis; screening.

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon

Pulmonary hypertension due to left heart diseases

**Dr. Jean-Luc Vachiéry,* Dr. Yochai Adir,† Dr. Joan Albert Barberà,‡ Dr. Hunter Champion,\$
Dr. John Gerard Coghlan,|| Dr. Vincent Cottin,¶ Dr. Teresa De Marco,# Dr. Nazzareno Galiè,**
Dr. Stefano Ghio,†† Dr. J. Simon R. Gibbs,‡‡ Dr. Fernando Martinez,§§ Dr. Marc Semigran,||||
Dr. Gerald Simonneau,¶¶ Dr. Athol Wells,## Dr. Werner Seeger*****

*Université libre de Bruxelles, Erasme Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Brüksel, Belçika;

†Technion Teknoloji Enstitüsü, Lady Davis Carmel Tıp Merkezi, Tıp Fakültesi, Göğüs Bölümü, Hayfa, İsrail;

‡Barcelona Üniversitesi, Clínic-IDIBAPS Hastanesi, Solunum Hastalıkları Biyomedikal Araştırma Ağ (Network) Merkezi, Barcelona, İspanya;

§Pittsburgh Üniversitesi, Montefiore Hastanesi Tıp Merkezi, Pittsburgh, Pennsylvania, ABD;

¶Royal Free Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Londra, İngiltere;

¶Louis Pradel Hastanesi, Lyon Bakımevleri, Solunum Hastalıkları Bölümü, Nadir Pulmoner Hastalıklar için Ulusal Kaynak Merkezi, Ciddi Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Bölgesel Yetkinlik Merkezi; Claude Bernard Üniversitesi Lyon 1, Lyon, Fransa;

#Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Kaliforniya, ABD;

**Bologna Üniversitesi Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Özel Tıp-DIMES, Bölümü, Bologna, İtalya;

††IRCCS Vakfı San Matteo Polikliniği, Kardiyoloji Bölümü, Pavia, İtalya;

‡‡Londra İmparatorluk Koleji, Kardiyoloji Bölümü, Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi, Hammersmith Hastanesi, Londra, İngiltere;

§§Michigan Üniversitesi Tıp Merkezi, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Ann Arbor, Michigan, ABD;

||||Massachusetts Genel Hastanesi, MGH Kalp Yetersizliği ve Kardiyak Transplantasyon Merkezi, Boston, Massachusetts, ABD;

¶¶Bicêtre Üniversite Hastanesi (APHP), Pnömoloji Bölümü, Paris-Sud Üniversitesi,

Laboratoire d'Excellence en Recherche sur le Médicament et Innovation Thérapeutique, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, Fransa;

##Kraliyet Brompton ve Harefield NHS Foundation Trust, Londra, İngiltere;

***Giessen Üniversitesi ve Marburg Akciğer Merkezi (UGMLC), Alman Akciğer Araştırmaları Merkezi üyesi (DZL), Max-Planck Enstitüsü, Kalp ve Akciğer Araştırmaları, Giessen/Bad Nauheim, Almanya

Özet– Pulmoner hipertansiyon (PH), sol kalp hastalıklarının (SoKH) semptomları, egzersiz kapasitesini, ve sonlanımı olumsuz yönde etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun (SoKH-PH) gerçek prevalansı tam olarak bilinmese de, bir grup hastada sol taraflı dolum basınçlarının pasif artışı ile açıklanamayacak belirgin PH ortaya çıkabilmektedir. “Orantısız” PH terimi net tanımlaması olmayan bir popülasyonu belirlemek için kullanılsa da, idealden uzaktır ve kafa karışıklığı yaratmaktadır. Bu nedenle biz SKH-PH teriminde ve tanımında bir değişiklik önermekteyiz. “Orantısız” PH terimini terk etmeyi ve diyastolik pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter tıkalı basıncı arasındaki basınç farkını temel alarak “izole postkapiller PH’u, “prekapiller unsuru olan postkapiller PH’dan ayırmayı önermekteyiz. Her ne kadar SKH-PH için geçerli bir tedavi halen mevcut olmasa da, bu yazıyla biz uygun tedavinin kavranmasını sağlamak için, bu durumdaki tamamlanmış ve randomize çalışmaları tartışmaktayız. Son olarak, tıbbi ihtiyaçları karşılanamamış bu alanı hedefleyen yeni ajanların güvenlik ve etkinliğini belirlemek üzere gelecekteki klinik çalışmalar için öneriler sunmaktayız. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D100–8) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Pulmonary hypertension (PH), a common complication of left heart diseases (LHD), negatively impacts symptoms, exercise capacity, and outcome. Although the true prevalence of PH-LHD is unknown, a subset of patients might present significant PH that cannot be explained by a passive increase in left-sided filling pressures. The term “out-of-proportion” PH has been used to identify that population without a clear definition, which has been found less than ideal and created confusion. We propose a change in terminology and a new definition of PH due to LHD. We suggest to abandon “out-of-proportion” PH and to distinguish “isolated post-capillary PH” from “post-capillary PH with a pre-capillary component” on the basis of the pressure difference between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary artery wedge pressure. Although there is no validated treatment for PH-LHD, we provide insights into management and discuss completed and randomized trials in this condition. Finally, we provide recommendations for future clinical trials to establish safety and efficacy of novel compounds to target this area of unmet medical need. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D100–8) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 12.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Jean-Luc Vachiéry. Department of Cardiology, Erasme University Hospital, 808 Route de Lennik, 1070 Brussels, Belgium. e-posta: jvachier@ulb.ac.be.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) sol kalp hastalığının (SoKH), yaygın bir komplikasyonudur, sıklıkla altta yatan durumun bir “belirtisi” olarak ortaya çıkar^[1,2] ve genellikle hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. SoKH-PH, korunmuş ya da düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan kalp yetersizliği (KY) hastalarında sıklıkla görülür.^[1-3] SoKH-PH varlığında, daha ciddi semptomlar, daha kötü egzersiz toleransı ile sonuçlanır ve sonlanım üzerine olumsuz etkide bulunur.^[1-3]

Kısaltmalar:

AH	Atım hacmi
Bpk-PH	Birleşik postkapiller ve prekapiller PH
çGS	Çözünbilir guanilat siklaz
DBF	Diastolik basınç farkı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
KD	Kardiyak debi
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KY	Kalp yetersizliği
NO	Nitrik oksit
ortPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PATB	Pulmoner arter tıkkama basıncı
PDE5	Fosfodiesteraz tip 5
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKTB	Pulmoner kapiller tıkkama basıncı
PVH	Pulmoner vasküler hastalık
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SaKK	Sağ kalp kateterizasyonu
SaV	Sağ ventrikül
SoKH	Sol kalp hastalığı
SoV	Sol ventrikül
TPG	Transpulmoner gradient
VO2	Oksijen tüketimi

temik hipertansiyon öyküsü olan^[4] ve sıklıkla hepsi olmasa da metabolik sendrom özelliklerini taşıyan hastalardır.^[5] Kalp yetersizliğinde SoKH-PH’nın gerçek prevalansı bilinmese de, en az aşağıdakilerden birine bağlıdır: 1) güncel veri toplum tabanlı KY popülasyonlarındaki epidemiyolojik çalışmalardan^[6-8] ya da üçüncü basamak KY referans merkezlerinden elde edilmektedir;^[3] 2) PH tanımı çeşitli kestirim değerleri olan ekokardiyografik ölçümlere dayanmaktadır;^[6-8] 3) popülasyonlar belirtiler, yaş, ve KY derecesi açısından heterojendir ve 4) tek merkezli bildiriler dışında pulmoner arteriyel basınç ve sol atriyal dolum basınç ölçümleri sağ (SaKK) ve/veya sol kalp kateterizasyonu ile değerlendirilmemiştir.^[3-5] Sonuç olarak, SoKH’de PH prevalansı çalışmalardaki hastaların %25 ile %100’ü arasında değişen aralıkta bildirilmektedir (Tablo 1). Bu yazı SoKH-PH için yeni hemodi-

namik tanımlamalar, adlandırma, ve tedavi yaklaşımı önerileri sağlamaktadır.

Tanımlamalar ve adlandırma

Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon için güncel hemodinamik tanımlama ortalama pulmoner arter basıncı (ortPAB) ≥ 25 mmHg, pulmoner arter tıkkama basıncı (PATB) >15 mmHg ve normal veya azalmış kardiyak debi (KD) bileşimini içermektedir.^[9] Transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) (ör: ortPAB ve PATB arasındaki fark) genellikle “pasif” PH’yi (TBG ≤ 12 mmHg) “reaktif” PH’den (TPG >12 mmHg) ayırt etmek için kullanılır. Ne var ki, bu tanımlama ve buna bağlı adlandırma yetersiz olduğundan, pulmoner dolaşımda belirgin değişiklikleri olan hasta grubunu tanımlamak için “orantısız” SoKH-PH adlandırması sıklıkla kullanılmıştır.

Sol kalp hastalığı bağlamında, “orantısız” PH için sade ve uygulanabilir bir tanımlama ya ihtiyaç duymamızın çeşitli nedenleri vardır.

Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyonun belirleyicilerini anlama. Sol kalp hastalığının kökeninden bağımsız olarak PH’a yol açan ilk olay, temel olarak sol ventrikül (SoV) diastolik fonksiyonu tarafından yönlendirilen dolum basınçlarının pasif geriye doğru iletimidir.^[10,11] PATB’da meydana gelen yükselme, sol atrial kompliance kaybı ile birlikte egzersizin tetiklediği mitral yetersizliğiyle artabilir.^[12] Kronik yüksek PATB tarafından dayatılan pulsatil yük de, PH gelişiminde rol oynayabilir.^[13]

Bazı hastalarda, venöz konjesyonun bu salt mekanik bileşenleri, pulmoner vazokonstriksiyon, kullanılabilir nitrik oksit (NO) azalması, endotelin salınımı artışı, natriüretik peptidle uyarılmış vazodilatasyona duyarsızlaşma ve vasküler yeniden şekillenme ile birleştirilerek üst üste bindirilmiş bir bileşeni tetikleyebilir.^[2,14] Bu evrede, ortPAB daha da yükselir ve bu yükselme, PATB yükselmesini orantısız biçimde aşıyormuş gibi görünür.^[10,11] Son olarak, bu değişiklikler, pulmoner vasküler hastalığa, artmış sağ ventrikül (SaV) ardyüküne ve SaV yetersizliğine yol açabilir (Şekil 1).

Tanım ve adlandırmadaki heterojenite. Mekanik olanı aktif bileşenden ayırmak için, pasif karşısında reaktif, sabit karşısında dönüşümsüz, cevapsız karşısında cevap veren ve orantısız karşısında orantılı gibi farklı adlandırmalar kullanılarak pek çok meşru

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde PH prevalansı (Seçilmiş çalışmalar)

Birinci yazar (ref)	n	Tip	PH tanımı	Popülasyon	EF	Ölçülebilir TYH (%)	PH prevalansı (%)	Düzeltilmiş PH prevalansı
Bursi ^{[8]*}	1,049	Ekokardiyografi	TTG+SaAB ≥ 35 mmHg	Epidemiyolojik		%91	%79	%72
Damy ^{[51]*}	1,380	Ekokardiyografi	TTG ≥ 35 mmHg	Hull KY kliniği	%26 korunmuş	%26	%25	%7
Lam ^{[7]y}	244	Ekokardiyografi	TTG+SaAB ≥ 35 mmHg	Olmsrted County KY kayıtları	Yalnızca EF $\geq$ %50	%83	%83	%69
Leung ^{[52]y}	455	Girişimsel	ortPAB >25 LVEF %15	Kateter laboratuvarı			%52	
Robbins ^{[5]y}	122	Girişimsel	ortPAB ≥ 25 PATB >15	PH referans merkezi	Karışık	UD	%23	%20

Kaynaklar için metne bakınız. *: Tüm gelenler kalp yetersizliği (KY) hastası; y: KY/pulmoner hipertansiyon (PH) için özelleşmiş merkezlerden hastalar. EF: Ejeksiyon fraksiyonu; ort PAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; PATB: Pulmoner arter tıtkama basıncı; SaAB: Sağ atriyum basıncı (vena cava inferiyordan hesaplanmıştır); TYV: Triküspit yetersizliği jet hızı; TTG: Transtriküspit gradiyent.

girişimde bulunulmuştur.^[1] Bu, özellikle “pasif” karşısında “reaktif” PH^[9] yerine artan şekilde “orantısız” PH terimi kullanılması nedeniyle, net olmayan tanımlamalara yol açmıştır. Her ne kadar PH’nun artmış PATB’a “orantısız” olarak geliştiği kabul edilse de, bu terim hiçbir zaman kesin bir hemodinamik kriter ile açıklanmamıştır.

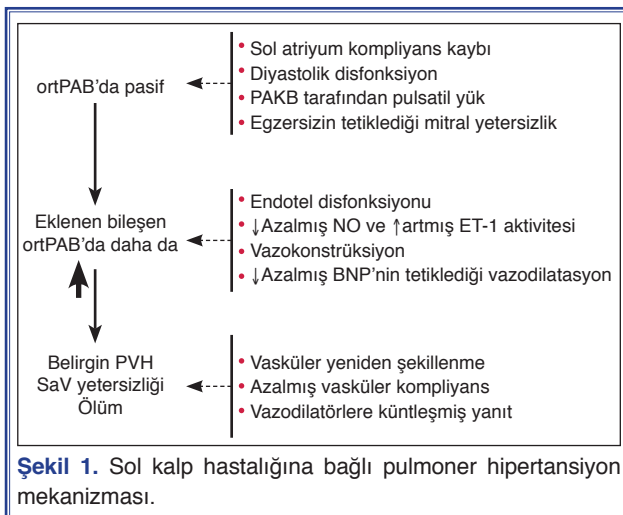
PAH/prekapiller PH ile ilgili kafa karışıklığına neden olan alanlar. “Orantısız” PH için açık bir tanımın olmayışı PAH ile ilgili kafa karışıklığına yol açmaktadır. Sonuç olarak, bu, hekimi SoKH-PH’dan muzdarip bazı hastaları kanıt olmamasına rağmen

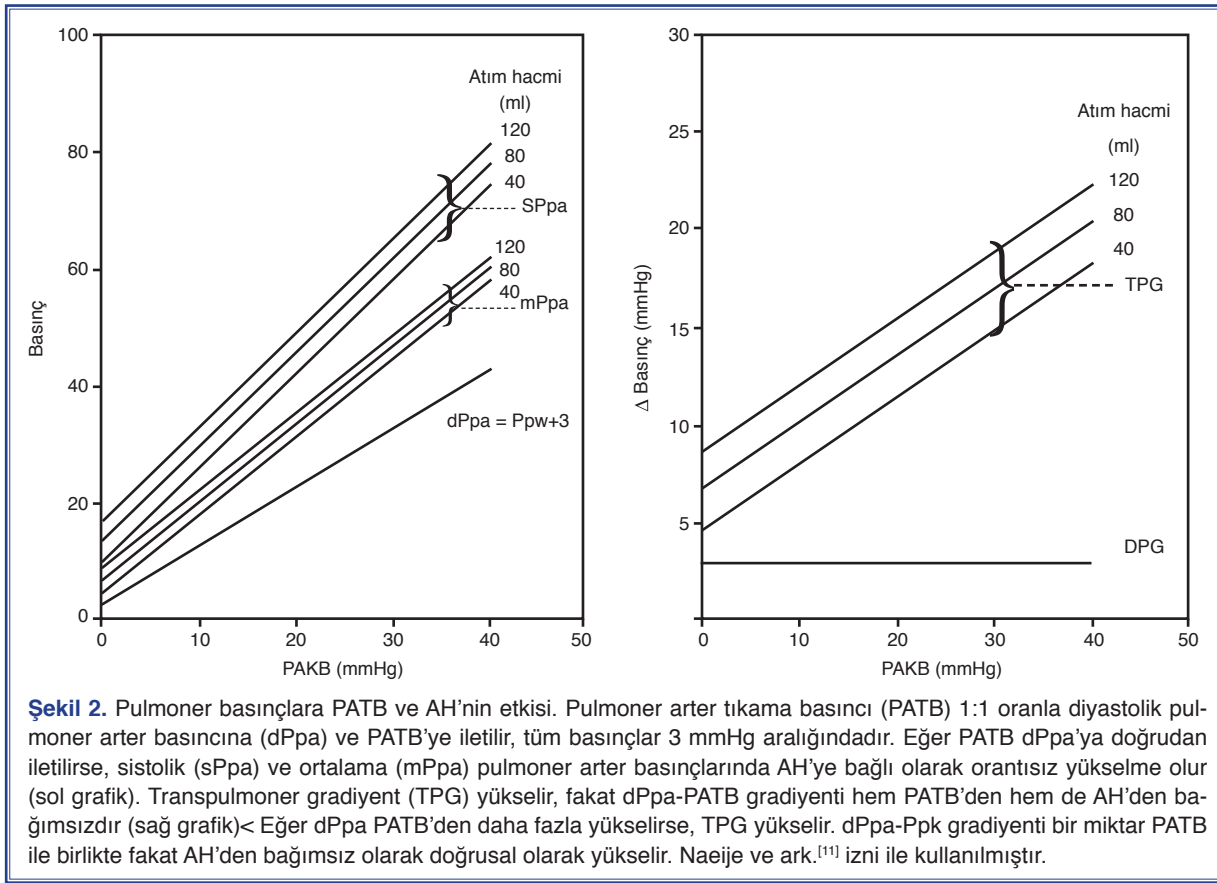
PAH için onaylanmış tedavilerle tedavi etmesi konusunda cesaretlendirmektedir.^[9] Tam tersine, karmaşık cerrahiler (transplantasyon, SoV destek cihazı, kapak cerrahisi) belirgin PH nedeniyle çok yüksek riskli olarak düşünülebilir. Son olarak, SoKH-PH’da, vazodilatörlerin kullanıldığı ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve/veya TBG’de değişiklik olması beklenen vazoreaktivite testi, açık kılavuz önerileri olmaksızın sıklıkla uygulanmaktadır. Sonuç olarak bu, PAH spesifik ilaç tedavilerinin uygunsuz şekilde kullanılmasına neden olabilir.

Farklı hemodinamik sunuşların tanımlanması.

Tanımı netleştirmenin en basit yolu, olası hemodinamik durumların basit tanımlarına güvenmektir ki bunlar: 1) yükselmiş PATB, fakat pulmoner dolaşımda belirgin değişiklik olmaması (ör: pulmoner vasküler hastalık veya vasküler yeniden şekillenme olmaması) (PVH); 2) PVH ile birlikte yükselmiş PATB; 3) PVH’nın devam etmesiyle birlikte önceden yüksek fakat şu anda normale gelmiş PATB. Son olan KEF-KY, atriyal fibrilasyon ve düzeltilmiş kapak hastalığı varlığında zorlu diürez yapılmış hastalarda görülebilir.

Anahtar olan, başlangıçtaki salt pasif bir fenomenin “pulmoner vasküler hastalık” veya “prekapiller yeniden şekillenme bileşeni”nin (ve olasılıkla aynı zamanda “postkapiller remodeling bileşeni”) en iyi nasıl tanımlanacağıdır. Başka bir deyişle, pulmoner dolaşımda, PATB”deki yükselme ile ilişkili olmayan ve





SaKK ile ölçülebilir değişikliği nasıl tanımlayacağımızdır. Bu değişkenlerin bazı anahtar özellikleri şunlardır: 1) pulmoner dolaşımdaki değişiklikleri yansıtmalı ve PVH'nın açık bir işareti olmalıdır; 2) PATB değişikliğine daha az bağımlı olmalıdır (veya mümkün olduğunca bağımsız); 3) kan akımındaki ve atım hacmindeki (AH) değişikliklerden çok az etkilenmeli ve 4) kompliyanstaki değişiklikleri yansıtmalıdır ve pulmoner arter distensibilitesini dikkate almalıdır.

Pulmoner vasküler rezistans, TBG ve diyastolik basınç farkı (DBF) (diyastolik PAB – ortPAB olarak tanımlanır) SaKK ile kolayca elde edilebilme avantajına sahiptir. Bunlar, SoKH-PH'nun prekapiller bileşenini tanımlamada tamamen uygun olmayabilirler. PVR klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır. PVR, bağımsız pay ve paydalarla (akımdaki değişiklikler pulmoner dolaşımdaki basıncı etkiler) bileşik bir değişken olma dezavantajını taşımaktadır. Bu nedenle, hem akım hem de dolum basınçlarındaki değişikliklere duyarlıdır ancak istirahatte pulmoner dolaşımdaki değişiklikleri yansıtmaz.^[11,15]

Sabit bir AH'de, PATB'daki yükselmenin etkisi,

sistolik PAB ve ortPAB'da, diyastolik PAB'a göre daha anlamlıdır (Şekil 2). Hatta bu etki, AH yükseldiğinde daha da belirgindir. Sonuç olarak TBG, akım, rezistans ve sol kalp dolum basınçları dahil ortPAB'ın tüm belirleyicilerinden etkilenir.^[11,15] Tersine, diyastolik PAB, sistolik pulmoner arter basıncı ve mPAB ile karşılaştırıldığında, damar distensibilitesine daha az duyarlı olmakla açıklanabilecek şekilde PATB'den daha az etkilenir.^[10,11] Bu, herhangi bir seviyedeki AH'de sistolik ve ortPAB arasındaki benzer ilişki ile karşılaştırıldığında diyastolik pulmoner arter basıncı/PATB eğrisinde daha az dik bir meyil oluşması ile örneklendirilebilir (Şekil 2). Basınç değişiklikleri varlığında, DBF, PVH'ı belirlemek için gerekli en iyi yaklaşım olarak görülmektedir.

Normal bireylerde, DBF 1 mmHg ile 3 mmHg aralığındadır, ve kardiyak hastalıklar (şantlar hariç) için değerlendirilen hastaların pek çoğunda DBF ≤ 5 mmHg olarak seyreder.^[11,16]

Retrospektif bir çalışmada, PVR ≥ 200 dynes.s.cm-5 olan 406 hasta, PVR < 200 dynes.s.cm-5 olan 406 hasta ile karşılaştırıldı. Hastalara; KY (n=367), kapak yeter-

Tablo 2. SoKH-PH için önerilen tanımlamalar ve sınıflama

Adlandırma	PATB	Diyastolik PAB-PATB
İzole postkapiller PH	>15 mmHg	<7 mmHg
Birleşik postkapiller ve prekapiller PH	>15 mmHg	≥7 mmHg

Hemodinamik ölçümler istirahatte kaydedilmiştir. SOKH: Sol kalp hastalığı; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

sizliği (n=177), kapak darlığı (n=244) ve olası konstriktif/restriktif fizyoloji (n=24) için değerlendirilmek üzere kateterizasyon yapıldı.^[16] PVR <200 olan hastalarda, PABd ve PATB benzerdir ve hastaların %94'ünde DBF ≤5 mmHg kalmıştır. PVR yükseldiğinde, hastaların yaklaşık yarısında DBF >5 mmHg olmuş, ancak PAB ≤40 mmHg olması hastaların %20'sinde DBF >5 mmHg yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu, kalp hastalıklarında PH geliştiğinde, vakaların yarısında DBF >5 mmHg yükseldiğini ve PABd'deki bu yükselmenin bir şekilde PATB'deki değişikliklerle ilişkili olmadığını desteklemektedir. Dolayısıyla DBF, pulmoner dolaşımdaki değişikliklerin olası bir belirteci olarak görülebilir.

DBF'nin sonlanımı öngörmedeki etkisi, PH değerlendirmesi için tek bir merkeze yönlendirilen hastalardan oluşan büyük bir kohortta yakın zamanda değerlendirilmiştir.^[17] Bu, retrospektif çalışmada, 3107 hasta, mevcut “pasif” ve “reaktif” PH tanımlarına göre, ki son zamanlarda “orantısız” PH olarak adlandırılmaktadır, iki gruba ayrıldı. Sol kalp hastalığına bağlı PH, tüm PH vakalarının %35'inden oluşturmaktadır. SoKH-PH hastalarının yarısından fazlası (%55) “pasif” ve %45'i “reaktif” PH sergilemiştir. ROC (receiver-operating characteristic) analizi ile, DBF ≥7 mmHg olması, sonlanımın bağımsız bir öngördürücüsü olarak tanımlanmıştır. Yazarlar, SoKH-PH olan hastaların %16'sında saptanan “orantısız PH”u, TBG <12 mmHg ve DBF >7 mmHg olarak tanımlamıştır. Transpulmoner basınç gradiyenti >12 mmHg ve DBF ≥7 mmHg olan hastalar, DBF <7 mmHg olan hastalara göre daha kötü sağkalım (78 ay) göstermişlerdir (p=0.010). Yükselmiş TPG ve DBF olan hastalarda sağkalım, PAH (sınıf I) hastalar için bildirilmiş olan hastalarla benzerdir. Ek olarak, akciğer biyopsisi yapılmış küçük bir grupta, yüksek bir DBF, daha ileri pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, bu çalışma retrospektif yapısı, negatif DBF sergileyen hasta popülasyonundaki yanlışlık ve TBG <12 mmHg fakat DBF ≥7 mmHg olan hasta-

ların sayısının bilinmemesi nedeniyle önemli kısıtlılıklar içermektedir.

Öneriler. “Orantısız” PH terimi, postkapiller hemodinamik durumu olan hastalarda, klinik olarak değerlendirilemeyen reaktivite, yeniden şekillenme veya pulmoner dolaşımdaki değişikliklere etkisi olmaksızın, bazı SoKH-PH vakalarındaki prekapiller bileşenin varlığını tanımlamanın öneminin farkında olarak, terk edilmelidir.

Biz, DBF seviyesindeki değişikliğe göre 2 tip SoKH-PH önermekteyiz: “izole postkapiller PH” (PATB >15 mmHg ve DBF <7 mmHg) ve “birleşik postkapiller PH ve prekapiller PH” (PATB >15 mmHg ve DBF ≥7 mmHg). Eşik değerler ve tanımlamalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kanıtlardaki boşluklar. Güçlü bir patofizyolojik mantık temeline dayanmasına rağmen TBG ve DBF'nin ilgili değerleri sonlanımı öngördürme de dahil olmak üzere, daha ileri araştırılmalıdır. Çok merkezli veri toplanması ve analizi, kabul edilebilir bir süre içerisinde konunun aydınlatılmasına yardımcı olabilir. International Society for Heart ve Lung Transplantation (Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Uluslararası Cemiyeti) ortak girişimi yaygın bir adlandırma sistemi oluşturulmasına ve bunun kalp transplantasyonu ve SoV destek cihazı özgün bağlamında geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. İleri KY olan hastaları, PH'larında daha fazla prekapiller bileşen sergileme riski olduğundan, ilgi alanı içindedirler.

SoKH-PH'da vazoreaktiviteyi test etmenin standardizasyonu ve uygunluğu yeni adlandırma sistemi bağlamında ele alınabilir ve öncesinde tanımlanan önerilere dahil edilebilir. Önceki yorumlarla aynı çizgide olacak şekilde, bu başlık, kalp transplantasyonu ve mekanik dolaşım desteği bağlamında kritik önem taşımaktadır. Kardiyolojinin diğer alanları (ör: kalp kapak hastalıkları, KY yönetimi) ile olan ilgisi bilinmemektedir.

Sıvı yüklemenin ve egzersizin SoKH'na bağlı PH'nun ortaya çıkarılmasındaki önemi standardizasyon ve onaylanma gerektirir. Son gelişmeler, bu araçların PH ayırıcı tanısında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir, bu farklı bir yerde tartışılmıştır ve bu makalenin kapsamı dışındadır.

Sağ ventrikül yetersizliğinin SoKH-PH bağlamındaki önemi daha iyi araştırılmalıdır. Biz, SoKH-PH'da SaV üzerine çok az etkisi olan izole postkapiller PH'dan, SaV yetersizliğinin sonlanımın anahtar belirleyicisi olduğu ilerlemiş hastalığa kadar ilerleyen bir klinik fenotipler yelpazesi olduğuna inanmaktayız.

Tedavi yaklaşımları

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'de birincil tedavi hedefi, PH'yi tedavi etmeden önce altta yatan durumun genel yönetimini iyileştirmektir. Bu kalp kapak hastalığının tedavisini ve sistolik fonksiyonları azalmış KY için agresif tedaviyi içermektedir.^[18] Bazı hastalar aynı zamanda nitrat ve hidralazin gibi, bu yöntemi destekleyen kanıtlar kısıtlı olsa da, PAH özgün olmayan vazodilatörlere cevap verebilir.^[18] Ciddi KY'de, volüm durumunu optimize etmek kritik önem taşır ve girişimsel monitorizasyon gerektirir.^[19] Ek olarak, bir SoV destek cihazı implantasyonu, implantasyon sonrası SaV yetersizliği riskini arttırmaksızın SoV boşaltılması ile pulmoner basıncı düşürdüğü gösterilmiştir.^[20,21] Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kontrol altına alınmalıdır.^[18] Pulmoner hipertansiyona neden olabilecek eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu ve pulmoner emboli gibi bozukluklar tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Aksine, KEF-KY tedavisi için kanıta dayalı güçlü bir tedavi önerisi bulunmamaktadır.^[18]

PAH tedavilerinin SoKH-PH'da olası kullanımı sağlam bir patobiyolojik gerekçeye dayanır. Kalp yetersizliği hastalarında, artmış endotelin 1 aktivitesi^[22,23] ve bozulmuş NO bağımlı vazodilatasyon^[24] ile desteklenen endotel disfonksiyonu PH nedenidir; bu nedenle de tedavi için bir hedef olarak öne sürülmektedir.^[14] Ek olarak, SoKH-PH'da doğrudan SoV etkisi daha önemli olabilir. Örnek olarak, endotelin 1'in miyokarda, reseptör antagonistleri ile etkisi bloke edilebilen, pozitif inotropik ve lusitropik etkisi bulunmaktadır. Aksine, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibisyonu SoV yeniden şekillenmesini azaltır ve vasküler, renal ve nöroendokrin fonksiyonları iyileştirir.^[25-27]

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da PAH tedavilerinin

kullanımına ilişkin gerekçeler prostanoidlerin, endotelin reseptör antagonistlerinin ve PDE5 inhibitörlerinin kullanıldığı akut veya kısa dönem çalışmalarla desteklenmektedir. Bu çalışmaların çoğu sürekli olarak hemodinamik durumda, egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda iyileşme bildirmektedir.^[28] Ancak, yöntem (küçük örneklem büyüklüğü, tek merkezli olma, net olmayan ya da olmayan randomizasyon süreci) hastalığın klinik yönetiminde bu ilaçların kullanılmasını destekleyen yeterli kanıtı sağlamamaktadır.

Prostanoidler ve endotelin 1 antagonistleri ile yapılmış klinik çalışmalar. Pek çok randomize kontrollü çalışma (RKÇ) (Tablo 3), PAH için onaylı tedavilerle (bosentan,^[29,30] epoprostenol^[31]) veya PH gelişimindeki yolaklar üzerinde etkili ilaçlar (darusentan^[32,33]) ile yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle şunları içermektedir: 1) hemen hemen tüm çalışmalar hayal kırıklığına neden olan sonuçlara yol açan sistolik disfonksiyonu olan KY'de yapılmıştır; 2) tedaviye başlamadan önce çok az hastada volüm durumu optimizasyonu yapılmıştır ki bu da ilacın indüklediği yan etkilere yol açmıştır; 3) kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır; ve 4) Çalışmaların hiçbirinde, bazılarının hemodinamik durumları raporlanmış olsa da, hastalar PH varlığına göre sınıflandırılmamıştır.^[31,33] Kalp yetersizliğindeki bu çalışmaların hepsinin sonucu negatiftir (Tablo 3). İki RKÇ (epoprostenol^[31] ve yüksek doz bosentan^[29]) tedavi grubunda gözlenen yüksek mortalite hızı^[31] ve artmış yan etkiler^[29] nedeniyle zamanından önce sonlandırılmıştır.

İki RKÇ sistolik disfonksiyonu olan hastalarda bosentanın güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir.^[29,30] REACH 1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure-Kronik kalp yetersizliğinde endotelin antagonizması üzerine çalışma) çalışması^[29] çalışmada kullanılan yüksek doz bosentan (500 mg bid) bağlı olabilecek karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik sıklığının artması üzerine erken sonlandırılmıştır. İkinci çalışma ölüm ve hastaneye yatışta yarar göstermede başarısız olmuştur.^[30]

İki RKÇ, sistolik disfonksiyonun olduğu KY'de darusentanın girişimsel hemodinamik durumda^[33] ve sonlanımda^[32] etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Çalışma ilacı pulmoner kapiller tıkama basıncını (PKKB) arttırmaksızın KD'yi artırıyor görünse de,^[33] klinik olayları azaltma ve manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen SoV fonksiyon indeksle-

Tablo 3. Kalp yetersizliğinde prostanoid ve endotelin reseptör antagonistleri kullanılarak yapılmış tamamlanmış RKÇ'ler

İlaç/yazar yıl	Çalışma kısaltmaları (ref)	Hastalar	Dizayn	Birincil son nokta	Sonuçlar
Epoprostenol Califf 1996	FIRST (31)	n=471 Ciddi KY	1:1 randomizasyon Olay güdümlü Ortalama doz 4 ng/kg/min	Sağkalım	Erken sonlanım (tedavi grubunda azalmış sağkalım trendi)
Bosentan Packer	REACH-1 (29)	n=174 Ciddi KY	2:1 randomizasyon 26-hafta süre 500 mg bid	Klinik durumda değişiklikler	Erken sonlanım (tedavi grubunda ilacın tetiklediği sıvı retansiyonu)
Kalra 2002	ENABLE (30)	n=1613 Ciddi KY	1:1 randomizasyon 18-ay süre 125 mg bid	Mortalite+ hastane yatışı	Etki yok
Darusentan Lüscher 2002	HEAT (33)	n=179 NYHA III	3:1 randomizasyon 3-hafta süre 30, 100,300 mg dozlarda	Hemodinamik (PATB/KD'de değişiklikler)	KD'de yükselme PATB'de değişiklik yok
Anand 2004	EARTH (32)	n=642 NYH II-III	5:1 randomizasyon 6-ay süre 10, 25, 50,100, 300 mg dozlarda	MRG ile SoV değişiklikleri + klinik olaylar	Etki yok

Kaynaklar için metne bakınız. KB: Kardiyak debi; KY: Kalp yetersizliği; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; SoV: Sol ventrikül; PATB: Pulmoner arter tıkama basıncı; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma.

rini iyileştirme birincil sonlanım noktasına ulaşmada başarısız olmuştur.^[32]

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile yapılmış çalışmalar. Kalp yetersizliği tedavi rejimlerinin bir parçası olarak kullanımlarından önce, PDE5 inhibitörleri cesaret verici güvenlik profili ile erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktaydı.^[34] Akut olarak, 25-50 mg sildenafil ile transplant öncesi durumda PVR'de azalma,^[35-37] istirahat^[34,38] ve egzersizde^[38] hemodinamik değişkenlerde iyileşme ve zirve oksijen tüketiminde (VO₂) iyileşme gösterilmiştir.^[34,38-40] Sildenafil'in vazodilatör kapasitesi, prostaglandin E₁'e üstün görünmektedir. Vaka kontrollü prospektif bir çalışmada, PVR >200 dynes.s.cm⁻⁵ olan tek doz 40 mg sildenafil almış 22 hasta, 24 seçilmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır.^[41] Sildenafil'in akut uygulanması prostaglandin E₁ ile karşılaştırıldığında, PVR ve kompliyansa çok daha büyük iyileşme ile ilişkilidir. Aynı zamanda sil-

denafilin kronik uygulanmasının da transplantasyon öncesi pulmoner hemodinamik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir.^[37]

Düşük SoVEF olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 25-75 mg tid dozunda 12 hafta sonrasında, sildenafil'in hemodinamik durumu ve egzersiz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir.^[38] ortPAB değişmezken, PVR'de %20 azalma, çoğu zaman KD'de iyileşme ile açıklanmıştır. Egzersiz toleransındaki benzer iyileşmeler, 50 mg tid sildenafil ile 6 aya kadar devam etmektedir.^[42]

Bu sonuçlar ümit verici olsa da, bu RKÇ'lerin sonuçları dikkatle ele alınmalıdır, çünkü çalışmalar tek merkezlidir ve PAH tedavisinde onaylanandan daha yüksek olan geniş doz aralığı (25 mg'dan 75 mg'a kadar tid) kullanılmıştır.

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da sildenafil (NCT01616381)^[43] ve tadalafil (NCT01910389) ile

yapılan iki çok merkezli çalışma şu anda devam etmektedir (Tablo 4). Bu çalışmalara sistolik KY'ye bağlı PH olan iyi tanımlanmış bir popülasyonu dahil edilmesi planlansa da, PH'nun kanıtı olarak SaKK'nın yapılmamış olması belirgin bir sınırlılık oluşturabilir.

Guanilat siklaz uyarıcıları. Riosiguat, yeni bir çözünebilir guanilat siklaz (çGS) uyarıcısıdır; çGS'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir ve çGS'yi NO'dan bağımsız olarak uyarır.^[44] Vazodilatör etkileri antifibrotik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri ile ilişkili olabilir.^[44] Riosiguatın PAH'da^[45] ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda^[46] 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı yakın zamanda gösterilmiştir.

Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada,^[47] sistolik KY'ye bağlı PH olan 201 hasta 16 hafta boyunca 3 farklı doz (0,5, 1 ve 2 mg tid) riosiguatı plasebo ile karşılaştırmak için 4 kola ayrılmıştır. Tüm riosiguat dozları plaseboyla karşılaştırıldığında, birincil sonlanım noktasında (16 hafta sonra ortPAB'da değişiklik) bir fark saptanmamıştır.

Diyastolik disfonksiyon ile ilişkili PH olan hastalarda riosiguatın etkisini test etmek için yapılan bir

kavram kanıtı çalışması (NCT01172756) yeni tamamlanmıştır, ancak sonuçları henüz ulaşılabilir değildir (Tablo 4).

Korunmuş EF'li KY. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) PH'nun yaygın bir nedenidir^[1,2,7,9] ve daha kötü sonlanım ile ilişkilidir.^[7] Sistolik KY'nin aksine, KEF-KY hastalarının vazodilatörlere maruziyeti, sistolik kan basıncında daha fazla azalma, KD'de orta düzeyde bir yükselme ve AH'de düşmeye daha fazla yatkınlık ile ilişkilidir.^[48] Bundan dolayı, 2 KY fenotipinde temel farklılıklar mevcuttur ve bu durumlarda daha fazla patofizyolojik hedefli tedavileri gerektirdiğini düşündürmektedir. Buna bağlı olarak, diğer KY biçimleri ile karşılaştırıldığında KEF-KY'de PAH özgün tedavilerin farklı etkilerinin olması beklenmektedir.

Pulmoner hipertansiyon ile birlikte ya da birlikte olmayan KEF-KY bağlamında, PAH tedavilerinin kullanımına ilişkin veri kısıtlıdır.

Sildenafilin egzersiz kapasitesi ve klinik durum üzerindeki etkileri yakın zamanda yayınlanmış bir faz II çalışmada araştırılmıştır.^[49] Korunmuş ejeksiyon

Tablo 4. SoKH-PH'da güncel faz II/III plasebo kontrollü randomize çalışmalar

İlaç	n	Başlama	Bitiş	Süre	Birincil son nokta	İkincil son noktalar
Çalışma (ref)						
Çalışma numarası						
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği						
Riociguat LEPHT (47) (BAY63-2521)	201	Yayımlandı (50)		16 hafta	Ortalama PAB	TO, FK, PVR, NT-pro BNP
Tadalafil PITCH-HF (NCT01910389)	2102			54 aya kadar	KV ölüm ya da ilk hastane yatışına dek geçen süre	Biyobelirteçler, egzersiz kapasitesi, HK
Sildenafil Sil-HF (43) (NCT01616381)	210	9/2012	6/2014	24 hafta	Hasta genel değerlendirmesi ve 6DYT	HK, Kansas City Anketi, TO
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği						
Riociguat DILATE (BAY63-2521)	48	Hasta alımı tamamlandı		16 hafta	ortPAB	TO, FK, PVR, NT-pro BNP

ClinicalTrials.gov adresinden elde edilebilir; 27 Temmuz 2013'de ulaşılmıştır.

FK: Farmakokinetik; HK: Hayat kalitesi; KV: Kardiyovasküler; NT-proBNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; TO: Ters olay; 6DYT: 6 dakika yürüme testi; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

fraksiyonlu KY olan toplam 216 hasta, 12 hafta boyunca 20 mg tid ve sonraki 12 hafta boyunca 60 mg tid oral sildenafil (n=113) veya plasebo (n=103) almak üzere randomize edilmiştir. Azalmış EF'ye bağlı KY ile yapılan önceki çalışmalar ile aynı çizgide olacak şekilde, PH için bir sınıflama yapılmamıştır. 24 haftalık tedavi sonrasında, zirve VO₂'de değişiklik olarak tanımlanan birincil sonlanım noktası açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ek olarak, sonlanım ölçütlerini içeren diğer ilişkili ikincil sonlanım noktalarında da farklılık tespit edilmedi.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu-KY'nin indüklediği PH hastalarında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 50 mg tid sildenafil 6 ay sonunda egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu düzeltmiş ve yararlı etkileri 1 yıla kadar devam etmiştir.^[50]

Öneriler. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, PKKB >15 mmHg olan hastalarda, artmış PKKB ve pulmoner ödem riski nedeniyle vazoreaktivite testi seçici pulmoner vazodilatörler (ör: i.v. prostasiklin) ile yapılmamalıdır. Vazoreaktivite testinin rolünün, daha ileri çalışmalarla araştırılması gerekliliği devam etmektedir.

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, hastaları PH için özel olarak sınıflayan ve/veya bu özel durumu hedefleyen çalışmaların bulunmayışına bağlı olarak PAH özgün tedavilerin kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'da RKÇ'ler. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'yi tedavi etmek üzere yapılan çalışmaların tarihi, klinik etkinlikte çok az kanıt sağlamıştır. Ek olarak, ulaşılabilen kanıtların çoğu (PAH için etkili olan bir çok ilacın başarısız olduğu) sadece KY de geçerlidir ve SoKH-PH olan hasta alt grubuna (verilerin kısıtlı olduğu) özel olarak odaklanılmamıştır. Bu alanın niçin durgun olduğunu pek çok neden açıklayabilir. İlk olarak, KY popülasyonu PAH popülasyonuna göre daha heterojendir ve daha fazla erkek cinsiyet, daha fazla ileri yaş hastalar ve karmaşık bir polifarmasi ile sonuçlanan geniş bir tedavi arka planı mevcuttur. İkinci olarak, hedef popülasyon uygun şekilde tanımlanmamıştır. Eğer SoKH-PH tanımını karşılayan tüm hastalar bir çalışmaya dahil edilebilse, izole postkapiller PH ve prekapiller bileşen ile birlikte, postkapiller PH olan hastaların karıştırılması ile heterojenite daha da artardı. Bu popülasyon, gelecekteki çalışmalar için ilgi altındaki popülasyon

olarak düşünülmektedir. Son olarak, SoKH-PH'da herhangi bir girişimi değerlendirmede en uygun son nokta sorusu, kritiktir. Kavram kanıtı çalışmalarında ölçülebilir klinik, egzersiz kapasitesi ve/veya yalnızca hemodinamik iyileşme üzerinde etkinlik işareti kanıtı ile birlikte öncelikle güvenliğin değerlendirilmesi, kabul edilebilir ve gereklidir. Bu, daha geniş ve daha güçlü son noktaları olan olaya dayalı RKÇ'lerin onay almasını tetikleyebilir.

Randomize kontrolü çalışmalar için öneriler.

Popülasyon. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH hastaları ayrı ayrı çalışılmalıdır. Düzeltilmemiş kalp kapak hastalığı olan hatsalar çalışma dışı bırakılmalıdır. Düzeltilmiş kalp kapak hastalığı olan hastalar da çalışılabilir.

Hastalar randomizasyon öncesi KY için optimal tedaviyi alıyor olmalıdır ve sıvı dengesi sağlanmış olmalıdır.

Birleşik postkapiller ve prekapiller PH nu olan hastalar hedef popülasyonu yansıtmalıdır. Ekokardiyografi ile öncesinde değerlendirme yapılması düşünülebilir de çalışmaya dahil olmada SaKK temel alınmalıdır.

Son nokta. Plasebo kolu da dahil olmak üzere, bir kavram kanıtı çalışması, öncelikle güvenilirliğin değerlendirilmesi ve bir etkinlik işareti yakalamak (tercihen hemodinamik ve/veya egzersiz kapasitesi değerlendirmesi) üzerine kurulmalıdır. Daha sonrasında, DBF'de ve/veya VO₂'de bir değişiklik veya solunum verimliliği ve/veya 6 dakika yürüme mesafesinde artma değerlendirilmelidir.

Kavram kanıtı çalışmalarında ve faz III çalışmalarda bu yaklaşım zor olsa da, popülasyon ideal olarak benzer olmalıdır (ör: optimize edilmiş ve sabit bir tedavi rejimindeki aynı klinik durumdaki hastalarda yapılan, girişimsel hemodinamik durum ile tanımlanmış).

Daha sonra bir sonlanım çalışması düzenlenmeli ve bir birleşik sonlanım noktası düşünülmelidir (kardiyovasküler mortalite, kötüleşen KY nedeniyle hastane yatışı ve/veya PH birleşimi).

Zorluklar. Bu çalışmalarda dahil edilme için girişimsel yaklaşımın kullanılması güçtür, çünkü pek çok KY hastası PH için özelleşmiş merkezlerde değerlendirilmemektedir. Bu girişimden en çok faydayı göre-

cek hastaların uygun şekilde tanımlanmasında kritik önem taşımaktadır.

Ek olarak, girişimsel hemodinamik değerlendirme, EF'den bağımsız olarak, KY'nin standart bakımının bir parçası değildir ve SaKK özellikle cesaretlendirilmemektedir.^[18,19]

Çalışmalara dahil edilme, PDE5 inhibitörlerinin artan endikasyon dışı kullanımı ile, PH ve KY merkezleri arasında işbirliği yapılmasındaki güçlükler nedeniyle ve hastaların olası ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle çalışma dışı bırakılmaları sebebiyle güçleşmektedir.

Sol kalp hastalığında PH'nın tedavisi, kanıta dayalı tedavi önerilerinin yokluğu nedeniyle, karşılanamayan bir medikal ihtiyaçtır. Bizler, adlandırmada gözden geçirilmiş tanımlamaların klinisyenlere, bu özel ilgi gerektiren ve büyüyen bu hasta popülasyonunu daha iyi tanımda yardımcı olacağına inanıyoruz. Halen geçici olsa da, önerilen tanımlama, klinik kayıt çalışmalarının yapılması ile geçerlilik kazanacaktır. Günümüzde SoKH'ye bağlı PH için kabul edilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Yine de, araştırmacılara, yakın gelecekte PH alanında gelişmelere neden olabilecek klinik çalışmalara yönelmek için yardımcı olabilecek fikirler önermekteyiz.

Dr. Vachiéry, Actelion Pharmaceuticals, Bayer-Schering, Eli Lilly, Merck ve GlaxoSmithKline'in danışmanı olup, Bayer Schering ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ücreti, Actelion'dan araştırma destek fonu almıştır. Dr. Barberà, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer'den hizmet bedeli ve danışmanlık ücreti, kurumu da Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer'dan araştırma fonları almıştır. Dr. Champion, Bayer, Gilead ve Pfizer'e danışmanlık hizmeti vermiş, Aires Pharmaceuticals'dan araştırma fonu almıştır. Dr. Coghlan, Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer, GenenTech ve United Therapeutics'den danışmanlık, konferans ücretleri ve huzur hakkı, Actelion'dan donanım desteği almıştır. Dr. Cottin, Actelion, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan konuşmaları, danışmanlık kurulları, toplantılar ve klinik çalışmaları için ücret almış, United Therapeutics, Novartis ve Pfizer'dan araştırma destek fonları temin etmiştir. Dr. De Marco Actelion ve Gilead'den hizmet bedelleri ve danışmanlık ücretleri, United Therapeutics, Novartis ve Pfizer'den araştırma destek fonları sağlamıştır. Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmith-

Kline ve Novartis danışma kurullarında çalışmış, Eli Lilly and Company, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline konuşmacı ücretleri almış, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'den kurumsal destek fonu temin etmiştir. Dr. Ghio, Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Gibbs, Gilead, Novartis ve Actelion'dan danışmanlık ücreti almış, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics danışma kurullarında görev üstlenmiş ve United Therapeutics'den araştırma destek fonu temin etmiştir. Dr. Martinez, Amgen, Boehringer Ingelheim, Carden Jennings, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Ikaria, Janssens, MedImmune, Merck, Nycomed/Takeda, Pfizer ve Vertex'in danışma, Centocor, Forest, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssens, Nycomed/Takeda ve Stromedix'in yürütme, veri ve güvenliğini izlem kurulları ve Amerikan Araştırma Enstitüsü (American Institute for Research). Axon, Grey Healthcare, and Sudler and Hennessey'in organize ettiği telekonferanslarda görev almıştır. Ayrıca, Bayer, Forest, GlaxoSmithKline, Nycomed/Takeda CME programları for CME Incite, Hasta Bakımını İyileştirme Vakfı (Foundation for Improving Patient Care) Inova Health System, MedScape/WebMD, Ulusal Kolejer ve İş verenler Birliği (National Association of Colleges and Employers), Tıp Eğitimi, Meslektaş Görüşü, Bilgi Edinim Projeleri Ulusal Konferansı (National Conference on Medical Education, Peer Voice, Projects in Knowledge), St. John's Hastanesi, St. Mary's Hastanesi, Illinois Üniversitesi/Chicago, Texas Güneybatı Üniversitesi, UpToDate ve Wayne Eyalet Üniversitesinden yaptığı konuşmalar için ücret ve Informa'dan telif hakkı almıştır. Dr. Simonneau'nun Eli Lilly, Actelion, Bayer, Novartis, Pfizer ve GlaxoSmithKline ile bağlantıları vardır. Dr. Wells, Actelion'dan danışmanlık hizmetleri ve verdiği konferanslar için ücret almıştır. Dr. Seeger, Bayer Pharma AG'nin danışmanı olup Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmaları için ücret almıştır. Diğer yazarların hepsi bu makalenin içeriğiyle ilgili açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adultda summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2012;31:913–33.

2. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975–90.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. 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;37:183–8.
4. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–65.
5. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–6.
6. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663–70.
7. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119–26.
8. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;17:222–31.
9. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
10. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971;59:82–94.
11. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–23.
12. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122:33–41.
13. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289–97.
14. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718–23.
15. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8.
16. Rapp AH, Lange RA, MD, Cigarroa JE, Keeley CK, Hillis DL. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:823–4.
17. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758–66.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 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;33:1787–847.
19. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T, ESCAPE Investigators. 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;157:1026–34.
20. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, et al. 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;86:832–40, discussion 832–40.
21. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:195–200.
22. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:2922–7.
23. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;101:2945–52.
24. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418–24.
25. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845–51.
26. Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2009;119:408–16.
27. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009;122:216–38.
28. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;8:447–59.

29. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12–20.
30. Kalra P, Moons JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Intl J Cardiol* 2002;85:195–7.
31. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44–54.
32. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al., EARTH investigators. Longterm effects of darusentan on left-ventricular remodeling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:347–54.
33. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al., Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002;106:2666–72.
34. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebocontrolled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002;106:1097–103.
35. Gomez-Sanchez MA, de la Calzada CS, Subias PE, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2004;6:615–7.
36. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677–80.
37. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2007;9:674–7.
38. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–62.
39. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115:59–66.
40. Guazzi M, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339–48.
41. Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, et al. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:595–600.
42. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136–44.
43. Cooper TJ, Guazzi M, Al-Mohammad A, et al. Sildenafil in Heart failure (SilHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *Eur J Heart Fail* 2013;15:119–22.
44. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011;123:2263–73.
45. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al., PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
46. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al., CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
47. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al., on behalf of the Left ventricular systolic dysfunction associated with Pulmonary Hypertension riociguat Trial (LEPHT) study group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension due to systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebocontrolled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;128:502–11.
48. Schwartzberg S, Redfield MA, From AA, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442–51.
49. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
50. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164–74.
51. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:2280–90.
52. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010;106:284–6.

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği; klinik çalışmalar; pulmoner hipertansiyon; pulmoner vasküler hastalık.

Key words: Heart failure; clinical trials; pulmonary hypertension; pulmonary vascular disease.

Pulmoner hipertansiyonda tedavi hedefleri

Treatment goals of pulmonary hypertension

**Dr. Vallerie V. McLaughlin,* Dr. Sean Patrick Gaine,† Dr. Luke S. Howard,‡ Dr. Hanno H. Leuchte,§
Dr. Michael A. Mathier,|| Dr. Sanjay Mehta,¶ Dr. Massimiliano Palazzini,#
Dr. Myung H. Park,** Dr. Victor F. Tapson,†† Dr. Olivier Sitbon††**

*Michigan Sağlık Sistemi Üniversitesi, Kardiyovasküler Tıp Bölümü, Ann Arbor, Michigan, ABD;

†Mater Misericordiae Üniversitesi Hastanesi, Pulmonoloji Bölümü, Dublin, İrlanda;

‡Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Hammersmith Hastanesi, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi, Londra, İngiltere;

§Ludwig-Maximilians-Universitesi, Klinikum Grosshadern, Pulmoner Hastalık Bölümü, Münih, Almanya;

||Pittsburgh Tıp Merkezi Üniversitesi, Pulmoner Hipertansiyon Programı, Kalp ve Vasküler Enstitüsü, Pittsburgh, Pennsylvania, ABD;

¶Londra Sağlık Bilimleri Merkezi-Victoria Hastanesi, Western Üniversitesi, Respiroloji Bölümü, Londra, Ontario, Kanada;

#Bolonya Üniversitesi Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Uzmanlık Tıbbı, Bolonya, İtalya;

**Maryland Tıp Okulu Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Baltimore, Maryland, ABD;

††Duke Üniversitesi Tıp Merkezi, Durham, Kuzey Carolina, ABD;

††Paris-Sud Üniversitesi, AP-HP, CHU de Bicêtre, INSERM U999, Le Kremlin-Bicêtre, Fransa

Özet– Pulmoner hipertansiyon alanındaki önemli gelişmelerden sonra, en önemli görevlerden biri uzun dönem sonuçlarla ilişkili klinik tedavi hedeflerini belirleme gereksinimidir. Modifiye New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf I veya II, 380 metreden fazla 6 dakika yürüme mesafesine ulaşma, ekokardiyografide sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun normalleşmesi, B-tip natriüretik peptit düzeyinin azalması ya da normalleşmesi ve sağ atriyal basıncının 8 mmHg'den düşük ve kardiyak indeksin 2,5 L/dk/m²'den büyük olması güncel hedeflerdir. Bununla birlikte, egzersiz kapasitesi ve sağ kalp fonksiyonu gibi uzun dönem sonuçlarla daha fazla ilişkili olan parametreleri hedefleyen daha güçlü ve net sınırlarla çizen “eşiğin” daha yüksek tutulması gerektiği açık hale gelmektedir; Özellikle, manyetik rezonans görüntüleme ve BNP/N-terminal pro B tip natriüretik peptit gibi doğru ve noninvaziv olarak sağ ventrikül fonksiyonunu belirleyen testler, temel belirleyiciler ve tedavi hedefleri olarak hizmet etmek için umut verici göstergeler olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, sonuçlar üzerine odaklı çalışmalar tek başına hiçbir testin güvenilir bir şekilde uzun vadeli prognostik belirteç olarak kullanılamayacağını ve birleşik tedavi hedeflerinin uzun dönem sonuçlarının daha iyi öngördüreceğini gösterdi. Yeni düzenlenen tedavi hedeflerinin şunlar olduğu ileri sürülmüştür: Modifiye New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf I veya II, ≥380 ve 440 m arasındaki 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyopulmoner egzersiz testi-15 ml/d/kg'dan fazla tepe oksijen tüketim ölçümü ve 45 l/dak'dan az karbondioksit için solunum eşdeğeri, normale yakın BNP değeri, ile normal/normale yakın sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografi ve/veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve 8 mmHg'den az sağ atriyal basınçla ve 2,5-3 l/dak/m²'den fazla kardiyak indeksle birlikte sağ ventrikül fonksiyonunun normalleştiğini gösteren hemodinamik parametreler. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D73–81) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– With significant therapeutic advances in the field of pulmonary arterial hypertension, the need to identify clinically relevant treatment goals that correlate with long-term outcome has emerged as 1 of the most critical tasks. Current goals include achieving modified New York Heart Association functional class I or II, 6-min walk distance >380 m, normalization of right ventricular size and function on echocardiograph, a decreasing or normalization of B-type natriuretic peptide (BNP), and hemodynamics with right atrial pressure <8 mm Hg and cardiac index >2.5 L/dk/m². However, to more effectively prognosticate in the current era of complex treatments, it is becoming clear that the “bar” needs to be set higher, with more robust and clearer delineations aimed at parameters that correlate with long-term outcome; namely, exercise capacity and right heart function. Specifically, tests that accurately and noninvasively determine right ventricular function, such as cardiac magnetic resonance imaging and BNP/N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, are emerging as promising indicators to serve as baseline predictors and treatment targets. Furthermore, studies focusing on outcomes have shown that no single test can reliably serve as a long-term prognostic marker and that composite treatment goals are more predictive of long-term outcome. It has been proposed that treatment goals be revised to include the following: modified New York Heart Association functional class I or II, 6-min walk distance 380 to 440 m, cardiopulmonary exercise test–measured peak oxygen consumption >15 ml/min/kg and ventilatory equivalent for carbon dioxide <45 l/min/l/min, BNP level toward “normal,” echocardiograph and/or cardiac magnetic resonance imaging demonstrating normal/near-normal right ventricular size and function, and hemodynamics showing normalization of right ventricular function with right atrial pressure <8 mm Hg and cardiac index >2.5 to 3.0 l/min/m². (J Am Coll Cardiol 2013;62:D73–81) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr.Vallerie V. McLaughlin. Department of Internal Medicine, University of Michigan Health System, 1500 East Medical Center Drive, SPC 5853, Ann Arbor, Michigan 48109-5853. e-posta: vmclaugh@umich.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon ile ilgili çalışmalar olgunlaştıkça hedeflerimiz kısa vadeli fonksiyonel değişikliklerden uzun dönemdeki sonuçlarda iyileşmelere doğru değişmiştir. Son 2 dekattan çıkartılan dersler, uzun süreli sağkalımın iyileştirilmesi umuduyla önemli tedavi hedeflerini belirlemek için temel sağlamıştır. Aslında, klinik olarak anlamlı prognostik belirleyicileri için arayışı, pulmoner hipertansiyonu (PH) olan hastaların bakımında klinisyen için önemli bir hedef olmuştur. Ulusal sağlık enstitüleri kayıt verileri, ilk kez bazal hemodinamik parametrelerin sonuçlar üzerine etkisini gösterdi, ve sağ kalp fonksiyonu yöneten faktörlerin PAH hastalarında prognozu belirleyebildiğini göstermiştir.^[1] Bu parametreleri kullanarak, sonuçları tahmin etmek üzere sağkalıma eşit sonuçlar verebilen bazal hemodinamik faktörleri kullanan ilk formül üretildi. Formül, sağ atriyal basınç (RAP), kardiyak endeks (CI) ve ortalama pulmoner arter basıncından (PAP) oluşur ve her birinin bağımsız olarak ölüm riskini öngörmeye katkı sağladığı gösterildi.

Çok sayıda klinik çalışmaların gelişi ve egzersiz parametrelerindeki iyileşmeler ile daha iyi sonuçların gösterilmesinin başarılması ile noninvaziv tanısal belirteçlerin hemodinamik indeksler için bir gösterge olarak kullanımı incelenmektedir. Özellikle, 6-dakika yürüme mesafesi (6DYM) testinin hemodinami ile ilişkili olduğun saptanması onun bir temel prognostik faktör ve tedavi hedefi olarak rolünü ortaya koymuştur. Bunu takiben, fonksiyonel sınıfın değerlendirilmesi, egzersiz toleransı ile ilgili parametreler, hemodinamik, ekokardiyografik parametreler ve biyobelirteçleri içeren PAH'la ilişkili diğer faktörler artan sayıdaki yayınlarda tanımlanmıştır. Bununla birlikte, araştırmacılar son zamanlarda, özellikle 6 dakika yürüme mesafesi testinde, uzun dönem verilerin bulunmasıyla birlikte prognostik gösterge olarak kullanımını analiz etmeye başlamıştır. Tek başına hiçbir parametrenin prognostik gösterge güvenilir olmayacağı açık hale gelmektedir. Birleşik tedavi hedeflerinin, hem bazal öngörücüler hem de tedavi hedefleri bakımından sonuçlarla daha anlamlı ilişkisi olduğunu gösterilmiştir.^[2]

Yakın zamanda, iki büyük kayıt verisi, güncel tedavi alanında, PAH hastalarının prognozuna ışık tutmuştur. Fransız kayıt verisi, idyopatik, familial ve anoreksijen kaynaklı PAH hastalarında sağkalım ve önemli prognostik göstergeler tanımladı. PAH'ın bu

hasta kohortunda sağkalım, hala 1,2, 3. Yıl sağkalım sırasıyla %85,7, %69,5 ve %54,9 olmasına rağmen, NIH kayıtlarına göre yapılan tahmini sağkalıma göre iyileşmiştir.^[3] Cinsiyet, fonksiyonel sınıf, 6-dakika yürüme mesafesi ile ölçülen egzersiz toleransı ve özellikle RAP ve kardiyak debi olmak üzere hemodinamik parametreler önemli

sağkalım öngördürücüleridir. Benzer şekilde, geniş, US tabanlı REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) kayıt çalışmasında PAH etiyolojisi, fonksiyonel sınıf, cinsiyet, egzersiz toleransı sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan hemodinamik parametreler önemli sonuç belirleyicisi olarak saptanmıştır.^[4]

Modifiye New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıfı

Bazal fonksiyonel sınıf önemli bir ilişki ve sağkalım habercisidir. Bu iddia birçok ülkeden tek merkezli kohortlarda bulunmuştur. İlk olarak US idyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının NIH kaydı ve daha yakın zamanda tüm subtiplerle ilgili 2716 hasta dahil eden REVEAL kaydında doğrulanmıştır.^[4] Bazı çalışmalarda fonksiyonel sınıf ve sağkalım arasında ilişki olmadığının bulunması ve diğer çalışmalarda tek değişkenli analizlerde fonksiyonel sınıfın sağkalımla ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin kaybolduğu kabul edilmelidir.^[1,5-8]

Tedavi edilen PAH hastalarının değerlendirilmesi sırasında, fonksiyonel sınıfın tekrar değerlendirilmesi sağkalım prognozuyla ilgili bilgi sağlamasının yanı sıra, PAH'ın şiddeti ve tedaviye yanıtla ilgili önem-

Kısaltmalar:

BNP	B-tip natriüretik peptit
KHD-PAH	Konjenital kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
CI	Kardiyak endeks
KMR	Kardiyak manyetik rezonans
E _q CO ₂	Karbondioksit için solunum eşdeğeri
FC	Fonksiyonel sınıf
HIV-PAH	HIV'le ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
IPAH	İdyopatik pulmoner arter hipertansiyon
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NT-proBNP	N-terminal pro-B-tip natriüretik peptit
NYHA	New York Kalp Birliği
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAP	Pulmoner arter basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PoPH	Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
6DYM	6-dakika yürüme mesafesi
RAP	Sağ atriyum basıncı
RV	Sağ ventrikül
RVEDVI	Sağ ventrikül diyastol sonu hacim indeksi
SSc-PAH	Sklerodermayla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
SLE-PAH	Sistemik lupus eritematozle ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
SvO ₂	Karışık venöz oksijenasyon

li bilgi sağlar. Etkili PAH tedavisinin kurulmasından sonra, başlangıç fonksiyonel sınıfı III/IV'ten fonksiyonel sınıf II'ye doğru olan klinik düzelme, iyileşmiş prognozla ilişkilidir. Modifiye NYHA fonksiyonel sınıf kullanımı gözlemciler arası güvenilirliğin zayıf olması ve demografik özelliklerin etkilerini (örneğin, yaş, cinsiyet, etnik köken) içeren handikapları vardır.^[9] Bununla birlikte, modifiye NYHA fonksiyonel sınıf PAH hastalarında hem teşhis sırasında hem de PAH tedavisi takip sırasında basit, tekrarlanabilir ve klinik açıdan önemli değerlendirme ve prognostik ölçüm aracıdır.

6-dakika yürüme mesafesi

Altı dakika yürüme mesafe testi PAH hastalarında basit, tekrarlanabilir, ucuz ve iyi tolere edilen noninvasif testtir. İlk çalışmalar sağ kalımın yanı sıra bazal 6DYM ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki göstermiştir.^[10] Ayrıca, PAH tedavisiyle ilgili hemen hemen tüm önemli klinik çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak kullanılmıştır ve önceden tanımlı çalışma süresi boyunca tedavi sonucuyla ilgili faydalı bir belirteç olarak hizmet ettiği gösterildiği için düzenleyici kurumlar tarafından kabul edilebilir bir yedek sonlanım noktası olarak görülüyor.^[11]

6DYM testi klinisyenlerce başlangıçta ve izlem süresince prognozu değerlendirmede tamamlayıcı bir bileşen olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu testle ilgili öğrenme etkisi, günlük değişkenlik, demografik özelliklerin etkisi ve eşlik eden hastalıkları içeren birçok kısıtlama vardır. Yakın zamanda PAH'ta sonuçları belirlemek için 6DYM testinin kullanımıyla ilgili bir metaanaliz bildirildi. Savarase ve arkadaşları^[12] 22 çalışmadan ve 3112 hastadan elde edilen sonuçlarda değerlendirdi ve farmakolojik tedavi tüm nedenli ölüm, PAH nedeniyle hastaneye yatış, transplantasyon, kurtarma tedavisini başlama ve birleşik sonlanım noktasında anlamlı azalma sağladığı sonucuna varıldı. Fakat klinik olaylar üzerine olan olumlu etkiler 6DYM testindeki değişikliklerle öngrelemedi.

6DYM testinin diğer bir zayıflığı, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmanın ötesinde anlamlı bir farklılığın ne olduğunun değerlendirilmesindeki zorlukla alakalıdır. "Tavan etkisi" bu duruma bir örnekti ve başlangıçtaki nispeten yüksek 6DYM değerleri ve PAH'ın erken dönemindeki hastalardaki tedavideki değişikliği tespit etmedeki duyarlılığın olmaması an-

lamına gelir. Add-on (üzerine ekleme) kombinasyon tedavisi yaparken 6DYM'deki anlamlı değişikliklerin tespit edilememesi benzer bir kısıtlama olarak gösterilmiştir.^[13-15] Gabler ve arkadaşları^[16] 12 haftalık tedavi döneminde 6DYM testindeki değişikliklerin klinik olaylarla ilişkili olup olmadığını inceledi. Yazarlar, toplu analizden, 6DYM'deki değişimin tedavi etkisinin sadece %22,1'inden sorumlu olduğunu gösteren bulgular raporladılar; çalışmalar arasında 6DYM'taki ortalama fark 22,4 m ve anlamlı eşik değeri etkisinin 41,8 m olduğu hesaplandı. Böylece, çalışmada 6DYM testindeki değişimlerin tedaviyle oluşan etkinin büyük bir kısmını açıklamadığı sonucuna varıldı ve klinik olaylarda yedek bir sonlanım noktası olarak sadece mütevazı bir geçerlilik iddia edebilir. Mathai ve arkadaşları,^[17] tadalafile klinik çalışmasının 6DYM ile ilgili sonuçlarını analiz ederek asgari önemli farkı belirlemek için bir çalışma yaptılar. Dağılım ve anchor-temelli yöntemler kullanarak, PAH hastalarında 6DYM'deki tahmini asgari önemli fark yaklaşık olarak 33 metre olduğu saptandı. İki çalışmanın sonucu, yakın zamanlı kombinasyon çalışmalarında görülen 6DYM'deki farklılıkların klinik açıdan anlamlı değişiklikleri göstermeyebilir. 6DYM testinin kullanımıyla ilgili birçok önemli soru vardır. Hangi mesafe egzersiz kapasitesiyle ve sağ kalp fonksiyonuyla en iyi ilişkilidir ve PAH hastalarında iyileşmiş sağkalımla ilişkili olan mutlak 6DYM değeri (yani, Sitbon ve arkadaşları tarafından önerilen >380 m^[18] ya da REVEAL kaydında gösterildiği gibi >440 m^[4]). Ayrıca, mesafe, hasta parametrelerine (örneğin, yaş, cinsiyet, boy) göre tahmini yüzdeye dayalı mı değerlendirilmelidir.^[19] Diğer bir cevaplanması gereken, mesafedeki ne kadar iyileşme sağkalım ve yaşam kalitesindeki anlamlı değişikliğe yansıyabilir. Kalp hızı, iyileşme zamanı gibi test sırasında elde edilen diğer ölçümlerin birleştirilmesinin 6DYM'nin değerlendirilmesinde yararlılığı artırabilir.^[20]

6DYM için güncel tedavi hedefi >380m'dir. Ayrıca, bu mesafenin 440 m'ye yükseltmesini önermekteyiz. Bazı hastalar için, tahmin edilen yüzde kullanımı uygun bir tedavi hedefini daha iyi yansıtabilir.

Kardiyopulmoner egzersiz testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi kardiyak fonksiyon, gaz değişimi ve müsküler fizyolojinin değerlendirilmesine tamamlayıcı bir yaklaşım sağlar. Kalp yetersizliği^[24] gibi diğer durumlarda prognostik belirteç olarak kabul edilen ve alt değerlerde mortalitenin

arttığı, üç çalışmadaki 10,4 ml/dak/kg,^[21] 11,5 ml/dak/kg^[22] ve 13,2 ml/dak/kg^[23] limit değerleriyle birlikte tepe oksijen tüketiminin PAH'ta sağkalımın öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

Egzersizde sağdan sola şant gelişiminin anlamlı ve güçlü bir şekilde kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şant olmayan ve fonksiyonel sınıfı III/IV olan hastalarda Karbondioksit için solunum eşdeğerinin 40 ml/dak/l/dak'nın altındaki eşik değerinde çok iyi bir sağkalımla ilişkili bulunmuştur.^[25]

Tepe oksijen tüketimi tedavi hedefi olarak önerilmektedir. 10 ml/dak/kg'dan düşük değerler kötü prognozu gösterir ve tedaviyi yükseltme ihtiyacı vardır; 15 ml/dak/kg'den büyük değerler daha iyi prognozu gösterir. Genç hastalarda, bu sınırlandırılmış bir yaklaşım olabilir. Bu hasta grubunda tahmini yüzde tepe oksijen tüketimi daha iyi bir gösterge sağlayabilir.^[26] Bu teori ileri bir değerlendirme gerektirir. E_qCO₂ daha az yaş bağımlı 45 l/dak/l/dak'nın altındaki 55 l/dak/l/dak'nın üstündeki değerler tedavi ve prognozla ilişkili olarak uygun hedef ve egzersiz yanıtın değerlendirilmesi için uyarı işaretleri olarak görülüyor. Egzersizde açılan sağdan sola şant olması kaygı verici bulgu olarak kabul edilmelidir.

Biyobelirteçler

Biyobelirteçler üzerindeki araştırmalar pulmoner vasküler hastalık (yani, endotel disfonksiyonu, in situ tromboz, oksidatif stres), RV disfonksiyonu ve uç organ hasarını (yani, böbrek yetersizliği) içeren PAH'la ilgili farklı patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasını büyük oranda artırdı. Bununla birlikte, incelenen parametrelerde sadece küçük bir azının klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bazı PAH tedavi çalışmalarının ikincil sonlanım noktaları ve sonuç çalışmalarında B tip natriüretik peptitin ilişkisi gösterilmiştir.

Güncel kılavuzlar potansiyel tedavi hedefi olarak normal BNP düzeyi öneriyorlar. Bu nedenle, hem BNP hem de N-terminal pro-B-tip natriüretik peptitin yaş ve cinsiyet bağımlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşla birlikte daha yüksek değerler ortaya çıkar. Bireysel normal değerler üretici tarafından verilmektedir. Ölçülen BNP değerlerini yaşa ve cinsiyete özgü normal değerlere bölerek bireyselleştirmek için bir girişim öne sürülmüştür. 1'den büyük olduğunda bu BNP oranı artmış olacaktır.^[27,28] Birçok klinik çalışmada BNP düzeylerinin PAH tedavilerine olan

hemodinamik ve fonksiyonel yanıtlara paralel olduğu gösterilmiştir. Son veriler NT-proBNP düzeylerindeki değişimin prognostik bilgi taşıdığı hipotezini desteklemektedir. Bazal verilerden bağımsız olarak takipteki 1800 pg/ml'den düşük NT-proBNP düzeylerinin güncel tedavi döneminde 84 PAH hastanından oluşan bir kohort grubunda daha iyi sağkalımı gösterdi.

BNP'nin çeşitli tedavi sıralamasındaki yeri açık bir soru olarak kalmaktadır. Hedef odaklı tedavi yaklaşımı IPAH için önerildiğinde, natriüretik peptitler (diğer birçoğu gibi) tedavi hedefi olarak dahil edilmedi.^[29] Ayrıca, IPAH'ta ölümün ana nedeni sağ ventrikül yetersizliği olduğu için gözlemci ve efordan bağımsız, yaygın olarak kullanılabilen RV disfonksiyon parametrelerinin ana terapötik hedef olarak alınması mantıklı görünüyor. PAH tedavisi başlandığında amaç "mümkün olan en düşük" ya da "en iyi kişisel" BNP ya da NT-proBNP düzeylerine ulaşmak olmalıdır. Karşılaştırmalı girişimler konjestif kalp yetersizliğinde yapılmıştır. Bu bağlamda, bir metaanalizde, farmakolojik tedaviye rehberlik etmek için kardiyak peptit kullanımının kronik kalp yetersizliği hastalarında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve mortaliteyi önemli derecede azalttığı bulundu.^[30] Bu tip bir yaklaşımın PAH'ta işe yarayacağıyla ilgili hiçbir kanıt yoktur ve ayrıca konjestif kalp yetersizliğinde kullanılabilecek bir çalışma büyüklüğünün bu nadir durumda ulaşılabilmesi şüphelidir. Bununla birlikte, belirtildiği gibi, BNP/NT-proBNP düzeyleri^[31] ve hemodinamiklerdeki paralel gelişmelere ve BNP/NT-proBNP düzeylerinin takipteki değerler ve bu değerlerdeki değişimin prognostik önemine, aynı zamanda diğer hastalık durumlarında deneyimlere dayanıldığında bu yaklaşımın haklı gerekçesi vardır.

Ekokardiyografi

Klinik olarak pulmoner hipertansiyonu olmasından şüphelenilen hasta hastalarda sağ ventrikül anormallikleri ve/veya PH varlığını doğrulamak için ekokardiyografi başlangıç testi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ekokardiyografinin PAH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az mikyadaki literatür bilgisine dayanmaktadır ve özellikle klinik sonlanımlarda belirleyici olan sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesini temel almaktadır. Sonuçlar için prediktif olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, Thei endeksi güvenilir değildir; çünkü yüklenme durumları ve triküspit yetersizliğin derecesinden etkilenir.^[32] Sağkalımla ilişkili olarak bildirilen diğer sağ ventrikül fonk-

siyon parametresi olan TAPSE'nin sklerodermeyla ilişkili PAH'ta sağkalımı öngördürmedeki yeri yakın zamanda gösterilmiştir. Ancak bu bulguların doğrulanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.^[33,34] Sağ atriyum ve ventrikül genişlemesi ve egzantrisine endeksinin, IPAH'ı olan hastalarda arasında sonuçla ilişkili olduğu gösterildi.^[6] Bazal değerlendirmedeki sağ atrium alanı, klinik sonuçları öngörmedeki en güvenilir ekokardiyografik parametrelerden biridir. Fakat, takip sırasında tedavi kararlarına rehberlik etmede bu değişkeninin kullanışlı olup olmadığı belirsizdir.^[6,35] Ayrıca, herhangi bir ölçüde bir perikart efüzyonu varlığının mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.^[36]

Prognostik değerlendirmede takipte ve tedaviyi yönlendirmede ekokardiyografik parametrelerin kullanımındaki kısıtlamalar sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgilidir. Testi uygulayan teknisyenlerin farklı beceri düzeylerinden kaynaklanan değişkenlik de vardır. Bundan başka pulmoner hipertansiyon şiddetini belirlemede, ekokardiyografik sağ ventrikül sistolik basınç tahminlerine dayanan ve sağ kalp kateterizasyonu parametreleri ile korele olduğu gösterilen bir tanımlama yoktur.

Ekokardiyografik tedavi hedefleri konusunda, sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan (TAPSE ve sağ atrium boyutu gibi) başka güvenilir ve kantitatif parametrelerin ortaya konmasında ve doğrulanmasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kardiyak manyetik rezonans

Sağ kalp yapı ve hacimlerini incelemek için kardiyak manyetik rezonans (KMR) altın standarttır.^[37] Sağ kalp fonksiyonu PAH hastalarında sağkalımın temel belirleyicisi olarak kabul olduğu göz önüne alındığında, bu yöntemin prognoz ile ilgili güvenilir bilgi sağlaması beklenir; ancak bu değişkenin sağkalımı tahmin etmedeki rolünü değerlendiren az sayıda çalışma vardır.^[8,38,39] Kronik pulmoner hipertansiyona yanıt olarak, sağ ventrikül hipertrofiye olur, genişler ve beraberinde fonksiyonu ve atım hacmi azalır. Interventriküler septum diyastol ve sistolde sol ventrikül içine doğru yaylanır. Bu eylem ile orantılı olarak, IPAH hastalarında 84 ml/m²'den az sağ ventrikül diyastol sonu hacim endeksi (RVEDVI), 40 ml/m²'den büyük sol ventrikül diyastol sonu hacim endeksi ve 25

ml/m²'den büyük atım hacim endeksi daha iyi sağkalımla ilişkilidir.^[8] Diğer araştırma grupları tarafından RVEDVI mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak gösterildi, fakat bu çalışmada olayların sayısı kötü sağkalım eşik değeri oluşturmak için çok küçüktü.^[39] Bununla birlikte, Van Wolferen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalara göre, RVEDVI <84 ml/m² olan hastalarda hiçbir ölüm yoktu. Üstelik sağ ventrikül kütle endeksi 59 g/m²'den az olan IPAH hastaların sağkalım daha iyidir ve şüpheli skleroderma ilişkili PAH olan hasta kohortunda sağ ventrikülün sol ventrikül diyastol sonu kütlesine oranı 0,7'den büyük olduğunda sağkalım daha kötüdür.^[40] Ejeksiyon fraksiyonu da değerlendirildi ve %35'ten düşük değerler mortalite belirleyicisi olduğu gösterildi.^[38] Daha da önemlisi pulmoner vasküler direnci düşen hastalarda bile ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması daha kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Pulmoner arter sertliği sağ ventrikül üzerindeki ardyükü artırır. Kalp döngüsü boyunca göreceli pulmoner arter alan değişimi ile ölçülebilen bu parametre mortalitedeki artış ile ilişkili bulunmuştur.^[41,42]

KMR PH hastalarının değerlendirilmesinde ve takibinde umut verici görünse de, veriler şu anda sınırlıdır. PH hastalarının seri takibi için yaygın kullanımda değildir daha çok bazal tanısal değerlendirmede kullanılmaktadır. Miyokart indekslerinin farklı PH sınıflandırmaları boyunca korunduğu varsayılmamalıdır. Rutin klinik kullanımın bir parçası olarak kabul edilmeden önce ileri değerlendirme gereklidir.

Hemodinamik parametreler

Hemodinamik parametreler PAH ile ilişkili sonuçlarda altın standart olarak kabul edilir. NIH kayıtlarında artmış ortalama PAP, artmış ortalama RAP ve azalmış CI'nın artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterildi.^[1] O zamandan beri, hemodinamik parametrelerin (özellikle, RA basıncı, CI, karışık-venöz oksijen satürasyonu [SvO₂], fakat ortalama PA basıncı değil) güçlü bağımsız prognostik faktörler olduğu çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır.^[4,43,44]

Bununla birlikte, hemodinamik parametrelerin prognozu değerlendirmek için kullanılmasında birçok eksiklik ve kısıtlamalar vardır. İlk olarak, PAH ilerledikçe ve sağ ventrikül genişledikçe ortalama PA basıncı azalır. Bu yüzden denklemlerde, sağkalım tahminlerinde ortalama sağ atrium basıncı ve CI kullanılır. Hemodinamik parametrelerin elde edilmesi

yaygın olarak kullanılmayan invaziv işlemler gerektirir ve bu işlemler, uzman merkezlerde az olsa da beraberinde bir çok risk getirmektedir. İşte bu nedenler, seri hemodinamik ölçümlerin takip ve tedavide kullanılması kısıtlamaktadır. Hemodinamik ölçümler, istirahat halinde ve yatar pozisyonunda bir tek zaman noktasındaki, aktivite ile ilişkili değişikliklerin hesap edilmediği fizyolojik durumu da gösterir. Egzersizin hemodinamik etkileri halen aktif araştırma konusu olmasına rağmen, pulmoner arteriyel hipertansiyonda, egzersizli sağ kalp kateterizasyonu yapılmasıyla ilişkili halen bir fikir birliği yoktur, bu yönde önerilen bir uygulama metodu da bulunmamaktadır. Ayrıca, anksiyete, hipertansiyon ve sedasyon gibi etkenler de hemodinamik parametreleri belirgin olarak etkileyebilir.

Güncel öneriler tedavi hedefi olarak sağ ventrikül fonksiyonunun normal hale (sağ atriyum basıncı <8 mmHg ve CI > 2.5 l/dak/m²) getirilmesini tavsiye ediyor. CI'yı 3 l/dak/m²'ye çıkarmayı önermekte aşağıdaki noktaları içeren bir tartışmalar vardır. İlk olarak, hemodinamik hedef olarak CI'yı 2,5 l/dak/m²'den büyük yapacak güçlü bir kanıt yoktur, bu yöndeki kanıtlar ağırlıklı olarak sol kalp yetersizliği olan hastaları değerlendiren çalışmalardan elde edilmiştir. Sağlıklı bireylerde normal CI tanımı literatürde genellikle 2,4-4,2 l/dak/m² arasında tanımlanmakta ve belirtilen kaynağa göre değişmektedir.^[44-47] Bu öneriyi destekleyecek PAH hastalarında hiçbir doğrudan veri bulunmamaktadır. Bu hedefin lehine görüşlerde daha iyi klinik sonuçlar için 'çıtayı yükseltmek' önerisi vurgulanmaktadır. Açıkça, tedavi ile kardiyak debisi artışıyla egzersiz ve semptomlarında iyileşme olan hastalar vardır. Bu yüzden, 2,5 l/dak/m²'yi en iyi hedef olarak destekleyen kanıt yokluğu düşünüldüğünde, soru, önerilen CI'yı 3.0 l/dak/m² değerine yükseltip yükseltmeyeceğidir. Kardiyak indeks limitini artırmanın daha iyi sonuç getirdiğine dair kanıt olmayışı ve bazı hekimlerin tedaviyi artırmak ve/veya 3.0 l/dak/m² hedefine ulaşmak için daha çok risk alarak doz artırmak zorunda hissetmeleri nedeniyle bu değişiklik ile ilgili panel üyelerinden endişeler yükselmiştir. Ayrıca, fizyolojik açıdan bu durum, sağ ventrikül iş yükünü artırmak ve artmış katekolamin salınımı ile sağ ventrikül miyokardına zarar vermek gibi potansiyel olumsuz etkilere yol açabilir. PAH popülasyonunda en uygun CI değeriyle ilgili verilerin eksikliği düşünüldüğünde, hemodinamik tedavi hedefinin hasta bazında değerlendirilerek, CI'in $>2,5-3,0$ l/dak/m² olarak önerilmesi makul görünmektedir. CI,

değerlendirme sürecinde sadece bir ölçüdür, klinik parametrelerle birlikte diğer tüm hemodinamik değişkenler bağlamında yorumlanmalıdır.

PAH prognostik belirleyicilerinin güncel durumu

Yakın zamanda, Nickel ve arkadaşları IPAH'ı olan hastalarda bazal ve takip dönemindeki prognostik belirteçlerin sistemik değerlendirmesiyle ilgili rapor yayınladılar. Bazal ve takipte sağkalımla bağımsız olarak ilişkili dört değişken tanımladılar: NYHA FS, NT-proBNP, CI ve SvO₂. NYHA I ve II, NT-proBNP <1800 ng/l, CI $\geq 2,5$ l/dak/m² ve SvO₂ $\geq 65\%$ değerleri takipte daha iyi sağkalımla ilişkiliydi. Takip değerlendirmeler, bazal değerlendirmelerden daha iyi sonuç belirleyiciler olarak bulundu. Aslında, sonuçlar neredeyse tamamen bazal ölçümler kullanılarak yapılandırılan çok takipte elde edilen değişkenler ile belirlenmiştir.

Bu yüzden, hem bazal hem de takip değerlendirmeleri PAH'lı hastaların riskini değerlendirmede önemlidir. Bazal değerlendirme başvuru anında hastalığın şiddetini belirleyecek ve başlangıç tedavisini seçmek için bilgi sağlayacaktır. Takip değerlendirmeleri tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir ve bazal değerlendirmeden daha güvenilir bir prognostik tahmin sağlayabilir. Tablo 1'de PAH'lı hastalarda hastalığın ilerleyişi ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler özetlemiştir.

Özellikle, tek bir parametrenin kullanımı sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtmak için yeterli değildir. Her bir hasta bağlamında çoklu değişkenler yorumlanmalıdır. Bazı belirteçleri öncelik vererek parametreleri derecelendirmek gibi öneriler ortaya konmuştur, (hemodinamik verileri en yükseğe koyarak diğer parametreleri derecelendirmek, ya da değişkenleri majör ve minör olarak sınıflandırmak gibi). Ancak güncel bilgi bu öneriyi desteklemek için yeterli değildir ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Tablo 2'de, belirli değişkenler üzerindeki klinik gözlemler özetlenmektedir.

Risk puanlamaları ve prognostik denklemler, popülasyon temelinde, sağkalım için yararlı belirleyiciler olarak hizmet vermiştir, fakat şu anda tedavi hedefi olarak öneri sürülmesi için hiçbirinin yeterli kanıtı yoktur. Bir bireyin skorundaki değişikliğin daha sonraki prognozu nasıl yansıttığı yeteri kadar çalışılmamıştır. Ayrıca, bazı risk skorları tedaviye yanıt

Tablo 1. PAH hastalarında prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler

Fonksiyonel sınıf
I ya da II
Ekokardiyografi/KMR
Normal/normale yakın SaV boyut ve fonksiyonu
Hemodinamikler
SaV fonksiyonunun normalleşmesi (RAP<8 mmHg ve CI>2,5-3,0 l/dak/m ²)
6-dakika yürüme mesafesi
>380-440 m (bu değer genç bireylerde yeterince agresif olmayabilir)
Kardiyopulmoner egzersiz testi
Tepe VO ₂ >15 ml/dak/kg ve EqCO ₂ <45 l/dak/l/dak
B-tipi natriüretik peptid düzeyi
Normal

CI: Kardiyak indeks; KMR: Kardiyak manyetik rezonans; EqCO₂: Karbondioksit için solunum eşdeğeri; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; RAP: Sağ atriyum basıncı; SaV: Sağ ventrikül; VO₂: Pik oksijen tüketimi.

olumlu olsa bile değişmeyen bir dizi değişkeni(yani, yaş, cinsiyet, etiyoloji) içerir. Biz tedavi hedefleri için mültiparametrelili yaklaşımı savunuyoruz ve büyük kayıtlardan elde edilen verilerin tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi hedeflerini ortaya koymada kullanılabilecek ve değiştirilebilir değişkenlerden oluşacak skorlama sistemlerinin geliştirilmesinde yardımcı olacağını umuyoruz.

Farklı PAH alt gruplarında tedavi hedefleri farklı mı?

PAH çok sayıda ilişkili ya da neden olan durumlara göre tanımlanan çok sayıda alt grubu olan heterojen bir hastalık grubudur. Skleroderma (SSc-PAH) ve sistemik lupus eritematoz'u (SLE-PAH) içeren bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, kojenital kalp hastalığıyla ilişkili PAH (CHD-PAH); HIV'le ilişkili PAH (HIV-PAH); ve portal hipertansiyonla ilişkili PAH (PoPH) sık rastlanılan örnekleridir. Çeşitli alt grupları arasında tedavi hedeflerinin farklı olup olmadığını sormak uygun olur. Bu soruyla ilgili yayınların yetersizliği çoğu vakada net cevaplar sağlamayı imkansız kılıyor.

SSc-PAH hastalarında prognoz kötü olmasına rağmen, yakın zamanlı raporlardaki veriler, progno-

zun önceye göre iyileştiğini ortaya koymaktadır.^[48-50] SSc-PAH hastalarında güncel tedavi hedefleri iyi tanımlanmamıştır ve genellikle diğer PAH tiplerinde kullanılanlara benzerdir. Bununla birlikte, fonksiyonel hedefler (örneğin, FS, 6DYM) ve biyobelirteçler (örneğin, BNP) sklerodermanın sistemik doğasından dolayı güvenilir olmayabilir.^[51,52] SSc-PAH'ın kötü prognozu göz önüne alındığında, daha agresif tedavi hedeflerinin gelecekte iyileşmiş sonuçlara neden olup olmayacağını araştırmak önemlidir. SLE-PAH hastalarındaki sonuçlar SSc-PAH hastalarındakinden daha iyi gibi görünüyor.^[48] SLE-PAH hastalarında yoğun immünosüpresyon PAH'a özgü tedavilerin faydasını artırabilir ve sonuçları iyileştirebilir.^[53] Bu yüzden, SLE-PAH hastalarında en uygun enflamasyon tedavisi özgün bir tedavi hedefi olarak kabul edilebilir.

CHD-PAH hastaları diğer alt gruplardan daha iyi prognoza sahiptir^[54] ve bosentanin özellikle bu hasta popülasyonunda yapılan çalışmada güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır.^[55] Klinik sonuçları eskiye göre daha iyi olsa da, HIV-PAH hastaları halen diğer hasta alt gruplarından daha kötü prognoza sahiptirler.^[56] CHD-PAH ya da HIV-PAH hastalarında tedavi hedeflerini diğer PAH alt gruplarındakinden farklı olması gerektiğini öneren güncel veri bulunmamaktadır. Daha olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen PoPH hastaları diğer hasta alt gruplarından daha kötü prognoza sahiptirler^[57] ve bu büyük olasılıkla bu kohorttaki daha az şiddetli karaciğer hastalığı ile ilgilidir. PoPH'lu seçilmiş hastalardaki tedavi hedefleri invaziv hemodinamiklerin üzerine daha çok odaklanabilir; çünkü belirli PA basıncı ve pulmoner vaküler direnç hedeflerine ulaşılması başarılı karaciğer nakline olanak sağlayabilir.^[59]

Farklı PAH alt gruplarında tedavi hedeflerinin farklılık göstermesi gerektiğini öneren az veri vardır. Fonksiyonel ve biyobelirteç hedeflerinin SSc-PAH'ta sınırlı kullanımı ve PoPH'ta karaciğer nakli için düşünülen hastalarda hemodinamik hedeflerin önceliği istisnai durumlardır.

Sonuçlar

Burada tartışılan ve daha çok gözlemsel çalışmalara dayanan veriler ile kesin sonuçlar çıkarmak mümkün olmasa da, günümüzdeki kabul edilebilir tedavi hedefleri şunlardır: 1) Modifiye NYHA FS I ya da II; 2) normal/normale yakın sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlu ekokardiyografi/KMR; 3) sağ ventrikül normal-

Tablo 2. PAH hastalarında prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler

	Bazal prognostik sonuçlar (Ref. #)	Takipteki prognostik sonuçlar (Ref. #)	Yorumlar
Egzersiz toleransı			
NYHA FS	(2.4.9.10)	(2.9.10)	
6DYM	(2-4.10.61)		
Tepe VO ₂	(24)		
Hemodinamikler			
RAP	(2.9.10.24.40.50.61.62)	(9)	Bazı
PAP _{ort}	(1,4)		çalışmalarda
PVR	(24)	(9)	daha yüksek
CO/CI	(2,3,9,24,40,50,61)	(2,9)	PAPm
SvO ₂	(2,24,64)	(2,64)	daha iyi sağkalımla ilişkiliydi (10,63).
Ekokardiyografik değişkenler			
TAPSE	(40)		
RV Strain	(65)		
RA alanı	(40)		
Perikardiyal efüzyon	(4,40)		
Biyobelirteçler			
BNP/NT-ProBNP	(2.4.5.62)	(2.5.66)	
Troponin	(40)		
Ürik asit	(24.67.68)		
CRP	(69)		
PaCO ₂	(61)	(61)	
MRG parametreleri			
SVI indeksi	(8)		
RVEDVI	(8)		
LVEDV	(8)		
RVEF	(44)	(44)	
RVAC	(70)		

BNP: B-tipi natriüretik peptid; CI: Kardiyak endeks; CO: Kardiyak debi; CRP: C-reaktif protein; LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi; MRI: Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA FS: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı; NT-proBNP: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid; 6DYM: 6-dakika yürüme mesafesi; PaCO₂: Karbondioksit parsiyel arteriyel basıncı; PAPm: Ortalama pulmoner arter basıncı; PVR: Pulmoner vasküler direnç; RA: Sağ atriyum; RAP: Sağ atriyum basıncı; RVEDVI: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim endeksi; RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi; SV: Atım hacmi; SvO₂: Karışık venöz oksijen doymunluğu; TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; VO₂: Oksijen tüketimi.

leşmesini gösteren hemodinamik parametreler (RAP <8 mmHg ve CI >2.5-3.0) l/dak/m²); 4) 6DYM >380-440 m; 5) 15 ml/dak/kg'dan fazla tepe oksijen tüketimi ve EqCO₂ <45 l/dak/l/dak değerini içeren kardiyopulmoner egzersiz testi; ve 6) normal BNP seviyesi.

Bu hedefe ulaşan hastalar, hangi özgün tedavi yak-

laşımı olursa olsun, başaramayanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Daha agresif hedef odaklı tedavi sağkalım eğrilerini daha sağa kaydırmamıza yardımcı olabilir. Bu tür hedeflere ulaşmayı destekleyen birçok gözlemlere rağmen, bugüne kadar izlenen birçok hasta bu hedeflerin çok gerisinde kalmaktadır. Örneğin,

REVEAL kaydında FS III hastaların %60'ı ve FS IV hastalarının %50'si, FS I ya da II hedefinde olmamalarına rağmen prostasiklin ile tedavi edilmemektedir. ^[60] Hem hastanın hem de doktorun en agresif tedaviye devam etmedeki isteksizliği bu konudaki en temel kısıtlayıcı faktördür.

Son yıllarda PAH hastalarında sağkalım iyileşmiştir, fakat sonuçları halen istenen düzeyde değildir. Öncelikle sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan akla uygun terapötik hedefler tanımlanmıştır. Güncel tedavilerin en uygun kullanımı ile bu hedeflere ulaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ölümcül hastalığa sahip olan hastalarda uzun dönem sonuçları iyileştirebilir.

Dr. McLaughlin Gilead ve United Therapeutics konuşmacı bürosunda görev yapmıştır (sona erdi); Actelion, Bayer, Gilead ve United Therapeutics danışma kurulu/yönlendirme komitelerinde danışman üyesi olarak çalışmıştır ve Actelion, Bayer, Ikana ve Novartis'ten kurumsal hibe/araştırma desteği aldı. Dr. Gaine danışma kurullarında görev yaptı ve Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics'ten konuşmacı/danışmanlık ücreti aldı ve Actelion, GlaxoSmithKline, Novartis ve United Therapeutics'ten ilaç çalışmalarına katılım için araştırmacı destek aldı. Dr. Howard Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Bayer'den konuşma için ücret aldı; Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Eli Lilly ve Company ve Bayer'den danışmanlık ücretleri; Actelion, GlaxoSmithKline, Eli Lilly and Company ve Bayer'den kongre katılım desteği ve Actelion, Pfizer, Bayer'den araştırma hibeleri. Dr. Leuchte Actelion, Bayer Vital, Bayer Sağlık Hizmetleri, GlaxoSmithKline, Pfizer, United Therapeutics, Lilly ve Novartis'ten dersler ve danışmanlık için ücret aldı. Dr. Mehta Actelion'dan araştırma hibesi aldı; Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Ikaria, Lilly ve United Therapeutics'ten ilaç klinik çalışmalarına katılım için araştırmacı ücretleri ve Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline'dan danışmanlık ve konuşma ücretleri. Dr. Palazzini Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer ve United Therapeutics'ten konuşmacı ücretleri aldı. Dr. Park Actelion Pharmaceuticals, Bayer, Gilead Sciences ve United Therapeutics için danışman/tavsiye veren olarak çalıştı. Dr. Tapon Actelion, Bayer, Ikaria, Gilead, Novartis ve United Therapeutics'ten araştırma hibeleri aldı; Actelion, Bayer, Gilead, Lung LLC ve United Therapeutics'ten danışmanlık ücretleri aldı ve Actelion, Bayer, Gilead,

and United Therapeutics'ten konuşma ücreti aldı. Dr. Sitbon Actelion Pharmaceuticals Ltd., Bayer Sağlık Hizmetleri, Eli Lilly ve Company, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics için danışman olarak çalıştı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.

KAYNAKLAR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
2. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of followup assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–96.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–72.
5. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–70.
6. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–9.
7. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006; 28:808–15.
8. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–7.
9. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. 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;84:586–92.
10. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
12. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. 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;60:1192–201.
13. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007;153:1037–47.
 14. Coghlan JG, Pope J, Denton CP. Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16 Suppl 1:S27–34.
 15. Rubin L, Simonneau G. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16 Suppl 1:S43–6.
 16. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;126:349–56.
 17. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:428–33.
 18. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–8.
 19. Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of percent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:1294–301.
 20. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:400–8.
 21. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–24.
 22. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:1410–9.
 23. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreunberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725–32.
 24. 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;29:159–73.
 25. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1186–91.
 26. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193–8.
 27. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:402–9.
 28. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.
 29. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–63.
 30. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287.
 31. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2368–74.
 32. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317–21.
 33. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–41.
 34. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011;38:2410–8.
 35. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1160–4.
 36. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler echocardiography and cardiac catheterisation correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–60.
 37. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:6.
 38. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–9.
 39. Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J* 2012;76:1737–43.
 40. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1137–42.

41. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:1906–12.
42. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 2012;47:571–7.
43. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549–55.
44. 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;35:1079–87.
45. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
46. Sharkey S. A Guide To Interpretation of Hemodynamic Data in the Coronary Care Unit. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2007:1–27.
47. Ragosta M. Textbook of Clinical Hemodynamics. Philadelphia, PA: Saunders, Inc., 2008:38–49.
48. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.
49. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383–94.
50. Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R213.
51. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:940–4.
52. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:95–104.
53. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521–31.
54. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20–5.
55. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
56. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67–75.
57. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141: 906–15.
58. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–43.
59. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:17–25.
60. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376–87.
61. 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;29:944–50.
62. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicka A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–21.
63. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch D, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–9.
64. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples LD. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.
65. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–309.
66. Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011;108:1645–50.
67. Hoeper MM, Hohlfield JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J* 1999;13:682–5.
68. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487–92.
69. Quarek 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;53:1211–8.
70. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:935–43.

Anahtar sözcükler: 6 dakika yürüme mesafesi; hemodinamikler; pulmoner arter basıncı; sağ ventrikül fonksiyonu.

Key words: 6-min walk distance; hemodynamics; pulmonary arterial hypertension; right ventricular function.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun genetik ve genomikleri

Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension

**Dr. Florent Soubrier,* Dr. Wendy K. Chung,† Dr. Rajiv Machado,‡ Dr. Ekkehard Grünig,§
Dr. Micheala Aldred,|| Dr. Mark Geraci,¶ Dr. James E. Loyd,# Dr. C. Gregory Elliott,**
Dr. Richard C. Trembath,†† Dr. John H. Newman,# Dr. Marc Humbert††**

*Pitié-Salpêtrière Genetik Bölümü, Paris Hastaneleri Halk Sağlığı Sistemi (APHP), Pierre et Marie Curie Paris 06 (UPMC) Üniversitesi, Unité Mixte de Recherche en Sante (UMRS) 956 Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale INSERM, Kardiometabolizma ve Beslenme Enstitüsü, Paris, Fransa;

†Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Tıp Bölümü, New York, ABD;

‡Lincoln Üniversitesi, Hayat Bilimleri Okulu, Lincoln, İngiltere;

§Heidelberg Üniversitesi Hastanesi, Pulmoner Hipertansiyon Merkezi, Heidelberg, Almanya;

||Genomik Tıp Enstitüsü, Cleveland Kliniği, Cleveland, Ohio, ABD;

¶Kolorado Denver Üniversitesi, Pulmoner Bilimler ve Yoğun Bakım Bölümü, Aurora, Kolorado;

#Vanderbilt Üniversitesi Kuzey Tıp Merkezi, Pulmoner Hipertansiyon Merkezi, Alerji, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Nashville, Tennessee, ABD;

**Utah Üniversitesi, Intermountain Tıp Merkezi, Salt Lake City, Utah, ABD;

††Kings Koleji Genetik ve Moleküler Tıp Bölümü, Londra, İngiltere;

‡‡Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Service de Pneumologie, Hôpital de Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre, Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre; Département Hospitalo-Universitaire (DHU) thorax Innovation, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre; UMRS 999, INSERM, Université Paris-Sud, LabEx LERMIT, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, Fransa.

Özet– Pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) kalıtsal yatkınlığı alanında geçtiğimizde dekatta majör bulgular elde edilmiştir. Bunların arasında, majör yatkınlık oluşturan gen olarak kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'nin (BMPR2) ve PAH herediter hemorajik telenjektazi ile ilişkili olduğunda majör gen olarak aktivin A reseptör tip-II benzeri kinaz-1'in (ACVRL1, ALK1 olarak da bilinir) tanımlanmasıdır. Ailesel PAH'da bilinen genler için mutasyonun tespiti yaklaşık %75'dir, ancak bu genlerin dikkatli bir incelemesinden sonra dahi olan mutasyon açığı halen açıklanamamıştır. PAH'a yatkınlık oluşturan ek genetik varyantların tanımlanması için, araştırmacılar bu makalede anlatılacak olan diğer genleri tanımlayabilmek için yeni nesil sekanslamanın gücünden yararlanmaktadır. İlave olarak, PAH için yaygın genetik yatkınlık faktörleri genom çapında ilişki çalışmaları ile tanımlanabilir ve bu makalede detaylandırılmıştır. Farklı ülkelerde PAH hastalarının geniş kayıt çalışmalarına dayanan ailelerin dikkatli araştırılması ve rutin genetik tanı ile kolaylaştırılmış çalışmaları düzenlenmektedir. Bu uzunlamasına veya kesitsel çalışmalar mutasyon taşıyıcılarında PAH'ın klinik özelliklerinin doğru bir şekilde tanımlanmasına izin verecektir. Moleküler genetik tanının yapılabilişliği majör predispozan genin aileler arasında oldukça farklı penetrans gösterebileceği hesaba katılarak ciddi bir hastalık için danışmanlık verilmesi dahil hasta bakımında yeni bir alanın açılmasına yol açmıştır. Hastalığın gelişimine yol açan mekanizmaların kavranması için moleküler bilgiler PAH'da etkilenmiş dokuların özellikle pulmoner vasküler dokular ve hücrelerin genomik çalışmaları ile elde edilebilir. Yüksek verimli genomik teknikler, yeni nesil sekanslama temelinde, ribonükleik asitlerin, mikro-ribonükleik asitler dahil örneklerin doğru kantitatif analizine izin verir ve deoksiribonükleik asit metilasyonu, histon metilasyonu ve asetilasyonu veya transkripsiyon faktörü bağlanması dahil epigenetik veya düzenleyici mekanizmaların genom çapında araştırılmasına müsaade etmektedir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D13–21) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Major discoveries have been obtained within the last decade in the field of hereditary predisposition to pulmonary arterial hypertension (PAH). Among them, the identification of bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2) as the major predisposing gene and activin A receptor type II-like kinase-1 (ACVRL1, also known as ALK1) as the major gene when PAH is associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The mutation detection rate for the known genes is approximately 75% in familial PAH, but the mutation shortfall remains unexplained even after careful molecular investigation of these genes. To identify additional genetic variants predisposing to PAH, investigators harnessed the power of next-generation sequencing to successfully identify additional genes that will be described in this report. Furthermore, common genetic predisposing factors for PAH can be identified by genome-wide association studies and are detailed in this paper. The careful study of families and routine genetic diagnosis facilitated natural history studies based on large registries of PAH patients to be set up in different countries. These longitudinal or cross-sectional studies permitted the clinical characterization of PAH in mutation carriers to be accurately described. The availability of molecular genetic diagnosis has opened up a new field for patient care, including genetic counseling for a severe disease, taking into account that the major predisposing gene has a highly variable penetrance between families. Molecular information can be drawn from the genomic study of affected tissues in PAH, in particular, pulmonary vascular tissues and cells, to gain insight into the mechanisms leading to the development of the disease. High-throughput genomic techniques, on the basis of next-generation sequencing, now allow the accurate quantification and analysis of ribonucleic acid, species, including micro-ribonucleic acids, and allow for a genome-wide investigation of epigenetic or regulatory mechanisms, which include deoxyribonucleic acid methylation, histone methylation, and acetylation, or transcription factor binding. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D13–21) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Florent Soubrier. UMR_S 956 UPMC INSERM, 91 Bvd de l'hôpital, 75634 Paris Cedex 13, Fransa.

e-posta: florent.soubrier@upmc.fr.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon genetiği

Pulmoner arteriyel hipertansiyona kalıtsal yatkınlık: Majör genlerden ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerine kadar-

Bilinen aile hikayesi olan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının yaklaşık %75’inde sorumlu olarak 300’den fazla bağımsız BMPR2 (transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β ailesinin bir tip II reseptör üyesini kodlar) mutasyonu tanımlanmıştır, ve PAH’ın altında yatan majör genetik belirleyici olacak şekilde görünüşte sporadik olan vakalarda %25’e varan oranlarda bu gende defektler saptanmaktadır.

[1] Birden çok aile bireyinde rastlanan ACVRL1 tip I reseptöründe ve belirgin şekilde daha düşük sıklıkta endoglin tip III reseptöründe saptanan patojenik mutasyonlar kalıtsal hemorajik telenjektazi (KHT) ile ilişkili PAH’a neden olmaktadır.[2] Hepsi birlikte, bu gözlemler TGF- β ailesinin PAH gelişimindeki önemli rolünü desteklemektedir. Sonuç olarak, bir seri çalışma yeni genetik varyantlar belirlemek için bilinen PAH genlerinde mutasyon olmayan hastaların kohortlarında TGF- β reseptör ve etkileyicilerini araştırarak yeni gen arayışı yaklaşımını benimsemiştir. Konvansiyonel analitik tekniklerle, Shintani ve ark.[3] 23 Japon vakasının panelinde kemik morfogenetik protein (BMP) –sorumlu gen SMAD9 (p.C202X) kısalma mutasyonu saptamıştır. İkinci bir kısalma mutasyonu (p.R294X) başka bir asya kökenli hastada tespit edilmiştir.[4] BMP-özgü SMAD’ların ve SMAD4’ün benzer görüntülenmeleri 198 idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastasında 4 varyant tanımlamıştır. Bu varyantlar; standart BMP-aracılı aşağı doğru sinyalleşme sonuçlarına olan orta düzey etkilerinin bilinmeyen önemine göre SMAD1(p.V3A), SMAD1 (p.V3A), SMAD4(p.N13S; c.1448-6T>C), ve SMAD9 (p.K43E) olarak tanımlanmıştır. [5] SMAD9 varyantları daha etkileyicidir, çünkü bu veri SMAD9 olmayan fare modelinde pulmoner hipertansiyonun klinik ve histopatolojik özelliklerinin gelişmesi ile desteklenmektedir.[6] Daha yakın zamanda, 43 hastalık İPAH kohortunda tip I BMPR1B (p.S160N ve p.F392L9 reseptöründe 2 missense mutasyon bildirilmiştir. Sonraki işlevsel ve haberci tahliller bu varyantların SMAD9 indüksiyonu yaptığı ve fonksiyon kazanma mekanizmasının belirleyicisi olan transkripsiyonel aktivitenin artırılmasını tetiklediğini bildirmiştir. SMAD9 mutant fare modeli ile yapılan bu gen için haplo yetmezlik için bir moleküler meka-

nizmayı destekleyen önceki çalışmaların yanı sıra, Chida ve ark.[7] bu bulguya zıt sonuçlar elde etmiştir ve fonksiyonel seviyeler üzerine ileri araştırma gerekir. Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (KPAH) için bilinen genlerde tespit edilebilir mutasyon saptanmamış PAH ile birden fazla aile üyesinin etkilendiği

3 nesil aileyi çalışmak için tam exome sekanslama kullanan Austin ve ark.[8] KPAH için yeni bir gen tespit etmiştir: Caveolin-1 (CAV1). Aynı zamanda İPAH olan bir çocukta bir çerçeve kayması mutasyonu saptamışlardır. CAV1 endotelde ve akciğerin diğer hücrelerinde kaveoladan zengin bir membran proteinini kodlar. Kaveolalar, TGF- β süper ailesi, nitrik oksit yolağı, ve G-protein eşleşmeli reseptörleri gibi hücrel sinyal kaskadını başlatan hücre yüzeyi reseptörlerinde boldur. Plazma membranında anormal sinyal iletişimi PAH patogenezi için bir mekanizma olabilir. Çalışmaları CAV1’deki mutasyonların ailesel PAH ve İPAH olan nadir vakalarla ilişkili olduğunu ve PAH patogenezi için yeni bir kavram sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Tespit edilebilir KPAH mutasyonları bulunmayan birden çok üyesi etkilenmiş başka bir ailede eksom sekanslama ile KCNK3 potasyum kanalında yeni bir heterozigot missense varyant tespit edilmiştir.[9] Diğer ailesel PAH vakaları ve İPAH vakaları için analizler ek olarak 5 yeni heterozigot missense varyantı ortaya çıkarmıştır. Her 6 varyant da oldukça korunmuş amino asitlerde yer almaktadır ve siliko analizlerde hasar gördükleri öngörülmektedir. COS-7 hücrelerinde geçici transfeksiyon ile tüm yama klamp prosedürleri 6 mutasyonun da fonksiyon kaybı ile sonuçlandığını göstermiştir. Hepsi olmasa da bazı mutasyonlar fosfolipaz inhibitörü ONO RS-82 tarafından kurtarılmaktadır. KCNK3, 2 por alanlı süper aileden bir pH duyarlı potasyum kanalı kodlamaktadır.[10] Bu potasyum kanalının hipoksiye duyarlı olduğu ve istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonüsün sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir.[11-13]

Kısaltmalar:

BMP	Kemik morfogenetik protein
GDH	Glikojen depo hastalığı
GINA	Genetik bilgi korunması yasası
HDAC	Histon deasetilaz
HHT	Kalıtsal hemorajik telenjektazi
İL	İnterlökün
İPAH	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKH	Konjenital kalp hastalığı
KPAH	Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
miRNA	Mikroribonükleik asit
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PADKC	Pulmoner arter düz kas hücresi
PAEH	Pulmoner arter endotelin hücresi
TNP	Tek nükleotid polimorfizmi
TGF	Transforme edici büyüme faktörü

KPAH ve İPAH nedeni olarak bu genin tanımlanması ve kurtarıcı özgün mutasyonların gösterilmesi PAH tedavisi için yeni bir hedef sağlayabilir.

Çocukluk çağı başlangıçlı PAH, erişkin başlangıçlı PAH'dan bir kısım klinik ve genetik farklılıklar içerir. Sporadik vakalarda tespit edilen BMPR2 mutasyonlarının sıklığı erişkin başlangıçlı PAH'dan oldukça düşüktür.^[14-16] Pulmoner hipertansiyon pek çok genetik bozuklukta yaygın olmayan bir komplikasyondur, ancak Down sendromu gibi belli başlı sendromlarda daha yaygındır.^[17] Down sendromunda artmış PAH riski soldan sağa kardiyak şantlara bağlıdır; ek olarak tıkanıcı uyku apne sendromu ile ilişkili üst hava yolu tıkanıklığı PAH dışı pulmoner hipertansiyonu tetikleyebilir.^[18] Konjenital kalp hastalığı (KKH) ve pulmoner hipertansiyon ile daha yaygın fakat daha az önemde ilişkili genetik sendromlar DiGeorge sendromu, VACTERL sendromu, CHARGE sendromu, Schimtar sendromu,^[19] Noonan sendromu^[20] ve konjenital diyafragmatik herni ile ilişkili konjenital anomalileri içerir. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili fakat KKH ilişkili olmayan genetik sendromlar Adams-Oliver sendromu,^[21,22] nörofibromatozis tip 1,^[23,24] uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, Cantu sendromu,^[25] otoimmün poliendokrin sendrom,^[26] mitokondriyal ensefalopati laktik asidoz ve inme benzeri ataklar dahil mitokondriyal bozukluklar,^[27] Gaucher hastalığı,^[28] and glikojen depo hastalıklarını (GDH-I ve GDH-III)^[29] içermektedir. Pulmoner hipertansiyon geliştirme mekanizmaları pek çok genetik sendrom için tam olarak açıklanabilmiş değildir ancak; KKH ile soldan sağa şant nedeniyle artmış pulmoner kan akımını, üst hava yolu obstrüksiyonunu, pulmoner damar stenozunu ve yeniden şekillenmesine yol açan hiperproliferasiyona neden olan vasküler düz kas hücre disfonksiyonunu (Adams Oliver syndrome,^[21,22] ve nörofibromatozis tip 1),^[24,30] pulmoner venöz obstrüksiyonu (Cantu syndrome)^[25] veya pulmoner basınçları arttıran difüze olabilir hepatik faktörlerin üretilmesini (Gaucher disease and GSD)^[29] içermektedir. Özellikle, Gaucher hastalığı ile birlikte pulmoner hipertansiyon olan hastalarda enzim replasman tedavisi ile primer metabolik bozuklukların tedavisine iyi cevap olduğu bildirilmiştir.^[28]

Nimmakayalu ve ark.^[31] mikrosefali, tiroid ve sensorinörol anormallikler ile ilişkili sendromik bir pulmoner hipertansiyon vakasında TBX2 ve TBX4'ü kapsayan bir mikrolezyon bildirmişlerdir. Yakın za-

manda, Kerstjens-Frederikse ve ark.^[32] mental retardasyon ve dismorfik özellikler ile ilişkili idiyopatik veya ailesel PAH olan 3 çocuğu aynı lokusu kapsayan delesyonları saptamak için genomik hibridizasyon ile araştırmışlar ve aynı zamanda TBX2 ve TBX4 genlerini de içeren 17q23.2'de 3 örtüşen delesyon saptamışlardır. Bu genler sonradan 20 çocukta sekanslandı ve küçük patella sendromundan sorumlu TBX4 geninde 3 ek mutasyon saptandı. TBX4 mutasyonu olan tüm hastalar küçük patella sendromunun bulgularını sergilemekteydi. Karşıt şekilde, bilinen küçük patella sendromu olan hastaların dikkatli tetkiki pulmoner hipertansiyon varlığını gösterememiştir.

PAH için yatkınlık oluşturan genlerin tanımlanmasında uygulanan bir diğer yaklaşım tüm genoma dağıtılan polimorfik işaretleyicilerin (tek nükleotid polimorfizmleri [TNP]) kullanılmasıdır. Bu yaklaşım, iki grupta genotip sıklıklarının karşılaştırılması ve hastalık ve işaretleyici arasında bir ilişkiye işaret eden belirgin bir farklılık tespit debilmek için büyük sayıda hasta ve kontrol grubunu gerektirmektedir. Böyle bir yaklaşım ile, Germain ve ark.^[33] TNP ilişkili İPAH ve BMPR2 mutasyonu ilişkili olmayan ailesel PAH tanımlamışlardır. PAH için TNP risk aleli risk oranı 1.97 (95% güven aralığı: 1.59 - 2.45; $p=7.47 \times 10^{-10}$) ve Kr 18q22.3 üzerindeki Cerebellin 2 (CBLN2) genine yakındır.

BMPR2 mutasyonlarının penetransındaki çeşitliliklerin moleküler temeline pek çok çalışmada değinilmiştir. Bu soru, istatistiksel anlam kazanabilmesi için büyük sayılarda hasta gerektirirken çalışmalara dahil edilebilecek hasta sayısının sınırlılığı ile daha da güçleşmiştir. Farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Philips ve ark.^[34] BMPR2 penetransını etkileyebilecek BMPler ve TGF- β 1 sinyal yolları arasında olası bir dengesizliği araştırmak için TGF- β 1 geninde fonksiyonel bir polimorfizmi araştırdılar. TGF- β 1 polimorfizminin tanı yaşını ve BMPR2 mutasyonlarının penetransını etkilediğini ileri sürdüler. West ve ark.^[35] etkilenmiş olsun olmasın BMPR2 mutasyon taşıyıcılarının immortal B lenfosit hücre serinde gen ekspresyonunu çalışan farklı bir yaklaşım kullandılar. En dikkat çekici ekspresyon farkı yalnızca kadınlarda yaklaşık 10 kat daha düşük ekspresyon ile CPP1B1 geninde izlenmiştir.^[36] CYP1B1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkileri olan ve hayvan modellerinde pulmoner hipertansiyonu hafifleten 2-OH estradiol metabolitlerinin sentez yolağında

görev almaktadır.^[37,38] Karşıt olarak, CYP1B1 inhibe edildiğinde, proinflatuar, pronjiyojenik ve promitojenik etkileri olan 16- β -OH-estradiol ve -estrone sentezlenmektedir (Paulin and Michelakis^[39]). Ancak, CYP1B1 geni bozulmuş fareler gen etkisi bağlamında çevresel etkiye işaret edecek şekilde deneysel pulmoner hipertansiyon gelişiminde farklılıklar göstermektedirler.^[40] Bu sonuçlar, İPAH'da olduğu kadar KPAH'da da gözlenen PAH'da kadın cinsiyet hakimiyetini açıklayabilecek hormonal etkilerin karmaşıklığını göz önüne sermektedir.^[41] Nonsense aracılı ribonükleik asit (RNA) kusuru ile mutasyona uğramış mesajcı ribonükleik asitlerde (mRNA) bozukluğa yol açan BMPR2 mutasyonu taşıyan hastalardan elde edilen hücre kültüründe aynı tip yöntem ile Flynn ve ark.^[42] lenfositlerde mRNA ekspresyon profili zemininde bir PAH penetrans imzası önerdiler ve bu profil reaktif oksijen molekül formasyonlarının hastalığın gelişiminde önemli rolü rolü olduğunu desteklemektedir. Eş zamanlı inflamasyon mutasyona uğramış BMPR2 geninin patolojik etkilerini değiştirebilir.^[43,44]

Kalıtıl pulmoner arteriyel hipertansiyonun klinik prezentasyonu-

PAH için aile öyküsü olan hastaların yaklaşık %75'inde, PAH'a neden olduğu bilinen genlerde bir mutasyon saptanmıştır.^[1,15,45,46] en sık olarak BMPR2 mutasyonudur. Bilinen aile öyküsü olmayan hastalarda (sporadik ya da idiyopatik vakalar), yaklaşık %20 germ mutasyonu bulunmaktadır. HHT için kişisel ya da aile öyküsü olan hastalarda ACVRL1 mutasyonu tanımlanan majör nedendir. Benzer oranlarda mutasyon taşıyıcıları anoreksijen ile indüklenmiş PAH'da gözlenmektedir. Zıt olarak, ilişkili PAH'da (skleroderma ve bağ dokusu hastalıkları, portal hipertansiyon, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu) KKH'da bazı istisna bildirimler dışında BMPR2 mutasyonları saptanmamıştır. Not olarak, pulmoner venooklüzif hastalık vakaları nadiren BMPR2 mutasyonu ilişkilidir.^[47-49]

Kayıt çalışmalarının retrospektif analizi^[1,15,45,46] ve 1 prospektif çalışma^[50] BMPR2 mutasyonu taşıyan KPAH hastalarının aile öyküsünden bağımsız olarak mutasyonu olmayan İPAH hastalarına göre daha genç yaşlarda hastalığı geliştirdiğini göstermiştir. Dahası, KPAH hastaları tanı sırasında daha ciddi klinik ve hemodinamik fenotip (akut vazodilatör tedaviye daha az cevap, düşük kardiyak indeks, ve yüksek pulmoner vasküler rezistans) sergilerler ve ölüm ya da ak-

ciğer transplantasyonuna progresyona daha yatkındırlar (taşıyıcı olmayanlara göre daha erken yaşlarda).^[46,50-53] Ancak, analiz edilmiş gen taşıyıcılarının sayısı nispeten azdır. Risk sınıflaması ve klinik yöneim için genetik test yapmanın yararını değerlendirecek ileri çalışmalar gerekmektedir. Benzer bulgular ve kötü gidişli prognoz ACVRL1 mutasyonu olan belli sayıda pediatrik vakada da gözlenmiştir.^[50] Not olarak, ACVRL1 mutasyonu taşıyıcıları hem PAH hem de HHT geliştirebilirler. HHT 60 yaşlarında neredeyse tam bir penetrans segilediğinden, bazı ACVRL1 mutasyonu taşıyıcıları çok genç yaşlarda HHT'nin klinik kanıtını göstermeyebilirler. HHT için kişisel ve aile öyküsü için biriken bilgiler, "forme fruste" dahil özellikle de pediatrik vakalarda önemli görünmektedir.

Vanderbilt Pulmoner Hipertansiyon Kayıt Çalışmasının daha geniş bir değerlendirmesinde BMPR2 ilişkili ailesel PAH'da genetik beklenti olasılığı hakkında şüphe ortaya atmıştır.^[54] Ailelerin analizinde ilk aile tanısından sonra en az 57 yıl yaşayan mutasyon taşıyıcı bireylerde >%85 hastalık ortaya çıkmıştır. Bu ailelerde, önceki nesillerdeki erken yaşlarda başlangıç etkisi kaybolmakta, görünüşte etkilenmemiş taşıyıcılarda hastalığın penetransı zaman almakta ve 75 yaşına kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, genetik yatkınlık mevcut veri ile daha fazla desteklenmemektedir. Vanderbilt Pulmoner Hipertansiyon Kayıt Çalışmasında hastalık penetransı yeniden değerlendirildi:^[54] toplam 1683 kardeşten mutasyon taşıma oranını %50 olduğu varsayıldığında 842 taşıyıcı içerisinde (1683 kardeşin bir yarısı) 232 etkilenmiş birey veya toplamda %27 penetrans. Bireylerin 177'si kadın 59'u erkekti. PAH için kadın/erkek oranı önceki çalışmaları destekler şekilde 3:1 olarak hesaplandı. Kadın penetransı yaklaşık %42 ve erkek penetransı yaklaşık %14'tü. Bu cinsiyet farklılıklarının hastalıkta ve ailelere genetik danışma verilmesinde etkileri olmalıdır.

Genetik danışma ve testler-

İki uzlaş kılavuzu hekimlerin KPAH'ı destekleyen öyküsü olan hastalara profesyonel genetik danışma ve genetik test önermelerini önermektedir.^[55,56] Ek olarak, bu kılavuzların yazarları İPAH hastalarına hastalığa neden olabilecek mutasyon taşıma olasılıkları yüksek olduğundan genetik test ve genetik danışma olanağının hatırlatılmasını önermektedir. Kılavuzlar, diğer aile bireylerinden önce etkilenmiş İPAH hastalarına genetik danışma ve testlerin teklif edilmesini önermektedir. Etkilenmiş bir aile bireyinde hastalığa

neden olan mutasyonun tanımlanması eğer diğere aile bireyleri de test yaptırmak isterlerse daha az pahalı test yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Etkilenmiş bireyler ve “risk altındaki” aile bireyleri mutasyon durumlarını aile planlama amaçları için bilmek isteyebilirler. Prenatal tarama ya da implantasyon öncesi tanı ve yönetim mevcuttur. Reprodüktif tıp KPAH’ın yeni nesile transmisyonunu engelleyen pek çok seçeneğe olanak sağlamaktadır. Gerçekten, BMPR2 mutasyonu taşıyıcısı olan çiftler için güncel reprodüktif seçenekler çocuk yapmamak, prenatal genetik test yapmamak (reprodüktif şans), prenatal veya implantasyon öncesi genetik teşhis, gamet bağışı kullanılması veya evlat edinmektir. Prenatal tanı PAH’a predispozan bir mutasyon taşıyan fetüsün uterus içerisindeyken tespit edilmesine olanak sağlar. Prenatal tanı ailesel mutasyonun moleküler olarak tanımlanmış olmasını gerektirir. Eğer ailesel mutasyon tanımlanırsa, tıbbi düşük bir seçenektir.

Diğere bir seçenek ise implantasyon öncesi genetik teşhis, seçim ile ailesel mutasyonu taşımayan embriyoların implantasyonu ile tıbbi-destekli üretilir, böylece tıbbi düşük tehlikesi ortadan kalkmış olur. İmplantasyon öncesi genetik teşhis in vitro fertilizasyonu gerektirir ve başarılı bir bebek doğurulmasından önce birden çok defa tekrarı gerekebilir. İmplantasyon öncesi genetik teşhis her ülkede ulaşılabilir değildir ve her ülkede ya da her sigorta şirketince sigorta kapsamında değildir. Bu yöntemler pek çok diğere hastalık için kullanılmakta ancak penetransın tam olmadığı KPAH gibi durumlar için tartışmalıdır. Düşüğün ilerleyen gebeliklerdeki fizyolojik etkisi nedeniyle, özellikle de tam penetrans olmayan genetik hastalıklar için, seçilmiş KPAH ailesindeki pek çok hasta multidisipliner müzakere sonrası finansal olarak uygun ve tıbbi olarak elverişli ise implantasyon öncesi genetik tanıyı tercih etmektedir. Fransa’da, günümüzde, genetik tanı KPAH’a neden olan yüksek penetrans BMPR2 mutasyonu taşıyan seçilmiş ailelere önerilmektedir. [57,58] Gebelik PAH için bir risk faktörü olduğundan, baba adayı mutasyon taşıyıcısı olan çiftlere genetik tanı önerilmektedir.

Genetik testler, PAH gelişimi için yüksek risk altındaki PAH’a neden olan mutasyonun semptomatik olmayan taşıyıcılarını belirlemeye izin verir. Mutasyon taşıyıcılarında hastalığın gelişimini önleyen kanıtlanmış bir girişim ya da tedavi mevcut değildir. Bu mutasyon taşıyıcılarında risk sınıflamasını geliştirecek

PAH penetransını modifiye eden ilişkili genetik veya çevresel faktörler halen bilinmemektedir. Bu nedenle, genetik testler akrabalar arasında mutasyon taşıyıcısı olmayan ve kalıtsal hastalık için artmış riski olmayan bireylerin etkin şekilde belirlenmesini sağlayacak ve olasılıkla belirgin bir rahatlama oluşturacaktır; ancak mutasyon taşıyıcıları, hekim hangi hastanın hangi zamanda hastalık geliştireceğini belirleyemeyeceğinden pek çok belirsizlik ile karşı karşıya kalacaktır. Günümüzde böyle hastalara egzersiz dispnesi gibi belirtiler için acil değerlendirme ile birlikte yıllık Doppler ile ekokardiyografi takibi önerilmektedir. Asemptomatik akrabalarındaki pozitif ya da negatif genetik sonuçların fizyolojik etkisi nedeniyle presemptomatik genetik danışma pulmoner hipertansiyon uzmanı, genetik danışman, fizyolog ve hemşireden oluşan multidisipliner bir takım eşliğinde sağlanmalıdır.

Fransa’da, mutasyon taşıyıcılarının 200 kadar akrabası presemptomatik genetik test için gönüllü olmuştur. Bu onlarca asemptomatik BMPR2 mutasyon taşıyıcısının tanımlanmasını sağladı. Devam eden bir çalışma bu kohortta presemptomatik tarama ve takibin etkinliğini değerlendirmektedir. Bu çalışmada tüm taşıyıcılara yıllık egzersiz testi, Doppler ekokardiyografi, dolaşımdaki biyobelirteçlerin ölçümü (ve istirahat ve egzersiz sağ kalp kateterizasyonu) dahil tam teşekküllü değerlendirme yapılmaktadır (NCT01600898). Uzun dönem takip, araştırmacılara, presemptomatik BMPR2 mutasyonu taşıyıcılarında PAH’a ilerlemenin öngördürücülerini tespit etme olanağı sağlayabilecektir. Bu aktif monitorizasyon yaklaşımı araştırma amaçlı kalmaktadır ve gelecek kılavuzların düzenlenmesine yardımcı olabilir.

Birleşik Devletler’de, hekimler, PAH hastaları, ve onların aile üyeleri çeşitli nedenlerden dolayı oldukça nadir olarak presemptomatik genetik test yapılmasını benimsemiştir. Birincisi, genetik testler nispeten pahalıdır. İkincisi, pozitif (anksiyete ve depresyon) ya da negatif (etkilenmemişliğin suçluluğu) testin fizyolojik etkisi bazı bireyler için önemlidir. Bu etkiler, kendi mutasyon durumlarını bilmek istemeyen aile bireyleri için istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Üçüncüsü, Birleşik Devletler’de Genetik Bilgi Korunması Yasası (Genetic Information Non-Discrimination Act (GINA) (HR 493)) pasajına rağmen genetik bilgiyi ortaya çıkarmada endişeler devam etmektedir. GINA sigortacılar ve işverenlerce genetik bilginin ortaya çıkarılmasından korusa da, GINA korumalarında halen

boşluklar mevcuttur (ör: hayat sigortası, engelli ya da uzun dönem sigorta başvurularında). Zıt olarak, Pulmoner Hipertansiyon Fransız Ağı geçtiğimiz 10 yıl içinde ücretsiz genetik danışma için gönüllü 1000'den fazla bireye genetik danışma başlattı (M. Humbert, personal communication, June 2013).

Bir Alman konsept kanıtı yaklaşımı^[59] ve Avrupa Birliği'nde daha büyük bir çalışma, aile üyelerinin istirahat, egzersiz ve hipoksi sırasında Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ile egzersiz ve hipokside kontrol grubuna göre bu hastalarda özellikle de indeks hastalarla birlikte BMPR2 mutasyonu taşıyan akrabalarda belirgin şekilde daha yüksek sıklıkta artmış triküspit yetersizlik velositesi izlendiğini açığa çıkarmıştır.^[60] Bu, egzersiz ve hipoksiye yükselmiş hesaplanmış pulmoner arter basıncı ailesel kümelenmede genetik olarak tespit edilebilir. İPAH ve KPAH hastalarının akrabalarında invaziv olmayan değerlendirilmenin klinik değerini analiz etmek ve bu kohort için bir erken tanı algoritması geliştirebilmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon genomikleri

PAH'ın altında yatan genetik varyasyonlar ve mutasyonların araştırılmasının yanında, mümkün olduğunda akciğer dokusunun veya özel hücre tiplerinin veya dolaşımdaki kan hücrelerinin moleküler incelemesi hastalığa ilişkin mekanizmalarla ilgili önemli bilgiler sağlayacaktır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon akciğerlerinde somatik genetik değişiklikler-

Geçtiğimiz dekatta PAH patogenezinin neoplastik benzeri bir süreç olduğu hipotezini geliştirmek için önemli kanıtlar birikmiştir.^[61-63] İdiyopatik ve anoreksijen PAH vakalarının akciğerlerindeki pleksiform lezyonların mikrodiseksiyonu endotel hücrelerinin monoklonal X-inaktivasyon paterni olduğunu göstermiştir.^[62,64] Bazı lezyonlar, aynı zamanda, mikrosatelit kararsızlık, hereditör nonpolipozis kolon kanserinin bir belirteci ve apoptozis düzenleyici BAX'da mutasyonlar göstermektedir.^[65] Pulmoner arter endotel hücrelerinde (PAEH) ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde (PADKH) gözlenen pek çok normal özellikler artmış proliferasyon, azalmış apoptozis, hipoksi ile indüklenen faktör -1-alfa aktivasyonu, mitokondriyal bozukluklar ve oksidatif metabolizmadan glikolitik metabolizmaya kayma dahil olmak üzere kanser analogudur.^[66-72]

Kopya sayısı varyasyonlarının değerlendirilmesi için TNP tahlillerinin veya karşılaştırmalı genomik hibridizasyon tahlil verilerinin kullanımı PAH için önemli bilgiler sağlayabilir. PAH hastalarının hiperproliferatif PAEH ve PADKH'lerinin analizi endotel hücrelerinde hastaların akciğer dokusunda floresan in situ hibridizasyon ile doğrulanmış geniş skalada genomik değişiklikler tanımlamıştır.^[73] Germline BMPR2 mutasyonu olan hastalarda ikinci bir genetik vuruşun ilk kanıt olacak ve aynı zamanda hastalığın farklı tiplerinde somatik değişikliklerin görülebileceğini destekler şekilde anormallikler kalıtsal, idiyopatik ve ilişkili PAH vakalarında tespit edilmiştir. Ancak, BMPR2 lokusunda heterozigozitenin doğrudan kaybı için kanıt bulunmamaktadır.^[74] Bazı vakalarda, sitogenetik anormal subklon edinilmesi öncesinde dahi PAEH'ler klonal gibi görünmektedir.^[73] Bu altta yatan farklı bir genetik mutasyonu ya da kromozom yeniden düzenlenmesi için başka sıkıntıların varlığını destekler, hipotez ile iyi örtüşen bir bulgu endotel apoptozisinin PAH'ın erken evrelerinde proliferatif, apoptoza dirençli hücrelerde seçim yapılmasına yol açmasıdır.^[75]

PADKH proliferasyonu da kromozom anormallikleri insidansı PAEH'lerinden daha düşük dursa da PAH'da vasküler yeniden şekillenmenin kritik bir bileşenidir.^[62] Bu farklar için nedenler günümüzde açık değildir.

Bu çalışmalar için bir kısıtlılık, son dönem hastalığı temsil eden eksplante edilmiş ya da otopside elde edilmiş akciğer dokularına olan gerekliliğidir. Ancak, erken evre PAH'dan akciğer biyopsisi ile doku elde etmek uygulanabilir değildir. Bir diğer önemli husus bu anormalliklerin in vitro hücre kültüründeki basit artefaktlar olmadığının gösterilmesidir. Kültür yapılmamış akciğer dokusunda floresan in situ hibridizasyon ile 2 kromozom delesyonlarının doğrulanması ve kistik fibrozis veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalardan eksplante edilmiş akciğer hücrelerinden veya pek çok kontrol grubunda herhangi bir tespit edilebilir anormalliğin olmayışı dahil bir seri kanıt buna karşı çıkmaktadır.^[73]

mRNA ekspresyonu çalışmaları-

Akciğer dokusundaki erken ekspresyon çalışmaları küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sınırlanmıştır. Dolaşımdaki dokularda (periferik kan) alternatif stratejiler transkripsiyonel profil çıkarma imkanı

öne sürmüştür.^[76] “Tek başına skleroderma”yı “sistemik skleroz ilişkili PAH” hastalarından ayırt etmek için dizi temelli sınıflama için kohort büyüklüğünü genişletmenin ve iyi tanımlanmış fenotiplerin kullanılmasının etkinliği kan ve belirteçler ile gösterilmiştir.^[77] Akciğer dokusu gen profillerini incelerken geniş, iyi tanımlanmış kohortların kullanılmasında açık yarar vardır. Çeşitli yeni çaba bu yaklaşıma odaklanmıştır. Daha büyük akciğer dokusu örneklerinin dizi analizi pulmoner hipertansiyon ve pulmoner fibrozis arasında benzer yolak kesintileri göstermiştir.^[78] Belki bugüne kadarki akciğer dokusu mikromarray profili bunu göstermiş olsa da, pulmoner fibrozis hastalarında pulmoner hipertansiyon varlığı hem araştırma hem test algoritmasında özel bir gen ekspresyonu ile karakterize edilmektedir.^[79]

Hücre temelli ekspresyon çalışmaları seçilmiş hücre popülasyonlarında farklılıkların tespit edilmesinin yanı sıra seçilmiş yolakların özelliklerinin belirlenmesinde faydalıdır. Sistemik skleroz ilişkili PAH için, PAH olan ve PAH olmayan sistemik skleroz hastalarından elde edilen pulmoner fibroblastlar ve akciğer dokusu karakteristik gen ekspresyon işaretçileri göstermiştir.^[80] Global gen ekspresyonu işaretçilerini kullanan çeşitli çalışmalar BMPR2 eksikliğietkileri dahil daha güçlü yolakların analizlerini tanımlamıştır.^[81] İnterlökin (İL)-13’ün PAH patobiyolojisindeki rolü dizi oluşturma veri bazında^[82] ve hayvan modeli çalışmalarında araştırılmaktadır.^[83] Apelin ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama gibi potansiyel yeni tedavi hedefleri geniş olarak dizi temelli platformlarda çalışılmıştır.^[84,85] Tüm genomik yaklaşımların yeni sistem bazlı analiz yaklaşımlarından yararlanması önemli bir güçlüktür. Tüm ilişkili bilgilerin pulmoner vasküler hastalık sistem modeline eklemek kıymetli bilgiler sağlayacaktır.^[86]

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda miRNA’ların rolü-

Mikroribonükleik asitler (miRNAs); RNA’nın küçük, kodlama yapmayan, pek çok geni, yolağı ve hücreler arası karmaşık biyolojik ağları düzenleme kapasitesi olan tek başına veya bir diğeri ile birlikte hareket eden sekanslarıdır.^[87] Kanseri ve kardiyak hastalıklar gibi hastalıklarda, hastalık patogeneğinde miRNA’nın rolü iyi tanımlanmıştır.^[88] Kardiyovasküler hastalıklarda miRNA teknolojilerinin ve terapötik potansiyelleri Small and Olson^[89] tarafından özetlenmiştir. PAH merkezlerinde miRNA’lar için mekanis-

tik çalışmalar ve potansiyel terapötik etkiler en geniş evrensel araştırma miR-204 üzerine gerçekleştirilmiştir.^[90] Bu çalışmada, araştırmacılar aktive T hücre nükleer faktör aktivasyonu, BMPR2 aşağı regülasyonu, IL-6 üretimi, Rho yolağı, PADKH proliferasyonu ve apoptozise direnç gibi bilinen PAH patofizyolojik sürecine anormal miRNA ekspresyonunu bağlayan bir model sağladılar. Bu çalışma yalnızca miRNA’ların PAH’daki önemini göstermekle kalmamış aynı zamanda normal mi-204 seviyelerinin yeniden sağlanmasının insan PAH tedavisinde yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermiştir.^[90] Brock ve ark.^[91] BMPR2’nin miR-17-5p ve miR-20a tarafından doğrudan hedeflediğini ve IL-6’nın STAT3 indüksiyonu üzerinden miR-17/92’yi indüklediğini göstermiştir. miR17/92’nin tetikleyici bölgesindeki oldukça korunmuş ve fonksiyonel STAT3 bağlanma bölgesi bulunmuştur ve STAT3’ün ısrarcı aktivasyonu BMPR2 protein ekspresyonunda baskılanmaya yol açar.^[91]

BMP/TGF- β sinyal yolu kendi başına pek çok farklı miRNA’yı BMP ligandına cevap olarak olgun miRNA yukarı regülasyonunu sağlayan SMAD ve primer miRNA transkripti arasında iletişim üzerinden düzenler.^[92] Bu cevap BMPR2 veya SMAD9 mutasyonları olan hastalardan elde edilen akciğer vasküler hücrelerinde anormal miRNA regülasyonunun KPAH’da önemli bir rol oynadığını destekleyecek şekilde kaybolmuştu.^[4] Bir sistemlerin biyolojisi yaklaşımı bu BMP aracılı yolak ile düzenlenen miRNA’lardan birinde miR21 için merkezi bir rolü desteklemektedir.^[93] KPAH hücrelerinde miRNA anormallikleri hücre yüzeyinde BMPR-II protein miktarının artırılması ile ya da BMPR2 veya SMAD9’daki nonsense mutasyonların okuma domeynlerinin teşviki ile düzeltilebilir.^[94,95] Bu yaklaşımlar tıpkı diğer BMP sinyal yaklaşımları gibi birden çok miRNA seviyelerinin düzeltilmesinde avantaj sağlayabilir, bu nedenle KPAH’da terapötik yaklaşımlar açısından ümit vericidir. Pulmoner hipertansiyon insan dokularında ve hayvan modellerinde yapılmış diğer çalışmalar miR-17-92 kümesi ve miR-145 dahil ek miRNA’lara işaret etmiştir.^[91,96,97]

Toplam miRNA ekspresyonunu değerlendiren çeşitli yöntemler mevcuttur ve hem dizi tabanlı hem de polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı yöntemler “bilinen” miRNA sekanslarına dayanarak yanlı yöntemler olarak görünmektedirler. miRNA işlemleri miRNA sekanslarında değişikliği ile sonuçlanabildiğinden, en

yanlı olmayan ve artan şekilde benimsenen yöntem küçük RNA türlerini hedefleyen masif paralel sekanslama stratejilerinin kullanılmasıdır.

Epigenetik düzenlemeler ve pulmoner hipertansiyon-

Epigenetik özellikler kromozomda deoksiribonükleik asit sekanslarında bir değişiklik olmaksızın gerçekleşen değişikliklerden kaynaklanan kararlı kalıtsal fenotiplerdir.^[98] Epigenetik değişikliklerin, farklılaşmış hücrelerin farklı bir hücre kaderi ile sonuçlandığı hücresel yeniden programlamaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu düşünce, pulmoner hipertansiyonda PAH'lerin, PADKH'lerin ve adventisyal fibroblastların proliferasyon, apoptozise direnç, metabolik dönüşüm ve proinflamatuvar gen ekspresyonu gibi özelliklerinin belirgin olarak değiştiğinin gösterildiği gözlemlerle uyumludur. Yeni çalışmalar, pulmoner hipertansiyon sıçan modelinde süperoksit dismutaz-2 aşağı regülasyonunun SOD2 promoter ve intronik enhancer 2 CpG pozisyonunda dokuya özgün hipermetilasyonundan kaynaklandığını göstermiştir.^[99] Epigenetik çalışmalar için bir diğer aday da germ mutasyonu yokluğunda dahi pek çok PAH akciğerinde belirgin aşağı regüle edilmiş BMPR2'dir.^[78,100]

Çeşitli proteinlerde lizin rezidülerinden asetil gruplarının uzaklaştırılmasını histon deasetilaz katalizler. HDAC'ler nükleozomal histonları deasetilasyon ile gen transkripsiyonunu regüle ettikleri kromatin bağlamında çalışılmaktadır. Onsekiz memeli HDAC'leri 4 sınıfa gruplandırılmıştır.^[101] HDAC'lerin disregülasyonu kanser ve romatoid artritte inflamatuvar yollarla dahil çeşitli patofizyolojik süreçler ile ilişkilidir.

Sınıf 1 HDAClerin, özellikle de HDAC1'in ekspresyonu pulmoner hipertansiyon olan insan pulmoner arterlerinde ve pulmoner hipertansif modellerin akciğerlerinde ve damarlarında dramatik şekilde artmıştır. Bu bulgular temelinde, güncel çalışmalar pulmoner hipertansiyon patogenezinde sınıf 1 HDAClerin rolünü işaret etmeye başlamıştır. Üç haftalık hipobarik hipoksi sıçan modelinde, seçici sınıf 1 HDAC inhibitörü MGCD0103, PADKH proliferasyonunun baskılanmasının dahil olduğu mekanizma üzerinden pulmoner arter basıncını düşürmüştür.^[102] MGCD0103'ün antiproliferatif etkileri kısmen, FoxO3a transkripsiyon faktöründe yukarı regülasyona ve p27 siklin bağımlı kinaz inhibitörünü kodlayan gende aşağı yönlü indüksiyona bağlı gerçekleşmiştir.

İlaveten, HDAC inhibitörlerinin kardiyak hipertrofi ve fibrozisi azaltmak için kullanılabileceği giderek daha aşikar hale gelmektedir.^[103]

Sonuçlar

PAH gelişimi sırasında oluşan patofizyolojik değişiklikler ileri derecede karmaşıktır ve olasılıkla hücrede proliferatif ve metabolik değişikliklere yol açan gen ekspresyonunda değişikliğe neden olan pek çok genetik ve epigenetik mekanizmayı içermektedir. Bugüne kadar, tüm yaklaşımlar parça parça olmuştur ve hastalık gelişimine bütünsel bakışa izin vermemektedir. Genomik, metabolomik ve proteomiks dahil yeni yüksek verimli teknikler bir hastada ve farklı hücrelerde ve biyolojik sıvılarda hızla uygulanabilir ve hastalık ilerledikçe tekrarlanabilir. Böyle bir yaklaşım 1 birey için tanımlanmıştır ve faydalı bilgiler sağlamıştır.^[104] Böyle bir yaklaşım, özellikle de BMPR2 mutasyonu taşıyıcılarında hastalığın anlaşılması ve değerlendirilmesi için paha biçilmezdir. Aynı zamanda, seçilmiş ailelerde yeni nesil sekanslamanın PAH'ın kalıtsal formlarında rol alan önemli genleri tespit edeceğini beklemekteyiz. Her ne kadar yeni PAH genlerinin tanımlanması büyük oranda hasta için geçerli olamayacaksa da, patogenezin anlaşılmasında ve tedavi için yeni hedefler belirlenmesinde yeni bulguların desteği olacaktır. Aynı şekilde, büyük, iyi tanımlanmış PAH gruplarının analizlerinde yaygın varyasyonlar tespit edilmiştir ve bu genom çapı ilişkili çalışmaların replikasyonu ve uzantıları PAH'ın genetik görünümünün tanımlanmasına katkıda bulunacaktır.

Dr. Machado Actelion ve United Therapeutics'ten kurumsal destek fonu almış olup United Therapeutics ve Gilead'ın danışma kurulundadır. Dr. Grünig, Bayer Healthcare, Actelion, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Novartis, United Therapeutics, Alexion ve Pfizer'in danışma kurullarında görev üstlenmiş; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Actelion, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Novartis, United Therapeutics, Pfizer ve Alexion'dan danışmanlık ve konferans ücretleri almıştır. Dr. Geraci Uçuş Personeli Tıbbi Araştırma Enstitüsü Tıbbi Danışma Kurulunda (Medical Advisory Board for Flight Attendants Medical Research Institute) görev almıştır. Dr. Elliott, Actelion, Bayer, GeNO, Gilead, Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) ve United Therapeutics'den araştırma fonları alan ve Sorumlu Araştırmacı olduğu 'Intermountain Healthcare' tarafından istihdam edilmiştir. Ayrıca, Ikaria, CoTherix ve Boehringer

Ingelheim'dan huzur hakkı ve/veya danışmanlık ücretleri almıştır. Dr. Humbert, Actelion, Aires, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer'i ilgilendiren çalışmalarda bilimsel danışma kurulu üyesi ve araştırmacı olarak görev üstlenmiştir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

- Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S32–42.
- Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865–71.
- Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009;46:331–7.
- Drake KM, Zygmunt D, Mavrikakis L, et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1400–8.
- Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;32:1385–9.
- Huang Z, Wang D, Ihida-Stansbury K, Jones PL, Martin JF. Defective pulmonary vascular remodeling in Smad8 mutant mice. *Hum Mol Genet* 2009;18:2791–801.
- Chida A, Shintani M, Nakayama T, et al. Missense mutations of the BMPR1B (ALK6) gene in childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2012;76:1501–8.
- Long L, Crosby A, Yang X, et al. Altered bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta signaling in rat models of pulmonary hypertension: potential for activin receptor-like kinase-5 inhibition in prevention and progression of disease. *Circulation* 2009; 119:566–76.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
- Patel AJ, Honore E, Lesage F, Fink M, Romey G, Lazdunski M. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K_s channels. *Nat Neurosci* 1999;2:422–6.
- Hartness ME, Lewis A, Searle GJ, O'Kelly I, Peers C, Kemp PJ. Combined antisense and pharmacological approaches implicate hTASK as an airway O(2) sensing K(+) channel. *J Biol Chem* 2001; 276:26499–508.
- Olschewski A, Li Y, Tang B, et al. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2006;98:1072–80.
- Osipenko ON, Evans AM, Gurney AM. Regulation of the resting potential of rabbit pulmonary artery myocytes by a low threshold, O₂-sensing potassium current. *Br J Pharmacol* 1997;120:1461–70.
- Grunig E, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, et al. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res* 2004;56:571–8.
- Koehler R, Grunig E, Pauculo MW, et al. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2004;41:e127.
- Pfarr N, Fischer C, Ehlken N, et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2013;14:3.
- Greenwood RD, Nadas AS. The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. *Pediatrics* 1976;58:893–7.
- Rowland TW, Nordstrom LG, Bean MS, Burkhardt H. Chronic upper airway obstruction and pulmonary hypertension in Down's syndrome. *Am J Dis Child* 1981;135:1050–2.
- Vida VL, Padalino MA, Boccuzzo G, et al. Scimitar syndrome: a European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) multicentric study. *Circulation* 2010;122:1159–66.
- Tinker A, Uren N, Schofield J. Severe pulmonary hypertension in Ullrich-Noonan syndrome. *Br Heart J* 1989;62:74–7.
- Patel MS, Taylor GP, Bharya S, et al. Abnormal pericyte recruitment as a cause for pulmonary hypertension in Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129A:294–9.
- Piazza AJ, Blackston D, Sola A. A case of Adams-Oliver syndrome with associated brain and pulmonary involvement: further evidence of vascular pathology? *Am J Med Genet A* 2004;130A:172–5.
- Montani D, Coulet F, Girerd B, et al. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine (Baltimore)* 2011;90: 201–11.
- Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? *Chest* 2007;132:798–808.
- Kobayashi M, Kondo M, Mitsui Y. establishment of human endothelial cell lines in a serum-free culture and its application for expression of transfected prepro endothelin gene. *Hum Cell* 1991;4:296–305.
- Alghamdi MH, Steinrath M, Panagiotopoulos C, Potts JE, Sandor GG. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. *Pediatr Cardiol* 2010;31:872–4.
- Sproule DM, Dyme J, Coku J, et al. Pulmonary artery hypertension in a child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA(Leu) gene (m.3243A > G). *J Inherit Metab Dis* 2008 Jan 7 [E-pub ahead of print].
- Lo SM, Liu J, Chen F, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:643–50.
- Lee TM, Berman-Rosenzweig ES, Slonim AE, Chung WK.

- Two cases of pulmonary hypertension associated with type III glycogen storage disease. *JIMD Rep* 2011;1:79–82.
30. Engel PJ, Baughman RP, Menon SG, Kereiakes DJ, Taylor L, Scott M. Pulmonary hypertension in neurofibromatosis. *Am J Cardiol* 2007;99:1177–8.
 31. Nimmakayalu M, Major H, Sheffield V, et al. Microdeletion of 17q22q23.2 encompassing TBX2 and TBX4 in a patient with congenital microcephaly, thyroid duct cyst, sensorineural hearing loss, and pulmonary hypertension. *Am J Med Genet A* 2011;155A: 418–23.
 32. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;50:500–6.
 33. Germain M, Eyries M, Montani D, et al. Genome-wide association analysis identifies a susceptibility locus for pulmonary arterial hypertension. *Nat Genet* 2013;45:518–21.
 34. Newman JH, Phillips JA 3rd, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med* 2008;148:278–83.
 35. Heath SC, Gut IG, Brennan P, et al. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1413–29.
 36. West J, Cogan J, Geraci M, et al. Gene expression in BMPR2 mutation carriers with and without evidence of pulmonary arterial hypertension suggests pathways relevant to disease penetrance. *BMC Med Genomics* 2008;1:45.
 37. Tofovic SP, Zhang X, Jackson EK, Zhu H, Petrusavska G. 2-methoxyestradiol attenuates bleomycin-induced pulmonary hypertension and fibrosis in estrogen-deficient rats. *Vascul Pharmacol* 2009;51:190–7.
 38. Tofovic SP, Zhang X, Zhu H, Jackson EK, Rafikova O, Petrusavska G. 2-Ethoxyestradiol is antimitogenic and attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Vascul Pharmacol* 2008;48:174–83.
 39. Paulin R, Michelakis ED. The estrogen puzzle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126:1016–9.
 40. White K, Johansen AK, Nilsen M, et al. Activity of the estrogen-metabolizing enzyme cytochrome P450 1B1 influences the development of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126: 1087–98.
 41. Paulus JK, Roberts KE. Oestrogen and the sexual dimorphism of pulmonary arterial hypertension: a translational challenge. *Eur Respir J* 2013;41:1014–6.
 42. Flynn C, Zheng S, Yan L, et al. Connectivity map analysis of nonsense-mediated decay-positive BMPR2-related hereditary pulmonary arterial hypertension provides insights into disease penetrance. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;47:20–7.
 43. Mushaben EM, Hershey GK, Pauculo MW, Nichols WC, Le Cras TD. Chronic allergic inflammation causes vascular remodeling and pulmonary hypertension in BMPR2 hypomorph and wild-type mice. *PLoS One* 2012;7:e32468.
 44. Park SH, Chen WC, Hoffman C, Marsh LM, West J, Grunig G. Modification of hemodynamic and immune responses to exposure with a weak antigen by the expression of a hypomorphic BMPR2 gene. *PLoS One* 2013;8:e55180.
 45. Austin ED, Cogan JD, West JD, et al. Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J* 2009;34:1093–9.
 46. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377–83.
 47. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary venoocclusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 889–94.
 48. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary venoocclusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:220–33.
 49. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary venoocclusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189–200.
 50. Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851–61.
 51. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2509–15.
 52. Liu D, Liu QQ, Eyries M, et al. Molecular genetics and clinical features of Chinese idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension patients. *Eur Respir J* 2012;39:597–603.
 53. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, et al. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. *Respir Res* 2011;12:99.
 54. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:892–6.
 55. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131: 1917–28.
 56. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250–94.
 57. Frydman N, Steffann J, Girerd B, et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2012;39:1534–5.

58. Hamid R, Loyd J. Pre-implantation genetic testing for hereditary pulmonary arterial hypertension: promise and caution. *Eur Respir J* 2012;39:1292–3.
59. Grunig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102:1145–50.
60. Gruenig E, Michelakis E, Vachieri JL, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1343–52.
61. Humbert M, Hoeper MM. Severe pulmonary arterial hypertension: a forme fruste of cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 551–2.
62. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998;101:927–34.
63. Rai PR, Cool CD, King JA, et al. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:558–64.
64. Tudor RM, Radisavljevic Z, Shroyer KR, Polak JM, Voelkel NF. Monoclonal endothelial cells in appetite suppressant-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1999–2001.
65. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tudor RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2–11.
66. Archer SL, Gombert-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JG, Weir EK. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H570–8.
67. Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, et al. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2630–41.
68. Fijalkowska I, Xu W, Comhair SA, et al. Hypoxia inducible factor1 α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol* 2010;176:1130–8.
69. Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al. Hyperproliferative apoptosisresistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L548–54.
70. Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in pulmonary pathophysiology. *Chest* 2005;128:592S–4S.
71. Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesisrelated molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001;195:367–74.
72. Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:1342–7.
73. Aldred MA, Comhair SA, Varella-Garcia M, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1153–60.
74. Machado RD, James V, Southwood M, et al. Investigation of second genetic hits at theBMPR2 locus as a modulator of disease progression in familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:607–13.
75. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, Wood K, Cool CD, Voelkel NF. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *Faseb J* 2005;19:1178–80.
76. Bull TM, Coldren CD, Moore M, et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:911–9.
77. Risbano MG, Meadows CA, Coldren CD, et al. Altered immune phenotype in peripheral blood cells of patients with sclerodermaassociated pulmonary hypertension. *Clin Transl Sci* 2010;3:210–8.
78. Rajkumar R, Konishi K, Richards TJ, et al. Genomewide RNA expression profiling in lung identifies distinct signatures in idiopathic pulmonary arterial hypertension and secondary pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1235–48.
79. Mura M, Anraku M, Yun Z, et al. Gene expression profiling in the lungs of patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest* 2012;141:661–73.
80. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011;63:783–94.
81. Davies RJ, Holmes AM, Deighton J, et al. BMP type II receptor deficiency confers resistance to growth inhibition by TGF- β in pulmonary artery smooth muscle cells: role of proinflammatory cytokines. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302: L604–15.
82. Hecker M, Zaslona Z, Kwapiszewska G, et al. Dysregulation of the IL-13 receptor system: a novel pathomechanism in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:805–18.
83. Daley E, Emson C, Guignabert C, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response. *J Exp Med* 2008;205:361–72.
84. Alastalo TP, Li M, Perez Vde J, et al. Disruption of PPAR γ /beatenin- mediated regulation of apelin impairs BMP-induced Mouse and human pulmonary arterial EC survival. *J Clin Invest* 2011;121: 3735–46.
85. Tian J, Smith A, Nechtman J, et al. Effect of PPAR γ

- inhibition on pulmonary endothelial cell gene expression: gene profiling in pulmonary hypertension. *Physiol Genomics* 2009;40:48–60.
86. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 2007;3:124.
 87. Rupani H, Sanchez-Elsner T, Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur Respir J* 2013;41:695–705.
 88. McDonald RA, Hata A, MacLean MR, Morrell NW, Baker AH. MicroRNA and vascular remodelling in acute vascular injury and pulmonary vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2012;93:594–604.
 89. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011;469:336–42.
 90. Courboulain A, Paulin R, Giguere NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med* 2011;208:535–48.
 91. Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. *Circ Res* 2009;104:1184–91.
 92. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 2008;454:56–61.
 93. Parikh VN, Jin RC, Rabello S, et al. MicroRNA-21 integrates pathogenic signaling to control pulmonary hypertension: results of a network bioinformatics approach. *Circulation* 2012;125:1520–32.
 94. Drake KM, Dunmore BJ, McNelly LN, Morrell NW, Aldred MA. Correction of nonsense BMPR2 and SMAD9 mutations by ataluren in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:403–9.
 95. Dunmore BJ, Drake KM, Upton PD, Toshner MR, Aldred MA, Morrell NW. The lysosomal inhibitor, chloroquine, increases cell surface BMPR-II levels and restores BMP9 signalling in endothelial cells harbouring BMPR-II mutations. *Hum Mol Genet* 2013;22:3667–79.
 96. Caruso P, Dempsie Y, Stevens HC, et al. A role for miR-145 in pulmonary arterial hypertension: evidence from mouse models and patient samples. *Circ Res* 2012;111:290–300.
 97. Pullamsetti SS, Doebele C, Fischer A, et al. Inhibition of microRNA-17 improves lung and heart function in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:409–19.
 98. Bruneau BG. Epigenetic regulation of the cardiovascular system: introduction to a review series. *Circ Res* 2010;107:324–6.
 99. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045–66.
 100. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002;105:1672–8.
 101. Gregoret IV, Lee YM, Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis. *J Mol Biol* 2004;338:17–31.
 102. Cavañin MA, Demos-Davies K, Horn TR, et al. Selective class I histone deacetylase inhibition suppresses hypoxia-induced cardiopulmonary remodeling through an antiproliferative mechanism. *Circ Res* 2012;110:739–48.
 103. McKinsey TA. Therapeutic potential for HDAC inhibitors in the heart. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:303–19.
 104. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012;148:1293–307.
- Anahtar sözcükler:** BMPR2; genetik; genomik; pulmoner hipertansiyon.
- Key words:** BMPR2; genetics; genomic; pulmonary hypertension.

Kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon

Pulmonary hypertension in chronic lung diseases

Dr. Werner Seeger,* Dr. Yochai Adir,† Dr. Joan Albert Barberà,‡ Dr. Hunter Champion,§
Dr. John Gerard Coghlan,|| Dr. Vincent Cottin,¶ Dr. Teresa De Marco, # Dr. Nazzareno Galiè,**
Dr. Stefano Ghio,†† Dr. Simon Gibbs,‡‡ Dr. Fernando J. Martinez,§§ Dr. Marc J. Semigran,|||
Dr. Gerald Simonneau,¶¶ Dr. Athol U. Wells,## Dr. Jean-Luc Vachiéry***

*Giessen ve Marburg Akciğer Merkezi Üniversitesi (UGMLC), German Center for Lung Research üyesi,
Max-Planck Akciğer ve Kalp Araştırma Enstitüsü, Giessen/Bad Nauheim, Almanya;

†Pulmoner Bölümü, Lady Davis Carmel Tıp Merkezi, Tıp Fakültesi, The Technion, Teknoloji Enstitüsü, Hayfa, İsrail;

‡Barselona Üniversitesi, Hastane Kliniği Hospital-IDIBAPS, Respiratuvar Hastalıklar üzerine Biyomedikal Araştırma Network Merkezi, Barselona, İspanya;

§UPMC Montefiore Hastanesi, Pittsburgh, Pensilvanya;

||Royal Free Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Londra, İngiltere;

¶Hospices Civils de Lyon, Louis Pradel Hospital, Respiratuvar Hastalıklar, Nadir Pulmoner Hastalıklar için Ulusal Referans Merkezi,
Ciddi Pulmoner Arter Hipertansiyon için Bölgesel Yetkinlik Merkezi, Claude Bernard Üniversitesi Lyon 1, INRA, Lyon, Fransa;

¶¶Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Kaliforniya, ABD;

**DIMES, Bologna Üniversite Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Uzmanlık Tıp Departmanı, Bologna, İtalya;

††Kardiyoloji Bölümü, Divisione di Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, İtalya;

‡‡Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, İmparatorluk Koleji Londra ve Kardiyoloji Bölümü, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi,

National Pulmonary Hypertension Service, Hammersmith Hastanesi, Londra, İngiltere;

§§Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Michigan Tıp Merkezi Üniversitesi, Ann Arbor, Michigan, ABD;

|||Massachusetts Genel Hastanesi, Kalp Yetersizliği ve Kardiyak Transplantasyon Merkezi, Boston, Massachusetts, ABD;

¶¶Centre National de Référence des Maladies Vasculaires Pulmonaires, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, Fransa;

##Royal Brompton ve Harefield NHS Foundation Trust, Londra, İngiltere;

***Kardiyoloji Bölümü, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belçika

Özet– Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve sarkodozis içeren difüz parankimal akciğer hastalığı (DPLD), egzersiz kısıtlanması ve pulmoner hipertansiyonla (PH) ilişkili olup, bu hasta grubunda hem PH insidansı artmıştır hem de PH diğer durumlara göre daha kötü prognozudur. Pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE) birlikteliği PH gelişmesine zemin hazırlar. Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu KOAH ve DPLD için temel tanı yöntemleridir. Eşlik eden solunum anormallikleri olan grup 1 PH hastaları ile grup 3 hastaların (akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH) ayırdedilebilmesi için, hastalar kapsamlı bir değerlendirilmeye yönelik olarak hem PH hem de akciğer hastalığında uzman olan merkezlere sevk edilmelidir. Bu makalenin yazarlarını içeren görev birimi, bu ayırım için kriterler sunmuş ve grup 3 hastaları için, KOAH, IPF ve CPFE olarak örneklendirildiği gibi, aşağıdaki tanımların kullanılmasını önermiştir: KOAH/IPF/CPFE PH olmadan (ortalama pulmoner arter basıncı [mPAP] <25 mmHg); PH'lı KOAH/IPF/CPFE (mPAP ≥25 mmHg); PH-KOAH, PH-IPF ve PH-CPFE; ciddi PH'lı KOAH/IPF/CPFE (mPAP ≥35 mmHg ya da düşük kardiyak indeksli mPAP ≥25 mmHg [CI<2.0 l/min/m²]; ciddi PH'lı PH-IPF ve ciddi PH-CPFE). Ciddi PH grubu, parankim hastalığına eşlik eden yaygın damarsal anormalliklerin (yeniden şekillenme) eşlik ettiğinin ve egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasının zemininde bozulmuş solunum rezervinden ziyade bozulmuş dolaşım rezervinin delillerinin bulunduğu az sayıda kronik akciğer hastalığı bulunan kişileri içermektedir. Efor dispnesi solunum fonksiyon testleri, azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ile orantısızdır ve egzersizle arteriyel oksijenizasyonda hızlı düşüş bu alt grubun kötü prognozla ilişkili tipik klinik özelliğidir. Pulmoner arter hipertansiyon ilaçları henüz grup 3 hastalar için onaylanmamıştır ve ilaçların etkilerini değerlendiren çalışmaların ciddi PH yaratan bu grup hastalar üzerine odaklanması gereklidir. Bu süreçte grup 3 hastalar bireyselleştirilmiş hasta bakımı için uzman merkezlere sevk edilmelidir. (JAmColl Cardiol 2013;62:D109–16) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Chronic obstructive lung disease (COPD) and diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis, are associated with a high incidence of pulmonary hypertension (PH), which is linked with exercise limitation and a worse prognosis. Patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) are particularly prone to the development of PH. Echocardiography and right heart catheterization are the principal modalities for the diagnosis of COPD and DPLD. For discrimination between group 1 PH patients with concomitant respiratory abnormalities and group 3 PH patients (PH caused by lung disease), patients should be transferred to a center with expertise in both PH and lung diseases for comprehensive evaluation. The task force encompassing the authors of this article provided criteria for this discrimination and suggested using the following definitions for group 3 patients, as exemplified for COPD, IPF, and CPFE: COPD/IPF/CPFE without PH (mean pulmonary artery pressure [mPAP]<25mmHg); COPD/IPF/CPFE with PH (mPAP≥25mmHg); PH-COPD, PH-IPF, and PH-CPFE; COPD/IPF/CPFE with severe PH (mPAP ≥35 mmHg or mPAP 25 mmHg with low cardiac index [CI <2.0 l/min/m²]; severe PH-COPD, severe PH-IPF, and severe PH-CPFE). The "severe PH group" includes only a minority of chronic lung disease patients who are suspected of having strong general vascular abnormalities (remodeling) accompanying the parenchymal disease and with evidence of an exhausted circulatory reserve rather than an exhausted ventilatory reserve underlying the limitation of exercise capacity. Exertional dyspnea disproportionate to pulmonary function tests, low carbon monoxide diffusion capacity, and rapid decline of arterial oxygenation upon exercise are typical clinical features of this subgroup with poor prognosis. Studies evaluating the effect of pulmonary arterial hypertension drugs currently not approved for group 3 PH patients should focus on this severe PH group, and for the time being, these patients should be transferred to expert centers for individualized patient care. (JAmColl Cardiol 2013;62:D109–16) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 12.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Prof. Werner Seeger. University of Giessen and Marburg Lung Center, Justus-Liebig University of Giessen, Klinikstrasse 33, D-35444 Giessen, Germany. e-posta: Seeger@mpi-bn.mpg.de.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi ve klinik ilişkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon prevalansı PH tanımına ve hastalık ciddiyetine bağlıdır (aşağıdaki metinde tartışmaya bakınız). GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) evre IV hastalarda birçok çalışmada bu hastaların %90 kadarında, en yüksek 20 ve 35 mmHg arasında değişen, sıklıkla 20 mmHg'den fazla ortalama pulmoner arter basıncı olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık %3-5 hastada mPAB 35-40 mmHg'den yüksektir.^[1,2] KOAH hastalarındaki vasküler lezyonların morfolojik görünümü, ciddi IPAH hastalarında olduğu gibi, PH şiddeti ile korelasyon gösterir.^[3] Ilımlı egzersiz koşulları altında bile, KOAH hastalarında mPAB değeri tipik olarak hızlı yükselir ve akciğer vasküler esneyebilirliğinin ve/veya genişleme yeteneğinin kaybolduğunu göstermektedir.^[4] KOAH'ta PH'nın ilerlemesi normalde yavaştır (yılda 1 mmHg'den az artış^[5]). Bununla birlikte, KOAH hastalarında PH olması (orta derecede olsa bile) mortalitenin güçlü bir göstergesidir ve mPAB ve/veya pulmoner vasküler direnç ile sağkalım arasında ters ilişki vardır.^[2,6,7] mPAB > 25 mmHg değerlerinde, KOAH hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı sadece %36 olarak bildirilmiştir. Pulmoner hemodinamik veriler, zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ya da gaz değişimi değişkenlerinden sağkalımın çok daha güçlü bir belirleyicisidir.^[7] Ayrıca, BT taraması ile tespit edilen genişlemiş pulmoner arter çapı, akut KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış ihtiyacını öngördürebilir.^[8]

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve difüz parankimal akciğer hastalığı. Sağkalımı sadece 2.5-3.5 yıl arasında değişen idiyopatik pulmoner fibrozisde (IPF) mPAP >25 mmHg değerleri, başlangıç araştırmalarına göre, sırasıyla %8.1 ve %14.9 olarak bildirilmiştir.^[9,10] İleri (%30-40) ve son dönem (>%60) IPF vakalarında bu değerler çok daha yüksek bulunmuştur.^[11-13] Bunlar arasında, az sayıda hasta mPAP >40 mmHg değeri ile başvurabilir (~9%^[14]). PH şiddeti ve akciğer fonksiyonunda bozulma ya da yüksek çözünürlüklü BT ile saptanan fibrozis skoru^[14] arasında ya hiç ilişki yoktur ya da çok zayıf bir ilişki saptanmıştır.^[15] Artmış dispne, istirahat halinde gaz değişiminde bozulma, akciğerin karbon monoksit difüzyonunda azalma, egzersize bağlı hızlı desatürasyon, yüksek BNP düzey-

leri, göğüs radyografisinde büyük ve dilate olmuş sağ kalp ve dolaşım bozukluğu nedeniyle oluşan egzersiz kapasitesinde kısıtlanma IPF'da PH gelişmesiyle ilişkilidir.^[12,16,17] Doppler tanımlı PH (sistolik PAP >50 mmHg^[16]) ve 17 mmHg'den yüksek sağ kalp

kateterizasyonnu ile ölçülmüş mPAB değerleri bile IPF'de bozulmuş sağkalımla ilişkilidir ve mPAB ve zorlu vital kapasite sağkalımın bağımsız göstergeleridir.^[10] DLPD/IPF'nın son evrelerinde PH'nın hızlı ilerlemesi bildirilmiştir.^[13] Bazı çalışmalarda, akciğer fibrozisinde PH'nın prognozu mPAB değerlerinden bağımsız bulunmuştur, fakat kardiyak indeksi <2,4 l/dak/m²^[18] düzeyindeki hastalarda birkaç aylık sağkalımla ve PVR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[19]

Birleşik pulmoner fibrozis ve amfizem ve diğer akciğer hastalıkları. Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği (CPFE) tahminen %30-50 tahmini oranında, PH gelişimi yatkınlığına neden olur.^[19,20] Bu durumda, şiddetli PH ve belirgin olarak bozulmuş DLCO'ya rağmen, normal ya da normale yakın akciğer hacimleri ve havayolu obstrüksiyonunun olmayışı ile karşılaşılabılır. PH açıkça CPFE'nin fonksiyonel profiline katkıda bulunur (ciddi dispne, ciddi bir şekilde etkilenmiş gaz transferi ve egzersize bağlı hipoksemi) ve kötü prognozla ilişkilidir.^[19-21] Sağ kalp kateterizasyonunda, PH hastalarının yarısında hemodinamik veriler ciddi düzeyde yüksek saptanmıştır. (%68'inde mPAP >35 mmHg, %48'inde >40 mmHg) ve CI'nın en doğru prognostik belirleyici olduğu gözlenmiştir.^[19]

Bazı vaka raporlarında ve yayınlanmış serilerde ilerlemiş sarkoidoz,^[22,23] ciddi kifoskolyoz, obezite-hipoventilasyon sendromu,^[24] Langerhans hücre histiositozu,^[25,26] ve az oranda ilerlemiş lenfanjiyoleyo-miyomatozis^[27] gibi örneklerde PH'nın rolünden söz

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
BNP	Beşin natriüretik peptit
BT	Bilgisayarlı tomografi
CI	Kardiyak indeks
CPFE	Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
DLCO	Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi
DPLD	Difüz parankimal akciğer hastalığı
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
FEV1	1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	Zorlu vital kapasite
IPAH	İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
mPAP	Ortalama pulmoner arter basıncı
PaCO ₂	Arteriyel kanda kısmi karbondioksit basıncı
PaO ₂	Arteriyel kanda kısmi oksijen basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PH-SA	Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RHC	Sağ kalp kateterizasyonu

edilmektedir. Bundan başka, yetişkin bronkopulmoner displazili^[28] ve kistik fibrozisli^[29] PH hastalarının insidansı zamanla artmaktadır.

Kronik akciğer hastalıklarına göre PH'nın değerlendirilmesi ve tanımı (grup 3). KOAH ve DPLD'de ekokardiyografi noninazif yöntem olarak tanıdaki ilk testir. Akciğer hastalığı olan hastalarda, ekokardiyografik bilgilerin sağ kalp kateterizasyonu ile karşılaştırılmasında, sırasıyla, %32'ye %68 pozitif prediktif değer ve %93'e %67 negatif prediktif değer bildirilmiştir.^[30,31] BNP ya da N-terminal prohormon BNP plazma düzeyleri şiddetli KOAH ve DPLD-ilişkili olarak PH'de yükselir. Fakat orta derecedeki PH'da sensitivitesi yoktur ve sol kalp bozuklukları nedeniyle kafa karıştırıcı olabilir.^[32] Buna rağmen, karışık DPLD popülasyonunda BNP düzeylerinin mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur.^[33] PH tanısında altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu, kronik akciğer hastalığında şu durumlarda yapılmalıdır: 1) Akciğer transplantasyonu gerekli görüldüğünde değerlendirme için; 2) Klinik kötüleşme ve ilerleyici egzersiz kısıtlanması ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda; 3) Progresif gaz değişimi bozuklukları ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda; 4) kesin bir prognostik değerlendirme kritik görüldüğünde; 5) noninvazif ölçümlerle şiddetli PH'dan şüphelenildiğinde ve ileri tedavi ya da klinik çalışmalara ya da kayıtlara dahil etme düşünüldüğünde; ve 6) sol ventrikül sistolik/diyastolik disfonksiyonundan şüphelenildiğinde ve pulmoner arter oklüzyon basıncının sınıflandırılması hastanın tedavi ve takibin değiştirilebileceğinde (Nathan ve Cottin'den uyarlanmıştır^[34]). İloprost ve NO inhalasyonunun PH-KOAH^[38] ve PH-IPF'de^[35-37] PVR ve m PAB'ı azalttığı gösterilmiştir. Fakat akut vazoreaktivite testinin akciğer hastalığı olan PH'lı hastalarda rutin kullanımını destekleyecek geçerli veri şuanda yoktur.

IPF hastalarında sağ kalp kateterizasyonu ve egzersiz testi birleştirildiğinde, ekokardiyografi ile ölçülen pik sistolik PAB, tepe O₂ alımı, anaerobik eşik, tepe O₂ satürasyonu ve CO₂ için solunum eşdeğeri ile korele bulunmuştur. Bu da PH'nın egzersiz kapasitesi üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir.^[17] KOAH'ta, egzersiz testi, hava akımı sınırlaması nedeniyle oluşan bozulmuş solunum rezervi ve PH nedeniyle bozulmuş dolaşım rezervi arasında, aşağıdaki metinde detaylandırıldığı gibi ayırım yapılabilir.^[39]

Akciğer hastalığında "orantılı" PH teriminin kul-

lanımı; altta yatan parankimal yeniden şekillenmenin, hipoksi nedenlerine eşlik ederek, tüm vasküler alanda "doğal" kayıplara neden olacağı ve böylece PVR'yi artıracığı düşüncesine dayanır. "Orantısız" PH terimi, zıt olarak, PH'nın şiddeti akciğer parankimal bozukluğun derecesi ile ilgili olarak yüksektir. Böyle bir takımıyıldızı-birliktelik şu gerçeği yansıtır olabilir: 1) Kronik parankimal hastalık progresif vasküler yeniden şekillenmenin tetikleyicisidir ve akciğer fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak gelişir; 2) Akciğer hastalığının bazı aşamalarında, PH "tesadüfen" ve fakat eşlik eden hastalıkların arka planından bağımsız ortaya çıkar. Bununla birlikte, sadece %80'den fazla normal akciğer dokusunun kaybı PH'a neden olacağı gerçeği göz önüne alındığında, aslında 25 mmHg'den büyük herhangi bir PAP değeri "orantısız" olarak kabul edilebilir.

Öneriler

Bu "orantısız" teriminin terk edilmesi önerilmektedir ve KOAH, IPF ve CPFE (ölçümler, gerektiğinde oksijen desteğiyle istirahat halinde alınır) için aşağıdaki tanımla kullanılabilir:

1. PH olmadan KOAH/IPF/CPFE (mPAP<25 mmHg)
2. PH'la birlikte KOAH/IPF/CPFE (mPAP ≥25 mmHg); PH-COPD, PH-IPF ve PH-CPFE); ve
3. Şiddetli PH'la birlikte KOAH/IPF/CPFE (mPAP≥35 mmHg ya da düşük CI (<2.0l/dak/m²); ile mPAP ≥25 mmHg; şiddetli PH-KOAH, şiddetli PH-IPF ve ciddi PH-CPFE.

Şiddetli PH için sınır değer olarak mPAP≥35 mm Hg değerinin seçimi gelecekteki çalışmalarda gözden geçirilmesi ve varsayımsal olarak ele alınması gereken aşağıdaki bulgulara/ varsayımlara dayanır:

1. "Ciddi PH grubu", parankimal hastalığa ciddi vasküler anormalliklerin eşlik ettiğinden şüphe edilen kronik akciğer hastalıklı hastaların az bir kısmını içermektedir.^[40] KOAH için, bu NETT (National Emphysema Treatment Trial)'deki popülasyonun ~%1'ine karşılık gelir.^[41]

2. KOAH/IPF'deki bu derecedeki PH'nın obstrüktif/restriktif ventilatuvar bozukluk nedeniyle oluşan azalmış egzersiz kapasitesini önemli ölçüde kötüleştirilen dolaşım bozukluğuna neden olduğu kabul ediliyor. Yakın zamanlı bir çalışmada mPAP ≥40 mmHg olan KOAH'lı hastalarda, egzersiz sonunda, dolaşım

rezervinin kaybolduğu (düşük mikst venöz oksijen saturasyonu ve azalmış kardiyak debi/oksijen tüketim oranı eğrisiyle saptanmış) solunum rezervinin korun- duğu (düşük arteriyel PaCO_2 ile gösterilmiştir), gös- terilmiştir.^[39] Zıt olarak, PH'ı olmayan ve orta dere- celi PH bulunan KOAH hastalarında dolaşım rezervi korunmakla birlikte (m PAB 31 mmHg) ventilatuvar bozulma nedeniyle kısıtlanır (solunum rezervinin tü- kenmesi, egzersiz sonunda arter PaCO_2 'nin artışı).^[39] Özellikle, KOAH/ mPAP ≥ 40 mmHg hastalarında FEV1 değerleri, PH olmayan KOAH hastalarındakin- den daha yüksek olsa bile, 6 dakika yürüme mesafe- si değerleri KOAH/ mPAP ≥ 40 mmHg hastalarından önemli ölçüde daha düşüktür. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak,^[1] bu bulgular KOAH hastalarındaki şiddetli PH'la birlikte dolaşım bozukluğunun egzer- siz kapasitesindeki kısıtlamaya katkıda bulunduğu görüşünü güçlü bir şekilde desteklemektedir. Benzer şekilde, IPF hastalarında yapılan çalışmalar, özellikle mPAP ≥ 35 mmHg olduğunda, PH gelişiminin, akci- ğer fonksiyon testlerinden bağımsız olarak, istirahat- ta karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin ve arteriyel oksijenasyonun belirgin düşmesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve egzersize bağlı arteriyel oksijenasyonun azalması ile sonuçlanmıştır.^[2,12,17]

Özellikle, IPAH hastalarında, akciğer havayolu ya da parankimal hastalık kanıt yokluğunda da, hava yolu obstrüksiyonu şeklinde, hafif ve orta derecede venti-

lasyon bozukluğu görülebilir.^[42-45] Bu çalışmaların en genişinde (171 IPAH hastası; ortalama yaş 45; orta- lama PVR 1,371 dyns x s x cm-5), ortalama tahmin edilen FEV1 değerinin %83 ve FEV1/FVC oranı (1 s'deki zorlu ekspiratuvar hacim/ Vital kapasite) %76 idi; IPAH hastalarının %22'sinde FEV1/FVC oranı %70'in altında bulunmuştu.^[45] Bu çerçevede, randomi- ze kontrollü çalışmalar, akciğer fonksiyon testleri so- nuçlarını kullanarak aşağıdaki aralıklarda PAH grubu dışlama kriterlerini oluşturdu: total akciğer kapasitesi tahmini değerin $< \%60-70$ 'i; FEV1 değeri tahmini de- ğerin $< \%55-80$; ya da FEV1/FVC oranı $< \%50-70$.

Bundan başka, akciğer hastalıkları (özellikle KOAH) yaygın durumlardır ve bu hastalarda PAH gelişimi mutlaka bu hastalıkların (grup 3 PH hasta tanımı) sonucu olmayabilir ama tesadüfi de olabilir. Hastanın akciğer grup 1 (PAH) ya da grup 3 (akci- ğer hastalığı nedeniyle oluşan PH) olarak sınıflandı- rılmasında belirsizlik söz konusu ise, hasta bu alanda uzman olan bir merkeze sevk edilmelidir. Grup 1 ve grup 3 arasında ayırım yapmak için önerilen bazı kri- terler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kronik akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH'nın tedavisi (Grup 3): PAH odaklı ilaçların uygun yarar / risk oranı için kanıt?

Altta yatan akciğer hastalığı güncel kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Bu kılavuzlar içinde, uzun

Tablo 1. Grup 1 (PAH) ve Grup 3 (Akciğer hastalığının bağlı PH) PH arasında ayırıcı tanı

Grup 1 (PAH) lehine kriterler	Parametre	Grup 1 (Akciğer hastalığının bağlı PH) lehine kriterler
Normal ya da hafif bozulmuş Tahmini FEV1 $> \%60$ (KOAH) Tahmini FVC $> \%70$ (IPF)	Ventilasyon fonksiyonu	Orta ya da ciddi bozulmuş Tahmini FEV1 $< \%60$ (KOAH) Tahmini FVC $< \%70$ (IPF)
Havayolu veya parankimal anormalliklerin sadece orta derecede olması ya da bulunmaması	Yüksek çözünürlüklü BT*	Karakteristik havayolu ve/veya parankimal anormallikler
Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri Korunmuş solunum rezervi Azalmış oksijen nabızı Düşük Co/Vo_2 eğrisi Alt sınırdaki karışık venöz oksijen doygunluğu		Tükenmiş ventilatuvar rezervinin özellikleri Azalmış solunum rezervi Normal oksijen nabızı Normal Co/Vo_2 eğrisi Alt sınırın üzerinde karışık venöz oksijen doygunluğu Egzersiz sırasında PaCO_2 'de artış

*BT tanısı olarak, PVOD ile ilişkili parankimal değişiklikler DPLD ile ilişkili olanlardan ayrılır. Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri şiddetli PH-KOAH ve PH-IPF'de belirtilmiştir, fakat, sonrasında majör akciğer fonksiyonu ve BT anormallikleri eşlik eder. Co/Vo_2 : Kardiyak debi/oksijen tüketim oranı; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi; DPLD: Difüz parankimal akciğer hastalığı; FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim; FVC: Zorlu vital kapasite; IPF: İdyopatik pulmoner fibrozis; PaCO_2 : Arter kanındaki kısmi kardioksit basıncı; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOD: Pulmoner veno-oklüzif hastalık.

dönem oksijen tedavisi dışında, terapötik yaklaşımların hiçbirisi hastalığın vasküler bileşeni üzerine odaklanmamaktadır. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı <60 mmHg olan KOAH hastalarında, PH gelişmesini geciktirmesiyle ilişkili olarak, uzun dönem oksijen tedavisi yaşam beklentisini iyileştirmektedir.^[46] DPLD’de, uzun dönem oksijen tedavisi, kontrollü çalışmalar tarafından desteklenmemiş olmakla birlikte, arteriyel oksijen saturasyonun >90% olarak devam ettirilmesi için tavsiye edilmektedir. PAH odaklı ilaçların mevcut durumu aşağıdaki metinde özetlenmiştir.

Akciğer fibrozisinde vazoaktif tedavi. Pulmoner kan akımını, ciddi etkilenen akciğer segmentinden daha az etkilenen segmente çeviren hipoksik vazokonstriksiyonun etkisinden dolayı, herhangi bir vazodilatör tedavi, akciğer hastalığında gaz değişimini kötüleştirebilir. Bununla birlikte, vazodilatörler dağılım özelliklerinden dolayı, daha iyi havalandıran ve oksijenlenen fibrotik akciğer bölgelerine girebilirler (inhale iloprost, treprostinil veya nitrik oksit^[35,37,47]) ya da bu bağlamda avantajlı olabilen normoksik vazodilatasyonu artırabilirler (fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil^[36,48]). Bununla birlikte, akciğer fibrozisi ile ilişkili PH’da prostanoidleri kullanan uzun dönemli çalışmalar bulunmamaktadır. IPF’de, nonselektif endotelin reseptör antagonisti (ERA) bosentan iyi tolere edilmiş olmakla birlikte,^[49-51] faz III çalışmalarda önceden belirlenen sonlanım noktası olan “akciğer fibrozisinde kötüleşme oluşumu zamanı”nı iyileştirememiştir.^[51] IPF’da, (ARTEMIS-IPF [Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis]) ve macitentan (MUSIC [Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical study]) çalışmalarında selektif ERA ile ilgili negatif çalışma sonuçları bildirilmiştir. ARTEMIS-IPF çalışması, respiratuvar sorunlar nedeniyle hastaneye yatış ve hastalığın progresyonunda artış nedeniyle sonlandırılmıştır.^[52] Tüm IPF grubunda, hastaların %11’i sonlanım noktasını etkilemeyen, PH ile başvurmuştur (mPAP≥25 mmHg). Bu sonuçlara dayanarak, Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı yakın zamanda, IPF hastalarında, PH varlığından bağımsız olarak, ambrisentan kullanımını kontraendike olarak bildirdi. Henüz, IPF ile ilişkili PH üzerine odaklı bosentanla ilgili çalışmalardan, sonuç alınmamıştır (B-PHIT [Bosentan in PH in Interstitial Lung Disease]; NCT00637065).

IPF hastalarında açık-etiketli bir çalışmada, silde-

nafilin 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.^[53] İlerlemiş IPF’de sildenafilin kontrollü çalışmasında birincil sonlanım değişkenine (%20’den fazla artış olan hastaların oranı) ulaşılamamış, fakat, arteriyel oksijenasyon, DLCO, dispne ve yaşama kalitesinde iyileşme [Sildenafil Trial Of Exercise Performance In Idiopathic Pulmonary Fibrosis]) sağlandığı görülmüştür.^[48] Bu çalışmadan elde edilen ekokardiyografik verilerin önceden belirlenen analizi (180 hastanın 119’u) sildenafilin, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonlu 22 hastadan oluşan altgrupta plaseboyla karşılaştırıldığında, 6DYM’yi koruduğunu ve St. George’s Questionnaire skorunu iyileştirdiğini göstermiştir.^[54] IPF ile ilişkili PH hastalarında sildenafil kullanımına odaklanan çalışmalardan ek kanıtlar beklenmektedir (NCT00625079; kayıtt durumu şuan bilinmiyor).

Preklinik ve klinik bulgular, hem endotelin hem de fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin pulmoner vasküler yatakta belirgin vazodilatör etkilerine ek olarak antiproliferatif kapasitesi olduğu görüşünü desteklemektedir.^[55] Bu kullanım alanı, deneysel PH modellerinde inaktive edilmiş nitrik oksit aksı ve güçlü pulmoner vazodilatasyon ve antiproliferatif etki açısından çözünebilir guanilat siklazın direkt uyarıcıları ve aktivörlerinin kullanımı sayesinde genişletilmiştir.^[56] Hem PAH hem de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonla ilgili faz II ve III çalışmalarındaki hastalarda çözünebilir guanilat siklaz riociguatin egzersiz kapasitesinde (birincil sonuç değişkeni) ve birkaç ikincil sonlanım noktalarında düzelleme sağladığını gösterdi.^[57-60] Yakın zamanlı faz II çalışmasında ikincil sonlanım noktasında (PAP’taki azalma) azalma izlenmemekle birlikte, PVR’ı azaltmada riociguatin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda sistemik vasküler dirençte azalma ve kardiyak debi ve 6DYM’de artış sağlanmıştır^[61]; PH-DPLD odaklı bir randomize kontrollü çalışma hazırlık aşamasındadır.

CPFE hastalarında PH spesifik tedavi ile bazı vakalarda hemodinamik verilerde iyileşme ve çok nadir olarak da klinik iyileşme bildirilmiştir.^[19,62] Randomize kontrollü çalışmalar halen mevcut değildir.

KOAH’ta vazoaktif tedavi. KOAH’ta, gaz değişimi bozulmadan pulmoner vazodilatasyon, düşük ventilasyon/perfüzyon oranlı bölgeler nedeniyle, akciğer fibrozisinden daha zor bir durumdur.^[63] Uzun dönem sonuçları bilinmemekle birlikte, inhale prostanoidler akut olarak, çoğunlukla PH-KOAH’da gaz değişimi-

mini korurken mPAP ve PVR'yı azaltabilir.^[64] Hafif dereceli KOAH vakalarında, bosentanın, randomize kontrollü küçük bir çalışmada, pik O₂ kullanımında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme olmaksızın gaz değişimini bozduğu gösterilmiştir.^[65] Küçük bir çalışmada ise, bosentan ile tedavi edilen PH-KOAH hastalarında egzersiz kapasitesinde iyileşme bildirilmiştir.^[66] Bu yüzden, PH-KOAH'ta pulmoner hemodinamik veriler ve egzersiz toleransı üzerine ERA'ların etkisiyle ilgili güvenilir ve sağlam veriler henüz mevcut değildir.

PH-KOAH hastalarında kısa dönem sildenafil uygulaması hemodinamik değişkenlerde iyileşme sağlamakla birlikte gaz değişimini bozmuştur.^[67] PH olmayan PH-KOAH hastalarında 1 ay sildenafil tedavisi 6DYM testini ve pik O₂ kullanımını etkilemedi, fakat yaşam kalitesini ve arter oksijenasyonunu kötüleştirmiştir.^[68,69] Pulmoner rehabilitasyonla ilgili yakın zamanlı randomize kontrollü sildenafil çalışması şiddetli PH'ı olmayan KOAH hastalarında iyileşme göstermede başarısız olduğu izlenmiştir.^[70] Buna karşılık, randomize kontrollü küçük bir çalışma şiddetli PH-COPD hastalarında sildenafilin uzun süreli kullanımına, 6DYM'de artış ve PAB'ta azalma eşlik ettiği bildirilmiştir.^[71] Bu nedenle, şiddetli PH bulun-

mayan KOAH hastalarında sildenafilin uzun dönem faydalı etkileriyle ilgili kesinlikle yeterli kanıt yoktur. Ek olarak, bu ajanın şiddetli PH-KOAH hastalarındaki etkisi hala netleşmemiştir.

PH-KOAH'ta riociguatin akut etkisi değerlendirildiğinde, gaz değişiminde (çoklu soy gaz eleme tekniği teknolojisi) büyük bir bozulma olmadan pulmoner hemodinamiklerde iyileşme bildirilmiştir (H.A. Ghofrani ve arkadaşları, yayımlanmamış sonuçları, Ekim 2013), bu yüzden bu endikasyonla ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

KOAH ve akciğer fibrozisi için öneriler

Şiddetli PH ve kronik obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı olan hastalara odaklı uzun dönem randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda PAH onaylı ilaçların kullanımıyla ilgili güvenilir bilgi sadece bu tip bir yaklaşımla sağlanacaktır. Bu gibi çalışmalarda, altta yatan patofizyolojideki büyük farklılıklar nedeniyle, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ayrı ayrı araştırılmalıdır. Akciğer fonksiyon testi, kardiyopulmoner egzersiz testi ve akciğer hava-yolu ve parankimal hastalık ile PH'ın şiddetine klinik ve BT kanıtlarına göre karar verilerek, tedavi önerileri ve sınıflandırma ile ilgili olarak aşağıdaki PH hasta grupları ayırt edilebilir (Tablo 2):

Tablo 2. Kronik akciğer hastalığı ortamında PH yönetimi

Altta yatan hastalık	İstirahatteki	İstirahatteki	İstirahatteki
	mPAP <25 mmHg	mPAP ≥25 ve <35 mmHg	mPAP ≥35 mmHg*
Tahmini FEV1 >%60 ile birlikte KOAH	PH yok	PH sınıflandırması belirsiz	PH sınıflandırması belirsiz:
Tahmini FVC >%70 ile birlikte IPF	PAH tedavisi önerilmez	PAH-onaylı ilaçlar ile tedaviye destek	Grup 1 (PAH) ve eşlik eden
BT: Hava yolu veya parankimal		destekleyen şuanda hiçbir bilgi yok	akciğer hastalığı ve grup 3
anormalliklerin sadece orta			(akciğer hastalığı nedeniyle
derecede olması ya da bulunmaması			oluşan PH)
Tahmini FEV1 <%60 ile birlikte KOAH	PH yok	PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE	PH sınıflandırması belirsiz:
Tahmini FVC <%70 ile birlikte IPF	PAH tedavisi önerilmez	PAH-onaylı ilaçlar ile tedaviye destek	Şiddetli PH-COPD,
BT'de kombine pulmoner fibrozis		destekleyen şuanda hiçbir bilgi yok	şiddetli PH-IPF, şiddetli
ve amfizem			PH-CPFE
			Kötü prognozdan dolayı bireysel
			hasta bakımı için hem PH
			hemde kronik akciğer
			hastalığında uzman olan
			merkeze sevk edin; randomize
			kontrollü çalışma gereklidir.

*Daha düşük PA basınçları KOAH/DPLD'li ve azalmış kardiyak endeks ya da sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda klinik açıdan anlamlı olabilir. CPFE: Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

1. Hafif obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı ve akciğer fonksiyon testinde hafif düzeyde bozulma ve BT analizinde büyük parankimal ya da havayolu bozuklukları tespit edilen ve klinik olarak anlamlı PH olan hastalar belirtilmelidir. Bu tip hastaların PAH (grup 1) ve eşlik eden akciğer hastalığına sahip olduğu ya da PH'ın akciğer hastalığıyla oluştuğu (grup 3) tanısal ikilemdir (önceden bahsedilen durumlara bakınız). Bu nedenle bu hastalar, yüksek çözünürlüklü BT, hemodinamik veriler, solunum fonksiyon testi ve kardiyopulmoner egzersiz testini içeren kapsamlı tanısal çalışmanın yapılması gereken uzman bir merkeze yönlendirilmelidir. IPF'de PH olma olasılığı KOAH'tan çok daha azdır.

2. Daha şiddetli obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı (tahmini FVC $<70\%$ olan IPF; tahmini FEV $<60\%$ olan KOAH) ve daha az ağır PH'ı (mPAP ≥ 25 mmHg ve mPAP <35 mmHg; PH-KOAH, PHIPF) ve kombine pulmoner fibrozis ve amfizemi olan ve PH eşlik eden (mPAP ≥ 25 mmHg ve mPAP <35 mmHg; PH-CPFE; akciğer hacimleri bu hastalarda korunabilir) olan hastalar sınıflandırılmalıdır. Kronik akciğer hastalığı ve PH ile başvuran hastaların çoğunluğunu bu grup oluşturur. Burada, PH onaylı ilaçla tedaviyi hiçbir veri şuanda desteklememektedir. Bundan başka, bu hastalardaki egzersiz kısıtlaması çoğunlukla dolaşım bozukluğundan ziyade ventilatuvar bozukluğa bağlı olduğundan, PAH tedavisinin faydası tartışmalıdır. Ayrıca, vazodilatörler özellikle KOAH'ta gaz değişimini bozabilir. Bu durum, vasküler değişikliklerin hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı gerçeğini dışlamaz ve bu açıdan gelecekteki terapötik hedef olabilir. Fakat, bu konuyla ilgili kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Daha şiddetli obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı ya da bunların bir kombinasyonu ile tanımlanan ağır ve şiddetli PH varlığı önceki metinde tanımlandığı gibi (mPAP ≥ 35 mmHg; şiddetli PH-KOAH; şiddetli PH-IPF; şiddetli PH-CPFE) ayırılmalıdır. Bu hastalar daha kötü prognoza sahiptir ve hem PH hem de kronik akciğer hastalığı konusunda uzman merkezlere bireysel hasta bakımı için sevk edilmelidir. Bu hastaların bazılarında, ayrıntılı hemodinamik veri analizinde, düşük ya da düşük normal kardiyak debi (bazal durumlar) ve/veya egzersiz testiyle yetersiz artan bir pik oksijen kullanımı kısıtlanmasına büyük ölçüde katkıda bulunabilir ve bu yüzden, fiziksel aktivite ve artmış sağ kalp ardyükü hemodinamik

bozulmanın temel nedenidir. Bu hastalar, saptandığında, tercihen randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmelidir. Ayrıca, şu an için hassas tedavi yaklaşımı olarak PHA onaylı ilaç kullanımı ve prospektif kayıt çalışmalarına dahil etme, gaz değişimi (PaO₂, PaCO₂) nin yakın takibi ile bu alt popülasyon için düşünülebilir. Gaz değişimi bozulmuş (hipoksik vazokonstriksiyon nedeniyle) ya da iyileşmiş (ilaça bağlı CI indeks artışı nedeniyle normoksik vazodilatasyon ve daha yüksek santral venöz oksijen saturasyonu) bulunabilir.

4. Son dönem obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ve bunların kombinasyonu bulunan hastalar da bu grup içine dahil edilmelidir. Bu hastalarda, PAH onaylı ilaçların kullanımı, şimdiye kadar, yaşam beklentisinin kısıtlı olmasından dolayı kabul görmemiştir. Bununla birlikte, güncel bilgiler transplantasyon için köprülemenin “Uyanık ekstrakorporeal membran oksijenasyonu” (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)^[72] ve uzun dönem noninvazif (noktürnal) ev tipi mekanik ventilasyonun bu hastaların yaşam beklentisini önemli ölçüde uzatabilir görüşüne karşı çıkmaktadır. Kontrollü çalışmalarda, PAH onaylı ilaçların yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini iyileştirip iyileştiremeyeceği, klinik kötüleşme zamanını uzatma ve mekanik destek ya da ekstrakorporel membran oksijenasyonu desteği alan ve PH'ın eşlik ettiği son dönem obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı hastalarında sağkalımı iyileştirme ve transplantasyona köprü olma konusundaki etkileri ele alınmalı ve değerlendirilmelidir.

Sarkoidoz, sistemik skleroz ve nadir akciğer hastalıklarının spesifik yönleri

Hasta serilerinde sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonun yaygınlığı yaklaşık %5'tir.^[73] Bununla birlikte, PH varlığını gösteren akciğer fonksiyon test sonuçlarına orantısız efor dispnesi, düşük PaO₂ ve düşük DLCO düzeyi^[74] olan hastalarda PH oranı %47 olarak bildirilmiştir ve sarkoidoz hastalarının %74'ü akciğer transplantasyonu için listeye alınmıştır.^[75] PH-SA hastalarının 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %60'tır^[76] ve PH bağımsız olarak kötü prognoz belirleyicisidir. PH, dikkate değer patofizyolojik heterojeniteyi yansıtacak şekilde, çok az ya da hiç intersitisyel akciğer hastalığı kanıtı olmadan ortaya çıkabilir.^[75] Pulmoner vasküler yatağın fibrotik ablasyonu, santral pulmoner damarların lenfadenopati ya da mediastenal fibrozis tarafından sıkıştırılması, pulmoner venozoklüzif hastalık,

sol ventrikül disfonksiyonu, portopulmoner hipertansiyon ve pulmoner damarların granülomlar nedeniyle invazyonu nedeniyle oluşan bir intrinsek vaskülopati gibi mekanizmalar PH-SA patogeneze katkıda bulunur.^[76] PH-SA'nın tedavisinde altta yatan sarkoidozun tedavisi, istirahat hipoksemisinin düzeltilmesi ve seçilmiş hastalarda akciğer transplantasyonu için sevk edilmesi PH-SA'nın tedavisini oluşturur. Vazoaktif tedavide olduğu gibi, pulmoner hemodinamik veriler ve egzersiz kapasitesindeki akut ve kronik iyileşmeler inhale NO, intavenöz epoprostenol, bosentan, sildenafil ve inhale iloprost için bildirilmiştir.^[77-79]; bununla birlikte, henüz büyük kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hastaların bireysel bazda tedavilerinin düzenlenmesi ve takipleri için PH-SA uzmanı olan merkezlere sevki önerilmektedir.

Sistemik sklerozu olan hastalarda, IPAH'takine benzer hemodinamik özelliklerle birlikte, hem pulmoner fibrozis hem de PH gelişebilir.^[80] Bu durumda PH'nın grup 1 ya da grup 3 olarak sınıflandırılması genellikle zorluk yaratır ve uzman merkezlerde karar verilmesi en uygun yaklaşımdır. Sistemik skleroz, PH ve interstisyel akciğer hastalığında, PAH tedavisi ile ilgili sadece retrospektif çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda faydalı etkiler net değildir.^[81] Nadir akciğer hastalığı olan ve yakın gelecekte herhangi bir randomize kontrollü çalışmanın gerçekleştirilmesinin çok olası olmadığı hastalıklarda, bu popülasyonda PH yaygınlığı hakkında güvenilir bilgi elde etmek ve PH odaklı terapinin klinik faydasının olup olmayacağıyla ilgili hipotez oluşturabilmek için kayıt çalışmaları desteklenmelidir. Ciddi kifoskolyoz,^[82] obezite-hipoventilasyon,^[24] Langerhans hücre granülopatisi^[25,26] ve ileri lenfanjiyoleiyomiyomatozisi^[27] olan hastalarda, PAH onaylı ilaçlara yanıtlarla ilgili bireysel sonuçlar vaka raporları bildirilmiştir.

Dr. Seeger, Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmacı ücreti aldı; ve danışman ücreti Bayer Pharma AG'den. Dr. Barberà, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan gönüllülük ve danışmanlık ücreti aldı; ve onun enstitüsü Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, ve Pfizer'dan araştırma başışı aldı. Dr. Champion, Bayer, Gilead, ve Pfizer'a danışman olarak çalıştı; Aires Pharmaceuticals'den araştırma fonu aldı. Dr. Coghlan, Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer ve United Therapeutics'den danışmanlık ve eğitim ücreti ve Actelion'dan donanım desteği aldı. Dr. Cottin, Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer'dan konuş-

macı ücreti, toplatılar için fon, çalışmalara katıldığı içim enstitüsü başış ve danışma kurulu üyesi olduğu için ve danışmanlık için ücret aldı. Dr. De Marco, Actelion ve Gilead'dan gönüllülük ve danışmanlık ücreti, United Therapeutics ve Novartis'ten araştırma başışı aldı. Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'te danışma kurulunda görev yaptı; Eli Lilly, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ücreti aldı; ve enstitüsü Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'ten araştırma başışı aldı. Dr. Ghio, Actelion ve Pfizer için danışmanlık yaptı. Dr. Gibbs, Gilead, Novartis, Actelion için danışmanlık yaptı; Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics'te danışma kurulu üyesi olarak görev yaptı ve konuşmacı ücreti aldı; ve United Therapeutics'ten araştırma fonu aldı. Dr. Martinez Amgen, Boehringer Ingelheim, Carden Jennings, Forrest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Ikaria, Janssens, MedImmune, Merck, Nycomed/Takeda, Pfizer ve Vertex'te danışma kurulunda çalıştı; Centocor, Forest, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssens, Nycomed/Takeda ve Stromedix yönlendirme komitesine ya da veri ve güvenlik izleme kurullarına katıldı; American Institute for Research, Axon, Grey Healthcare ve Sudler ile birlikte danışma telekonferansına katıldı; ve Bayer, Forest, GlaxoSmithKline, Nycomed ve Takeda için konuşmacı olarak görev yaptı; Incite, Foundation for Improving Patient Care, Inova Health System, Medscape/WebMD, NACE, NCME, Peer Voice, Projects in Knowledge, St. John's Hospital, St. Mary's Hospital, University of Illinois/Chicago, University of Texas Southwestern, UpTo-Date ve Wayne State University için sürekli tıp eğitimi programlarında danışmanlık yaptı; Informa'dan telif hakkı aldı. Dr. Simonneau'nun Actelion, Bayer, Eli Lilly, Novartis, Pfizer ve GlaxoSmithKline ile finansal ilişkileri vardır; Actelion'dan danışmanlık ve ders ücretleri aldı. Dr. Vahiery, Actelion Pharmaceuticals, Bayer Schering Eli Lilly, GlaxoSmithKline, and Pfizer'dan ders ücreti aldı ve danışma kurulu üyesi olarak görev yaptı; ve Actelion Pharmaceuticals, Merck, Bayer Schering, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan danışmanlık ücreti aldı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.

KAYNAKLAR

1. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am

- J Respir Crit Care Med 2005;172:189–94.
2. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373–80.
 3. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbrüchel D, Bøgelund Andersen C. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347–54.
 4. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:557–64.
 5. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993–8.
 6. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912–8.
 7. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.
 8. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913–21.
 9. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650–6.
 10. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:456–63.
 11. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357–67.
 12. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012;106:1613–21.
 13. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288–94.
 14. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715–21.
 15. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101: 2153–9.
 16. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52.
 17. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011;16:451–8.
 18. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26:7–19.
 19. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
 20. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
 21. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–5.
 22. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012;39:1520–33.
 23. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, Beynon H, Denton CP, Coghlan JG. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and metaanalysis of the published data. *Am J Cardiol* 2013;111:278–85.
 24. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012;2012:505274.
 25. Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142:1150–7.
 26. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Humbert M, Cordier JF. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with bosentan. *Eur Respir J* 2010;36:202–4.
 27. Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012;40:630–40.
 28. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
 29. Manika K, Pitsiou GG, Boutou AK, et al. The impact of pulmonary arterial pressure on exercise capacity in mild-to-moderate cystic fibrosis: a case control study. *Pulm Med* 2012;2012:252345.
 30. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40.
 31. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914–21.
 32. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain na-

- triuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.
33. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 36:819–25.
 34. Nathan SD, Cottin V. Chapter 12. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Monogr* 2012;57:148–60.
 35. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–7.
 36. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
 37. Blanco I, Ribas J, Xaubet A, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 2011;110:638–45.
 38. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:800–6.
 39. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166–74.
 40. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1:S45–53.
 41. Weinmann GG, Chiang Y-P, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): a study in agency collaboration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:381–4.
 42. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 163–5.
 43. Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax* 1987;42:131–5.
 44. Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoeper MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:524–8.
 45. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473–6.
 46. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–8.
 47. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:824–32.
 48. Network TIPFCR, Zisman DA, SM, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty R, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–8.
 49. Günther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;29:713–9.
 50. King J, Talmadge E, Behr J, et al. BUILD-1: a randomized placebocontrolled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
 51. King J, Talmadge E, Brown KK, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–9.
 52. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641–9.
 53. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131:897–9.
 54. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–708.
 55. Seeger W, Pullamsetti SS. Mechanics and mechanisms of pulmonary hypertension-Conference summary and translational perspectives. *Pulm Circ* 2013;3:128–36.
 56. Dumitrescu R, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 2006;113:286–95.
 57. Ghofrani H, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (CHEST-1). *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
 58. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (PATENT-1). *N Engl J Med* 2013; 369:330–40.
 59. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792–9.
 60. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:785–92.
 61. Hoeper MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013;41:853–60.
 62. Cottin V. Clinical case: combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertensionclinical management. *BMC Res Notes* 2013;6 Suppl 1:S2.
 63. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in

- pathophysiology and management. *Drugs* 2009;69:1153–71.
64. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension: a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012;7:e52248.
 65. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–28.
 66. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:15–21.
 67. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–8.
 68. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31:759–64.
 69. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268–75.
 70. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42:982–92.
 71. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53:81–5.
 72. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
 73. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246–52.
 74. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:108–16.
 75. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783–8.
 76. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:68–74.
 77. Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S8.
 78. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009;135:1455–61.
 79. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:110–20.
 80. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.
 81. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis and Rheum* 2011;63:2456–64.
 82. Hosokawa Y, Yamamoto T, Yabuno Y, et al. Inhaled nitric oxide therapy for secondary pulmonary hypertension with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and severe kyphoscoliosis. *Int J Cardiol* 2012;158:e20–1.

Anahtar sözcükler: Kombine pulmoner fibroz ve amfizem; akciğer fibrozu; KOAH-tükenmiş dolaşım rezervi; tükenmiş solunum rezervi; kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon.

Key words: Combined pulmonary fibrosis and emphysema; COPD; exhausted circulatory reserve; exhausted ventilatory reserve; lung fibrosis; pulmonary hypertension in chronic lung disease.