



# **Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2024**

## **Editörler**

Zeynep Pınar ÖNEN  
N. Gülfer OKUMUŞ

## **Editör Yardımcıları**

Şermin BÖREKÇİ  
Serhat EROL

[www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)





# Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2024

## Editörler

Zeynep Pınar Önen  
N. Gülfer Okumuş

## Editör Yardımcıları

Şermin Börekçi  
Serhat Erol



## Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2024

### Editörler

Zeynep Pınar Önen  
N. Gülfer Okumuş

### Editör Yardımcıları

Şermin Börekçi  
Serhat Erol

ISBN: 978-625-6615-06-9

Yayın Tarihi: Nisan 2024

### Türk Toraks Derneği

Turan Güneş Bulvarı No: 175/19 Çankaya-Ankara  
Telefon: 0312 490 40 50 - Faks: 0312 490 41 42  
toraks@toraks.org.tr - www.toraks.org.tr  
Yayıncı Sertifika No: 43794

### Sosyal Medya

Halk Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/>  
Facebook: @hayatnefeslebaslar

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri  
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara  
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07  
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Bu uzlaşma raporunun basım ve yayım hakları Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu raporun hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.





## YAZARLAR (alfabetik sırayla yazılmıştır)

### Ahmet Kaya Bilge

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Bahadır Gültekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

### Bedrettin Yıldızeli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

### Bülent Mutlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Dursun Akaslan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Ersan Atahan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Füsun Topçu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### H. Gül Öngen

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### İlknur Başyigit

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### İpek Çaylı Candemir

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

### İsmail Hanta

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Romatoloji Bilim Dalı

### N. Gülfer Okumuş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Nesrin Moğulkoç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı

### Oğuz Uzun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Pelin Karaca Özer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Serdar Küçüköğlü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Kardiyoloji Enstitüsü,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

### Serhat Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Tankut Akay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

### Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Züleyha Bingöl

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## KISALTMALAR

<b>ABD:</b> Amerika Birleşik Devletleri	<b>KKB:</b> Kalsiyum kanal blokeri
<b>6DYT:</b> Altı dakika yürüme testi	<b>KO:</b> Kardiyak output
<b>6DYM:</b> Altı dakika yürüme mesafesi	<b>KOAH:</b> Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>BDH:</b> Bağ dokusu hastalığı	<b>KPET:</b> Kardiyopulmoner egzersiz testleri
<b>BMPR2:</b> Kemik morfogenetik protein reseptörü 2	<b>KpK-PH:</b> Kombine postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon
<b>BNP:</b> Beyin natriüretik peptid	<b>KTEPH:</b> Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
<b>BPA:</b> Balonlu pulmoner anjiyoplasti	<b>L:</b> Litre
<b>BT:</b> Bilgisayarlı tomografi	<b>LAS:</b> Akciğer dağıtım skorlaması
<b>BTPA:</b> Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi	<b>L/dk:</b> Dakikadaki birim hacim; akım hızı
<b>cGMP:</b> Siklik guanozin monofosfat	<b>L/sn:</b> Saniyedeki birim hacim; akım hızı
<b>COVID:</b> Coronavirus ilişkili hastalık	<b>m:</b> Metre
<b>°C:</b> Sıcaklık birimi; santigrat derece-derece Celcius	<b>mçg:</b> Mikrogram
<b>cmH<sub>2</sub>O:</b> Basınç birimi; santimetre su	<b>mL:</b> Mililitre
<b>dk:</b> Dakika	<b>MPI:</b> Miyokardiyal performans indeksi
<b>DEFKY:</b> Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği	<b>MR:</b> Manyetik rezonans
<b>DLCO:</b> Karbon monoksit difüzyon kapasitesi	<b>NO:</b> Nitrik oksit
<b>DOAK:</b> Doğrudan oral antikoagulan	<b>NT-proBNP:</b> N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
<b>dPAB:</b> Diyastolik pulmoner arter basıncı	<b>NYHA:</b> New York Kalp Cemiyeti
<b>DSÖ:</b> Dünya Sağlık Örgütü	<b>OBDH:</b> Otoimmün bağ dokusu hastalıkları
<b>DPHS:</b> Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu	<b>OBDH-PAH:</b> Otoimmün bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon
<b>EIF2AK4:</b> Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4	<b>oPAB:</b> Ortalama pulmoner arter basıncı
<b>EKG:</b> Elektrokardiyografi	<b>PA:</b> Pulmoner arter
<b>EKMO:</b> Ekstrakorporal membran oksijenasyonu	<b>PAB:</b> Pulmoner arter basıncı
<b>EKO:</b> Ekokardiyografi	<b>PAH:</b> Pulmoner arteriyel hipertansiyon
<b>ERA:</b> Endotelin reseptör antagonisti	<b>PaO<sub>2</sub>:</b> Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
<b>ERS:</b> Avrupa Solunum Derneği	<b>PAUB:</b> Pulmoner arter uç basıncı
<b>ESC:</b> Avrupa Kardiyoloji Derneği	<b>PCA:</b> Prostatiklin analogları
<b>FEV<sub>1</sub>:</b> 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim	<b>PDE-5i:</b> Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü
<b>FVC:</b> Zorlu vital kapasite	<b>PE:</b> Pulmoner emboli
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC:</b> 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı	<b>PEA:</b> Pulmoner endarterektomi
<b>FS:</b> Fonksiyonel sınıf	<b>PH:</b> Pulmoner hipertansiyon
<b>Hg:</b> Civa	<b>PKH:</b> Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis
<b>HIV:</b> İnsan immün yetmezlik virüsü	<b>PKUB:</b> Pulmoner kapiller uç basıncı
<b>İAH:</b> İnterstisyel akciğer hastalığı	<b>PR:</b> Pulmoner rehabilitasyon
<b>İPAH:</b> İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon	<b>PVD:</b> Pulmoner vasküler direnç
<b>iv:</b> İntravenöz	<b>PVDi:</b> Pulmoner vasküler direnç indeksi
<b>KEFKY:</b> Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği	<b>PVOH:</b> Pulmoner venookluzif hastalık
<b>KCFT:</b> Karaciğer fonksiyon testleri	<b>PW:</b> Nabızlı dalga
<b>Kİ:</b> Kardiyak indeks	<b>Q:</b> Akım
<b>KK:</b> Kalp kateterizasyonu	<b>RKÇ:</b> Rastgele yöntemli kontrollü çalışma
	<b>RV:</b> Sağ ventrikül
	<b>RV-FAC:</b> RV fraksiyonel alan değişikliği
	<b>RVEF:</b> RV ejeksiyon fraksiyonu



**RVOT:** Sağ ventrikül çıkış yolu  
**SA:** Sol atriyum  
**sc:** Subkütan  
**SFT:** Solunum fonksiyon testi  
**sGC:** Çözünebilir guanilat siklaz  
**SğA:** Sağ atriyum  
**SğAB:** Sağ atriyum basıncı  
**sn:** Saniye  
**SKH:** Sol kalp hastalığı  
**SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı  
**SSk:** Sistemik skleroz  
**SvO<sub>2</sub>:** Mikst venöz oksijen satürasyonu  
**TAPSE:** Triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi

**TRV:** Zirve triküspit akım hızı  
**TY:** Triküspit yetersizliği  
**TYAH:** Triküspit yetersizlik akımı hızı  
**V<sub>CO<sub>2</sub></sub>:** Karbondiyoksit üretimi  
**V<sub>D</sub>:** Ölü boşluk hacmi  
**V<sub>E</sub>:** Dakika ventilasyon hacmi  
**VO<sub>2</sub>peak:** Zirve oksijen tüketimi  
**V<sub>T</sub>:** Tidal hacim  
**V/P:** Ventilasyon/perfüzyon  
**WU:** Wood ünitesi  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## İÇİNDEKİLER

Yazarlar.....	III
Kısaltmalar .....	IV
Önsöz.....	VIII
Sorular.....	1
1. Pulmoner hipertansiyon (PH) nedir? Ne sıklıkta görülür? Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) farklı kavramlar mıdır? .....	1
2. Pulmoner hipertansiyon'un yeni hemodinamik tanımlaması nedir? .....	3
3. Kimlerde, ne zaman ve hangi nedenlerle pulmoner hipertansiyondan kuşulanılmalı; hangi klinik bulgular pulmoner hipertansiyonu düşündürmelidir? .....	5
4. Kimler PH gelişimi bakımından risk altındadır? Pulmoner hipertansiyon taraması yapılması gereken grup var mı? Erken tanı koymak için toplum taraması yapılmalı mı? .....	6
5. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması nasıldır? .....	8
6. Pulmoner hipertansiyon tanısında solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı analizi ve biyokimyasal değerlendirmelerin yeri nedir? .....	10
7. Pulmoner hipertansiyon düşündürülen radyolojik bulgular nelerdir? Pulmoner Hipertansiyon tanısında hangi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır? .....	12
8. Pulmoner hipertansiyon tanısında ekokardiyografi yeterli midir? Ekokardiyografide PH düşündürülen bulgular nelerdir? .....	14
9. Pulmoner hipertansiyon tanısı nasıl kesinleştirilir? Kalp kateterizasyonunda bakılması gereken parametreler nelerdir? Kalp kateterizasyonu PH düşünülen tüm olgulara yapılmalı mıdır? .....	16
10. Pulmoner hipertansiyonda tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? PH tedavisinde genel önlemler neleri kapsar? .....	17
11. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının riskini belirlemede hangi risk skorlamasını tercih edelim ve günlük pratiğe nasıl uygulayalım? Güncel risk skorlamalarının tanı ve tedavide yeri nelerdir? .....	20
12. Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi adayları kimlerdir? PAH'a özgün ilaçlar nelerdir? Ülkemizde PAH tedavisinde hangi ilaçlara erişebiliyoruz? .....	23
13. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde ne zaman ve kime tek ilaç verilmeli, kime ve ne zaman kombinasyon yapılmalı? .....	27
14. Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkiler nelerdir, bu yan etkilerin yönetimi nasıl olmalıdır? .....	29
15. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi yanıtı öngörülebilir mi? PAH hastalarının tedavi yanıtları hangi parametrelerle izlenmelidir? .....	31
16. Pulmoner hipertansiyon hastasında pulmoner rehabilitasyon ne zaman ve nasıl olmalıdır? .....	33
17. Pulmoner hipertansiyonda, Akciğer transplantasyonu için 5N1K (Ne, Nasıl, Neden, Nerede, Ne Zaman, Kime) nedir? Pulmoner hipertansiyon hastalarında transplantasyon kararı ne zaman verilmelidir ve uygun adaylar kimlerdir? .....	34
18. Grup 1 ilaçlara bağlı PH'dan hangi ilaçlar sorumludur? .....	36
19. Grup 1 de önemli bir sorun. Erişkin yaş grubunda doğumsal kalp hastalıkları ve PH; Ne zaman ve hangi tedavi? .....	37
20. Grup 1'de bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı ne olmalıdır? .....	39



21. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda (Grup 2) hastalarının fenotipik değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır? Pulmoner hipertansiyon için kimlere kateter ve yüklenme testleri yapılmalı? Grup 2’de pulmoner hipertansiyon spesifik tedavinin yeri nedir? .....	42
22. Grup 3 PH’da tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? Grup 3 de PAH spesifik tedavinin yeri nedir? .....	45
23. Hangi hastalarda Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondan (KTEPH) şüphelenmelidir? Akut PE geçiren hangi hastalar KTEPH için risk oluşturmaktadır? .....	47
24. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon tanı ve tedavi yaklaşımı nedir? .....	49
25. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ile kronik tromboembolik hastalık (KTEH) arasındaki kavram farkı nedir? Tedavi yaklaşımı farklı mıdır? .....	53
26. PH hastalarının preoperatif değerlendirmesinde nelere dikkat edilmeli; Majör cerrahi geçirecek olan hastada cerrahi öncesinde cerrahi sırasında ve sonrasında pulmoner hipertansiyon tedavisinin yönetimi nasıl olmalıdır? .....	55
27. Pulmoner hipertansiyon hastaları gebe kalabilir mi? .....	56

## TABLolar

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması .....	1
Tablo 2: Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması .....	9
Tablo 3: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar .....	11
Tablo 4: Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar .....	16
Tablo 5: PAH hastalarında geniş kapsamlı risk değerlendirmesi .....	21
Tablo 6: Basitleştirilmiş 4 basamaklı risk değerlendirme modelinde kullanılan parametreler .....	22
Tablo 7: Önerilen takip kriterleri ve aralıkları .....	31
Tablo 8: PAH hastalarında akciğer transplantasyonu yönlendirme ve listeleme kriterleri .....	35
Tablo 9: PH’a yol açabilen ilaçlar .....	36
Tablo 10: Şant kapatma önerileri .....	37
Tablo 11: Takip ve tedavi önerileri .....	38
Tablo 12: Hasta fenotipi ve pulmoner hipertansiyon nedeni olarak sol kalp hastalığı olasılığı .....	44
Tablo 13: Grup 3 PH: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH .....	45
Tablo 14: KTEPH açısından risk faktörleri .....	47
Tablo 15: Leiden KTEPH tarama testi .....	48
Tablo 16: Kronik tromboembolik hastalık, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon karşılaştırması .....	54
Tablo 17: Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda peri-operatif risk değerlendirilirken dikkate alınması gereken hasta ve cerrahi ile ilgili faktörler .....	55
Tablo 18: Doğurganlık çağındaki kadınlarla ilgili öneriler .....	57

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Pulmoner hipertansiyona bağlı semptomlar .....	5
Şekil 2: PAH tedavi algoritması (2022) .....	26
Şekil 3: KTEPH’de tanı yaklaşımı .....	50
Şekil 4: KTEPH’de tedavi yaklaşımı .....	51

## ÖNSÖZ

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

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

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

Her 5 yılda bir yapılan Dünya PH Zirvesi ile; tanımından tedavisine kadar hastalık yönetiminde hızla değişen bilimsel bir bilgi akışına sahip olan bu hastalık grubunda; multi disiplinler bir yaklaşım gerekli olup, pek çok branşın birlikte, aynı terminoloji ve yaklaşımı benimseyip ortak ilerlemesi ile etkin ve sağlıklı çözümlere ulaşılabilir. Bütün bu nedenler göz önünde bulundurularak, yapılan son güncellemelerin PH ile ilgilenen hekimlere aktarılması hedeflenen bu uzlaşı raporu için en uygun format aranırken, yine son yıllarda kullanılmaya başlayan "Soru-Cevap Kılavuzu" ile günlük klinik pratiğimizde bilgiye en etkin şekilde ve en kısa sürede ulaşabileceği düşünüldü. Bu uzlaşı raporu, ülke genelinde kabul gören ve sıkça başvuru bir kaynak olacağı için TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından planlanıp; hastalığın doğasına uygun olarak multidisipliner yaklaşımla konu ile ilgili Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Romatoloji, Göğüs Cerrahisi ve Kalp ve Damar Cerrahisi alanlarında deneyimli uzmanların dahil olduğu bir komisyon oluşturuldu. Bu komisyonda, geçen beş yıl içinde konuyla ilgili tüm uluslararası rehberler, yayınlar ve ülkemiz verileri değerlendirilmiş; bu verilerin kanıt ve önerileri ışığında, ülke koşulları da dikkate alınarak 29 soru belirlenip cevaplandırılarak 2020 yılında ülkemizde PH tanı ve tedavisine yönelik ilk uzlaşı raporu yayınlanmaktan dolayı büyük bir onur duyuyoruz. Oldukça ilgi gören bu uzlaşı raporu son verilerin ışığında aynı ekip tarafından güncellendi. Son uzlaşı raporumuzun sahadaki tüm hekimlerimizin sorularına daha fazla ışık tutacağını umuyoruz. Bu sürecin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen tüm hocalarımıza en derin sevgi ve saygılarımızı sunarız.

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



## Soru 1: Pulmoner hipertansiyon (PH) nedir? Ne sıklıkta görülür? Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) farklı kavramlar mıdır?

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize ve birçok klinik duruma eşlik edebilen heterojen bir hastalık grubudur. Hemodinamik olarak istirahat hâlindeki bir kişide sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) >20 mmHg olması olarak tanımlanır (1). Yakın zamanda güncellenen PH rehberlerinde, sağlıklı bireylerde normal pulmoner arter basıncı üst limitini ve pulmoner arter basıncı yüksekliğinin olumsuz prognostik etkilerini ortaya koyan çalışmalar nedeniyle pulmoner hipertansiyon tanımında 20 mmHg sınır olarak kabul edilmiştir (1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik olarak oPAB değerinin >20 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB)  $\leq$ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVD) > 2 WU bulunduğu prekapiller pulmoner hipertansiyon grubu olarak tanımlanır. PAH tanımının kesinleştirilmesi için akciğer hastalıkları ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi

diğer prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir. Güncellenen ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Rehberinde egzersizde anormal artmış pulmoner arter basıncının prognostik önemine de dikkat çekilmiş ve egzersizde PH hemodinamik tanımı tekrar eklenmiştir (1) (Tablo 1).

Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren dolayısıyla toplumda pulmoner hipertansiyonun gerçek prevalansını yansıtan net veri yoktur. Bununla birlikte pulmoner hipertansiyonun en sık nedeninin Grup II yani sol kalp hastalığına bağlı PH olduğu, bunu akciğer hastalıklarına özellikle de KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonun takip ettiği bildirilmiştir (1,2). Tüm dünyada PH prevalansının yaklaşık %1 olduğu, kalp ve akciğer hastalıklarının ileri yaşta sık görülmesi nedeniyle > 65 yaş grupta PH görülme sıklığının arttığı akıld tutulmalıdır (1).

Yakın zamanda yapılan bir kayıt çalışmasında erişkinlerde PAH insidansının yılda 6 vaka/milyon, prevalansının ise yılda 48-55 vaka/milyon olduğu bildirilmiştir (3).

Pulmoner hipertansiyon şüphesi ile sağ kalp kateterizasyonu yapılmak üzere referans merkezlere yönlendirilen hastaların dahil edildiği kayıt çalışmalarında olguların büyük kısmını Grup I PAH hastaları oluşturmaktadır (2). Ülkemizden bildirilen iki önemli kayıt çalışmasında da

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması.

Tanım	Özellikler
Pulmoner hipertansiyon (PH)	oPAB > 20 mmHg
Prekapiller PH	oPAB > 20 mmHg PKUB $\leq$ 15 mmHg PVD > 2WU
İzole post-kapiller PH (IpcPH)	oPAB > 20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD $\leq$ 2 WU
Kombine pre- ve post-kapiller PH (CpcPH)	oPAB > 20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD > 2 WU
Egzersiz PH	İstirahat ve egzersiz arasında oPAB/CO eğimi farkı > 3mmHg/l/dk

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uç basınç, PVD: Pulmoner vasküler direnç, CO: Kardiyak output, IpcPH: İzole postkapiller pulmoner hipertansiyon, CpcPH: Kombine post ve prekapiller pulmoner hipertansiyon.

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

olguların %61-69'unun Grup I PAH olgularının oluşturduğu ikinci sıklıkta ise Grup IV KTEPH vakalarının yer aldığı izlenmektedir (4, 5). Bu çalışmalarda Grup I PAH nedenleri arasında en sık görülen idiopatik PAH (İPAH) olup bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH olgularının ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (5, 6).

PH prognozu da klinik grup ilişkilidir, sol kalp hastalığına bağlı PH ve KTEPH sağ kalımı Grup I PAH olgularından daha iyi olup en kötü prognoz akciğer hastalıklarına bağlı (özellikle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)) pulmoner hipertansiyonda olduğu görülmektedir (2). Grup I alt gruplarında ise doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH en iyi prognoza sahip alt gruptur. İPAH olgularında da sağ kalımın bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH olgularından daha iyi olduğu bildirilmektedir (6).



## Soru 2: Pulmoner hipertansiyonun yeni hemodinamik tanımlaması nedir?

### Tanımda Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) Grup I (idiyopatik PAH ve diğer hastalıklarla ilişkili PAH) ve Grup IV (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) PH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğun derecesini ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini değerlendirmek için altın standart tanı yöntemidir. Sağ kalp kateterizasyonu klinik olarak faydalı bilgiler elde etmek için ayrıntılara büyük özen gösterilmesi gereken, teknik açıdan zorlu bir işlemdir. Deneyimli merkezlerde yapıldığında, bu işlemlerde morbidite (%1,1) ve mortalite (%0,055) oranları düşüktür (7).

Sağ kalp kateterizasyonu bu konuda deneyimli bir kardiyoloji merkezi tarafından yapılmalı ve SKK sırasında pulmoner arter basıncı (sistolik, diastolik ve ortalama), sağ atrium basıncı, pulmoner arter uç basıncı (PAUB) ve sağ ventrikül basıncı kaydedilmelidir. PKUB > 15 mmHg olması prekapiller bir PAH'u dışlar. PAH'un en zor tanılarından birisi ejeksiyon fraksiyonu korunmuş sol ventrikül yetmezliği olan hasta grubudur (8). Özellikle 65 yaş üstündeki diyabet, hipertansiyon veya dislipidemi gibi risk faktörleri olan, koroner arter hastalığı öyküsü, atrial fibrilasyonu, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi veya Q dalgası olan veya ekokardiografide sol atriumu sağdan daha geniş, sol ventrikül hipertrofisi, interatrial septumu sağa deviye olanlar ile birlikte diastolik disfonksiyonu olanlar en riskli ve dikkatli olunması gereken hasta grupları arasında yer alırlar (9). Bu grup hastada PAUB istirahatte normalin üst sınırında veya hafif yükselmiş olabilir. Bu durumda egzersiz hemodinamikleri (10,11) veya volüm yükleme ile yapılan test PAUB'da orantısız yükselmesi ile sonuçlanabilir. 500 ml'lik bir sıvı bolusun güvenli olduğunu ve PAH'lı hastaları sol ventrikül diastolik işlev bozukluğu olanlardan ayırt edebileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (12, 13). Ancak bu konuda daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

### PH Hemodinamik Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk defa 1973 yılında yaptığı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyum'unda (DPHS) pulmoner hipertansiyonu oPAB'nın 25

mmHg'nın üzerinde (>25 mmHg) olması olarak tanımlanmıştır (14). Altıncı Dünya Konferansına kadar da PH tanımlamasında yapılan tek değişiklik 2009 yılında yapılan 4. DPHS'da tanımın 25 mmHg'ya eşit veya yüksek ( $\geq 25$  mmHg) olması olmuştur (15). 2018 yılında gerçekleştirilen 6. DPHS'da (16) hemodinamik tanımlamada çarpıcı bir değişiklik yapılarak PH tanımlamasını oPAB'in 20 mmHg'ın üzerinde olması olarak değiştirilmesini önerilmiş ve en son yayınlanan ERS/ESC kılavuzunda da PH tanımı sağ kalp kateterizasyon ölçümlerine göre istirahatte oPAB'in 20 mmHg'ın üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (1).

PH tanımındaki bu eşik değerin düşürülmesinin farklı gereklilikleri mevcuttur.

Normal insanlarda oPAB'nın istirahat esnasında yaklaşık olarak  $14 \pm 3.3$  mmHg olduğu bilinmektedir (17,18). Bu değer cinsiyet ve etnik kökenden etkilenmiyor, yaş ve postüre bağlı hafif değişiklik oluyordu ve normal insanlarda hiç bir zaman 20 mmHg'yi geçmemektedir. Bu ortalama değer üzerindeki iki standart deviasyon olan oPAB > 20 mmHg olmasının anormal pulmoner arter basıncı için eşik değer olduğunu göstermektedir.

Aslında iştah kesici olarak kullanılan aminoreks ve fumarat ilaçlarına bağlı o dönem primer pulmoner hipertansiyon denen salgın sonrası toplanan ilk Dünya Konferans'ında belirlenen 25 mmHg'lık değer bilimsel olmaktan daha çok pragmatik bir değerdi ve ağır primer PH vakalarının diğer sık görülen kronik akciğer ve kalp hastalıklarına bağlı nedenlerden ayırt edebilme amacını taşıyordu. Bir dönem 21-24 mmHg arasındaki hastalarda "sınırdaki" PH denildiği unutulmamalıdır. Ancak özellikle sklerodermalı hastalardan gelen veriler, oPAB 21-24 aralığında olan hastaların da belirtilerinin  $\geq 25$  mmHg olanlar ile benzer, progresyon için yüksek risk taşıdıkları ve mortalitelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (19-21).

Bu durum aslında uzun süredir bilinmesine rağmen paradoksal bir durumu da içinde barındırıyordu. Zira hem PAH erken tanısı için çağrılar yapılıyor hem de bu grup hastalara erken PAH tanısı konulabilmesine rağmen tanımlama nedeniyle tedavi verilemiyordu (22-24). Yeni tanımlama bu grup hastaların da tedavi edilebilmelerini sağlayacaktır. Bir başka çalışmada (25) açıklanmayan nefes darlığı olan 547 hastanın incelendiği bir seride oPAB 21-24 mmHg aralığında olan 64 hastaya "sınırdaki" PH

tanısı konmuş ve hem manifest hem de “sınırdaki” PH’lu hastaların mortalite açısından riskli grubu oluşturdukları gösterilmiştir [sınırdaki PH için HR 2.37 (95% CI 1.14-4.97; p=0.022 ve manifest PH için HR 5.05(95% CI 2.79-9.12; p<0.001)].

### Pre-kapiller PH Tanımlamak için Pulmoner Vasküler Direncin Tanımlamaya Eklenmesi

Tek başına oPAB yüksekliğinin ( $\geq 25$  mmHg veya  $> 20$  mmHg) izole bir hastalığı ifade etmeyeceği ve altta yatan patolojik bozukluğu göstermeyeceği unutulmamalıdır. PAB yüksekliği farklı klinik yaklaşım ve tedavi seçenekleri olan kardiyak output’da artış, soldan sağa kardiyak şantlar, sol kalp yetmezliğine bağlı PAUB yükselme ve hiperviskozite gibi farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Küçük pulmoner arterlerdeki yapısal değişikliklere bağlı pulmoner vasküler hastalıklarda da bu anormal basınç artışının nedenleri arasındadır.

Bununla birlikte, kardiyak output veya pulmoner arter uç basıncındaki bir yükselmeden de kaynaklanabileceği için bu seviyedeki bir oPAB yüksekliğinin pulmoner vasküler hastalığı tanımlamak için yeterli olmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle pre-kapiller PH tanımlamasına oPAB  $>20$  mmHg olmasına ilave olarak etiyojiden bağımsız olarak pulmoner vasküler direncin (PVD) de  $> 2$  WU olmasının gerekli olduğu görüşüne varılmıştır (1).

Postkapiller PH hemodinamik olarak oPAB $>20$  mmHg ve PAUB $>15$  mmHg olması olarak tanımlanmak-

tadır. Pulmoner vasküler rezistans anlamlı bir prekapiller komponenti olan (PVD $>2$  mmHg-**kombine post-ve prekapiller PH** [CpcPH]) ve olmayan grubu (PVD $\leq 2$  mmHg-**izole post-kapiller PH** [IpcPH]) ayırt edebilmek için faydalı olmaktadır.

oPAB ( $>20$  mmHg) yükselmiş fakat düşük PVD ( $\leq 2$ mmHg) ve düşük PAUB ( $\leq 15$  mmHg) olan hastalar görülebilmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla pulmoner kan akımının artışına bağlı bir PH bulunduğu için pre ve post-kapiller PH kriterlerini taşımazlar. Bu hemodinamik durum “**sınıflandırılmayan PH**” olarak tanımlanır. Bu durumun altta yatan nedenleri arasında çoğunlukla doğumsal kalp hastalıkları, karaciğer hastalığı, havayolu hastalıkları, akciğer hastalığı veya hipertroidizm yer almaktadır. Bu tür durumlarda hastaların takip altına alınarak altta yatan nedenin ortaya çıkarılması tavsiye edilir.

oPAB/kardiyak output (KO) istirahat ve egzersiz arasındaki eğim  $> 3$  mmHg/L/dk olması olarak tanımlanan **egzersiz PH** en son yayınlanan ERC/ERS kılavuzuna (1) yeniden girmiştir. oPAB/KO eğimi büyük ölçüde yaşa bağımlıdır ve sırtüstü durumda normal aralığın üst sınırı 1.6-3.3 mmHg/L/dk’dır (26). oPAB/KO  $> 3$  mmHg/L/dk eğimi 60 yaşından küçüklerde fizyolojik değildir ve 60 yaş üstündeki sağlıklı bireylerde de nadiren görülür (26). Egzersiz sırasında pulmoner basınçta patolojik yükselme egzersiz dispnesi (27) olan ve birçok kardiyovasküler durumda kötü prognoza işaret etmektedir. (22, 28-30).

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

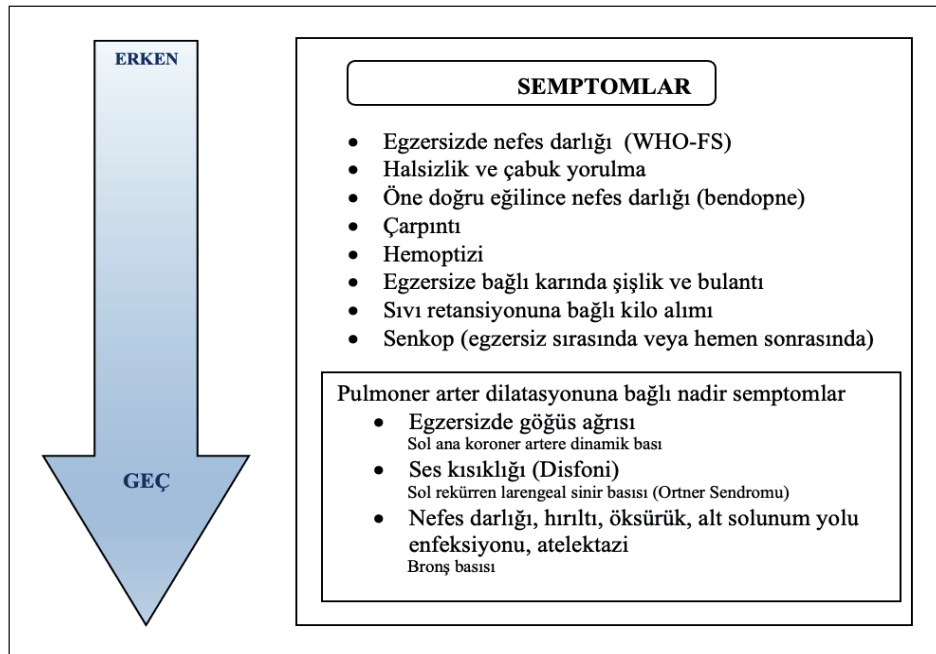
Pulmoner hipertansiyonda en sık ve en önemli yakınma nefes darlığıdır. Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, kuru öksürük, baş dönmesi ve senkop gibi yakınmalar da görülebilir (1, 31, 32). Hastanın kliniği, pulmoner hipertansiyona yol açan hastalığın ne olduğuna ve komorbid durumların varlığına göre değişebilir (32).

Hastalığın ileri dönemlerinde sağ yetmezlik geliştiğinde, istirahatte bile semptom varlığında hastalıktan şüphelenmek ve tanı koymak daha kolaydır fakat erken dönemde semptomlar hastalığa spesifik değildir ve sadece efor sırasında ortaya çıkar (1,32). Bu nedenle PH tanısında klinik şüphe çok önemlidir. Erken tanı ve tedavinin PAH hastalarında sağ kalımı olumlu etkilediği, tedavisiz dönemde yaşam süresinin 2-3 yıl ile sınırlıyken tedavinin uygulandığı dönemde ortalama 7 yıl olarak bildirildiği düşünüldüğünde bu hastalarda erken tanının önemi çok daha iyi anlaşılmalıdır (6).

Anamnezde; ailede pulmoner hipertansiyon varlığı, iş-tah baskılayıcı ilaç kullanma öyküsü, derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü, altta yatan akciğer hastalığı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve bilinen karaciğer hastalığının varlığında pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmelidir (1).

Fizik muayene tamamen normal bulunabileceği gibi hastalığın ileri evresinde sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda pretibial ödem, asit, juguler venöz dolgunluk ve yüzde pletore görülebilir. Kardiyak muayenede; sol parasternal lift, S2 pulmoner komponentinde sertleşme, sağ ventriküler S3, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diastolik üfürüm tespit edilebilir (32) (Şekil-1).

Muayenede pulmoner hipertansiyona neden olan hastalığa ilişkin bulgular da tespit edilebilir. Solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir ancak Grup II (sol kalp yetmezliğine bağlı) PH'da konjesyona bağlı raller işitilebileceği gibi, Grup III (akciğer hastalıklarına bağlı) PH'da hava yolu darlığı eşlik ediyorsa ronküs, parankimal hastalıklara bağlı olarak velcro raller işitilebilir. Sklerodaktili, Raynaud fenomeni ve dijital ülserlerin varlığı sklerodermayı akla getirmelidir. Çomak parmak varlığında ise siyanotik kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, pulmoner veno-okluzif hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı düşünülmelidir (1).



Şekil 1. Pulmoner hipertansiyona bağlı semptomlar. (1 ve 32 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının yaklaşık yarısının, idiyopatik, kalıtsal ya da ilaca bağlı PAH olduğu, diğer hastalıklarla ilişkili PAH alt grubunda ise başlıca nedenin, bağ dokusu hastalıkları (BDH), esas olarak sistemik skleroz (SSk) olduğu bilinmektedir (6, 33). Pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalansı yüksek olan diğer hasta grupları; konjenital kalp hastalığı olanlar, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu olan hastalardır (6). Bu hasta grupları özellikle riskli popülasyonlar olarak tanımlanabilir. Tanıdaki gelişmelere rağmen PAH tanısında semptom başlangıcından sonra 2 yıldan fazla gecikme söz konusudur (34, 35). Pek çok hasta tanı sırasında ileri hastalığa sahip olup mortalite oranı yüksektir (36-41). Tanıya kadar geçen sürenin kısaltılması erken tedaviyi mümkün kılacak, sağlık kaynaklarının kullanımını azaltacaktır (38, 42-49).

Erken tanı, risk altındaki popülasyonların sistematik olarak taranmasıyla elde edilebilir (23, 24). Ancak tüm asemptomatik risk altındaki hastalarda tarama yapmak mümkün değildir, bu nedenle uygun hedef popülasyonların seçilmesi önemlidir. Erken PAH teşhisi için önerilen yaklaşım; SSk (prevalans %5-19), kemik morfogenetik protein reseptörü tip II (BMP2) gen mutasyonu taşıyıcıları (%14-42), herediter PAH (HPAH) hastalarının birinci derece akrabaları ve karaciğer transplantasyonu için değerlendirilen hastalar (%2-9) gibi yüksek riskli bireyleri asemptomatikken taranmasıdır (50-53). Portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu (%0.5), ve SSk dışı BDH gibi risk gruplarındaki semptomatik hastaların da taranması önerilmektedir (54,55).

Sistemik skleroz hastalarının PH açısından taranması özel bir önem taşır. Bu grupta rutin tarama yapılmasının ve hastalara hemodinamik bozuklukları daha hafifken tanı konulmasının sürviyi artırdığına dair veriler mevcuttur (56). SSk hastalarında PAH taraması için tek başına ekokardiyografi veya diğer testlerin tanısal doğruluğu yetersizdir (24). Günümüzde SSk hastaları için multimodal PAH tarama algoritmaları geliştirilmiştir (23). Bu algorit-

mardan birisi; PAH gelişimi için riskli SSk olgularında (SSk >3yıl; Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) <%60 öngörülen) iki aşamada ekokardiyografi ile PAH taraması yapan DETECT algoritması, diğeri de Avustralya Skleroderma Kohort Çalışması'nda (ASCS) NT-pro-BNP değeri ve solunum fonksiyon parametrelerine dayanan ekokardiyografi kullanılmayan bir algoritmadır (24, 57). Her iki algoritmanın da SSk'de PAH'ı erken saptamak için uygun olduğu ve sağlık kaynaklarının kullanımında azalma sağladığı bildirilmektedir (58). Birleştirilmiş yaklaşımlar tek başına testlerin kullanımına kıyasla daha iyi teşhis doğruluğu sağlar (24, 57, 59). Güncellenen kılavuzda SSk hastalarının multimodal bir yaklaşım ile yılda bir taranması önerilmiştir (1, 60). DETECT önceliklendirilmiş olup bu algoritmanın geliştirildiği grup olan, hastalık süresi 3 yıldan uzun, FVC düzeyi en az %40 ve DLCO düzeyi %60'ın altında olan SSk hastalarının taranması önerilmiştir (24). Özellikle PAH için risk faktörleri olan SSk olguları taranmalıdır. Bu risk faktörleri; ileri yaş ve erkek cinsiyet, nefes darlığı varlığı, daha uzun süreli hastalık, anti-sentromer antikor profili, hafif İAH, düşük DLCO, yüksek FVC/DLCO oranı veya yüksek NT-proBNP, sikka semptomları, dijital ülserasyon, video-kapilleroskopide dijital kılcal damar yoğunluğunun azalması veya ciddi bir aktif/damar tutulumunun geç paterni varlığıdır (52, 61, 62).

Kemik morfogenetik protein reseptörü tip II'yi (BMP2) kodlayan genin heterozigot mutasyonları, ailesel PAH / kalıtsal PAH vakalarının ~% 80'ini ve sporadik vakaların %10-20'sini oluşturur (1, 51, 63). BMP2 mutasyonları olan hastalar genellikle kadındır ve daha gençtir, tanı sırasında daha ciddi hastalıklara sahiptirler ve BMP2 mutasyonları olmayanlara kıyasla ölüm veya akciğer nakli riski daha yüksektir (50, 51, 64, 65). Bu grupta genetik tarama büyük yarar sağlar. BMP2 mutasyon taşıyıcılarında PAH'ı taramak için kabul edilmiş bir strateji yoktur. Uzman görüşüne dayanarak, mutasyonlar için pozitif olan kişilerin asemptomatik akrabalarının yıllık ekokardiyografi ile taranması önerilir (55, 66).

Benzer şekilde EIF2AK4 mutasyonların, ailesel pulmoner venooklüziv hastalık (PVOH) / pulmoner kapiller hemanjiyomyomatozis (PKH)'nin hepsinde ve sporadik PVOH / PKH'nin %25'inde olduğunu göstermiştir (66, 67). Kalıtsal ya da ailesel PAH olguları, PVOH / PKH hastaları, kişisel ya da aile öyküsünde kalıtsal hemorajik



telenjiyektazi bulunan PAH hastaları hastalığa yol açan bir mutasyon taşıma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle, uzmanlaşmış merkezlerde genetik testler ve danışmanlık almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu olgularda BMPR2, ACVRL1 ve ENG gen taramaları EIF2AK4 mutasyonları için test yapılabilir. Bu genlerde mutasyon tanımlanmaz ise nadir mutasyonların taranması düşünülebilir (KCNK3, CAV1 vb.) (68).

Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan hastalarının tahminen %1-2'sinde pulmoner hipertansiyon gelişir (54, 69). Özellikle transjuguler portosistemik şant veya karaciğer nakli için aday olan olgularda semptom yokluğunda bile PAH için tarama yapılmalıdır. Bu hastalarda tarama amaçlı ekokardiyografi önerilir. Karaciğer nakli bekleyen hastalar için her yıl PAH'ın yeniden değerlendirilmesi önerilir (53). Çünkü PAH varlığı transplantasyon sonrası önemli mortalite riski ile ilişkilidir (32).

HIV pozitif olgularda asemptomatik hastaların yüzdesi düşüktür (~%0.5). Bu gruplarda asemptomatik süreçte tarama maliyet etkin olmadığından semptomatik hastalar taranmalıdır (55).

Konjenital kalp hastalığında (ventriküler septal defekt ve patent duktus arteriozus) PAH prevalansı yüksektir. Bu grup hastalar uzman merkezlerde yönetilmelidir ve düzeltme operasyonu planlanan hastalar sağ kalp kateeterizasyonu ile taranmalıdır. Çünkü PAH varlığı ve pulmoner vasküler direnç artışı konjenital kalp hastalığı düzeltme girişimlerinde önemli risk artışıyla ilişkilidir (70). Bazı ilaçlarla PAH arasında ilişki bulunmuş bu ilaçları kullanan hastalar PAH semptom ve bulguları açısından değerlendirilmesi önerilmiştir (1).

Grup III'te yer alan kronik akciğer hastalıklarında hafif düzeyde PH yaygındır ancak ağır PH nadirdir (71, 72). PH prevalansı yüksek olan kombine amfizem / fibrozis sendromunda ağır PH görülebilir (73). Bu grupta hastalığın ağırlığıyla orantısız dispne, egzersiz kısıtlanması, izole DLCO azalması varlığında ekokardiyografi ile eşlik eden PAH araştırılmalıdır. Ancak bu grupta erken tarama için bir öneri ya da kanıt bulunmamaktadır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon nadir görülen akut PE'nin yetersiz teşhis edilen komplikasyonudur (74). Akut, semptomatik PE aralıklarından sonra bildirilen kümülatif KTEPH insidansı araştırılan topluluğa bağlı olarak %0.1-11.8 (74-77). Yetersiz farkındalık nedeniyle KTEPH tanısı gecikebilir ya da başlangıçta yanlışlıkla akut PE olarak sınıflandırılabilir (75). Akut PE'den sonra kalıcı dispne yaygın olmakla birlikte hastaların %50'ye varan bir bölümünde kalıcı perfüzyon defektleri devam eder (78-81). Kalıcı dispne ya da yeni gelişen dispne olan olgular ekokardiyografi ile taranmalıdır (82, 83). KTEPH gelişmesiyle ilişkili risk faktörleri; trombofilik bozukluklar (lupus antikoagulanı / antifosfolipid antikorları, S ve C proteini eksikliği, faktor V Leiden mutasyonunu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği ve yüksek faktör VIII) ve splenektomi olarak saptanmıştır (76). Diğer taraftan masif PE, erken dönemde trombolitik tedavi uygulanmamış olması da KTEPH gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiş. PE geçiren olgular, KTEPH gelişimi açısından risk faktörleri varlığında 3-6 aylık etkin antikoagulan tedavi sonrasında devam eden dispne ve egzersiz kısıtlanması açısından değerlendirilmelidir.

Genel popülasyonda PAH taramasının etkisini araştıran tek çalışma mevcuttur (84). Elektrokardiyografi ile kitle taraması yapılarak yakalanan PAH hastalarında rutin uygulamalarla tanı konulanlara daha hafif semptomlar ve bulgular saptanmış ancak her iki grupta da pulmoner arter basıncın, pulmoner vasküler direncin benzer şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Toplum tarama programının hastaları yeterince erken yakalayamadığını ortaya koymuştur. Mevcut veriler ışığında toplum taraması önerilmemektedir (84, 85).

PAH hastalarının büyük bir kısmı 'risk altındaki' asemptomatik olgular değildir. SSK hastalarında tarama algoritmalarının başarısı cesaret vericidir ve diğer riskli popülasyonlar için uygun algoritmaların geliştirilmesi önemlidir.

## Soru 5: Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması nasıldır?

Pulmoner hipertansiyon nedeni olan hastalıklar öteden beri, fizyopatolojik mekanizmaları, klinik bulguları, hemodinamik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarındaki benzerlikler dikkate alınarak, beş ana grup altında toplanmıştır (Tablo 2) (1).

2022 kılavuzunda, 2015 PH kılavuzundaki sınıflamanın temeli korunmuş olmakla birlikte, bazı değişiklikler yapılmıştır. Yapılan önemli değişiklikler şunlardır:

1. Önceki tüm kılavuzlarda Grup II, III ve IV'ü tanımlarken “...bağlı (due to) PH” ifadesi kullanılmakta iken yeni kılavuzda bu ifade değiştirilmiş yerine “...ilişkili (associated with) PH kavramı getirilmiştir (1, 6, 16).
2. 2019 yılında, Grup I PAH sınıflamasında yapılan önemli bir değişiklik, “kalsiyum kanal blokerlerine uzun dönem yanıt veren PAH” tanımının getirilmesiydi. Bu tanıma uyan hastalara, fizyopatolojilerinin, tedavilerinin ve prognozlarının farklı olması nedeniyle, Grup I PAH içinde, bir alt başlık olarak yer verilmişti (16). Güncel 2022 kılavuzunda bu grup, “vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler” ve “vazoreaktivite testine akut yanıt verenler” olarak ikiye ayrılmış ve bu iki alt başlık “İPAH’in” altına taşınmıştır (1). Ancak İPAH’larda olduğu gibi, kalıtsal PAH ve ilaç ile toksinlerle ilişkili PAH hastalarının bir kısmının da vazoreaktivite testine yanıt verebileceği unutulmamalıdır.
3. 2015 PH kılavuzunda “PVOH ve PKH Grup I içinde ama ayrı bir alt başlık olarak yer almaktaydı. 2018 Nice Sempozyumunda, bu hastaların PAH ile fizyopatolojik, genetik, hemodinamik ve klinik olarak birçok benzerliklerinin olması nedeniyle, PAH’dan ayrı değil PAH’a neden olan bir hastalık olarak adının “Venöz / kapiller tutulum özellikleri olan PAH” olması ve yerinin değişerek doğrudan PAH içine alınması önerilmişti (16, 86, 87). Bu değişiklik önerisi kabul gördü ve 2022 kılavuzuna yansıtıldı (1).
4. Önceki kılavuzlarda “uyku bozukluğuna neden olan hastalıklar” Grup III PH altında bulunuyordu. Ancak tek başına obstrüktif uyku apnenin PH yapmadığı, uyku bozukluğuna çoğunlukla KOAH veya amfizem gibi ek hastalıkların eşlik ettiği belirlendi (88). Bu nedenle uyku hastalıkları “hipoventilasyon sendromu” içine alınarak genel bir ad verildi.
5. Lenfanjiyoleimiyomatozis önceki kılavuzda nedeni bilinmeyen ya da çok faktörün neden olduğu Grup V PH içinde yer almaktaydı. Oysa büyük bir tarama çalışmasında bu hastalığın çoğunlukla hafif prekapiller PH’ya yol açtığı ve solunum fonksiyon ve difüzyon testlerindeki bozuklukla birlikte olduğu görüldü (89). Bu bulgularla lenfanjiyoleimiyomatozis görülen PH’nın parankim tutulumuna bağlı olduğu düşünülerek, Grup V’den, Grup III’e taşındı.

**Tablo 2. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması.**

**Grup I Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)**

- 1.1 İdiyopatik
  - 1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler
  - 1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
- 1.2 Kalıtsal
- 1.3 İlaç ve toksin ilişkili
- 1.4 İlişkili hastalıklar:
  - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
  - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
  - 1.4.3 Portal hipertansiyon
  - 1.4.4 Konjenital kalp hastalığı
  - 1.4.5 Şistosomiyazis
- 1.5 Venöz / kapiller tutulum özellikleri olan PAH (PVOH / PKH)
- 1.6 Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

**Grup II Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon**

- 2.1 Kalp yetmezliği
  - 2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu
  - 2.1.3 Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu
- 2.2 Kapak hastalıkları
- 2.3 PH'a neden olan doğumsal / edinsel kardiyovasküler durumlar

**Grup III Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon**

- 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları veya amfizem
- 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
- 3.3 Karışık restriktif/obstrüktif paternli akciğer hastalıkları
- 3.4 Hipoventilasyon sendromları
- 3.5 Akciğer hastalığı olmayan hipoksi (örn: yüksek irtifa)
- 3.6 Gelişimsel akciğer bozuklukları

**Grup IV Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon**

- 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2 Pulmoner arterin diğer tıkaçıcı hastalıkları<sup>c</sup>

**Grup V Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip pulmoner hipertansiyon**

- 5.1 Hematolojik hastalıklar
- 5.2 Sistemik hastalıklar
- 5.3 Metabolik hastalıklar
- 5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği
- 5.5 Tümöral trombotik mikroanjyopati
- 5.6 Mediyastinal fibrozis

**HIV:** insan immün yetmezlik virüsü, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, **PVOD:** pulmoner veno-oklüsif hastalık, **PCH:** pulmoner kapiller hemanjiyomatoz.

a İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH veya kalıtsal PAH'ı olan hastalarda vazoreaktivite testine akut yanıt verebilir

b Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\leq 40$ ; hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %41-49.

c Pulmoner arter tıkanıklıklarının diğer nedenleri: sarkomlar (yüksek veya orta dereceli veya anjiyosarkom), diğer kötü huylu tümörler (örn. endometrium kanseri, testisin germ hücreli tümörleri), iyi huylu tümörler (örn. uterin leiomyomu), bağ dokusu hastalığı olmayan arterit, konjenital pulmoner arteriyel stenozlar ve kist hidatik

d Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklar

e Sarkoidoz, Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofibromatoz tip 1

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

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

Pulmoner hipertansiyon tanı algoritmasında tanı grupları arasında ayırım yapmak, etiyolojiyi belirlemek, komorbiditeler ve oksijen ihtiyacını belirlemek için ilk planda yapılması önerilen tetkikler arasında solunum fonksiyon testleri (SFT), DLCO ve arter kan gazları (AKG) bulunmaktadır. PAH'a spesifik solunum fonksiyon testi anormalliği yoktur ve SFT genellikle normaldir. Hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volumlerinde hafif ila orta derecede azalma olur (90, 91). Nadi-ren de hafif hava yolu obstrüksiyonu saptanabilir (90, 91). DLCO kapasitesi çoğu hastada düşüktür ancak normal DLCO, PAH tanısını dışlamaz (33, 90, 92). SFT testlerinin asıl kullanılma amacı hipoksi ve / veya kronik akciğer hastalıkları ile ilişkili PH'u (Grup III PH) dışlamaktır. DLCO azalması PH olgularında en sık rastlanılan solunum fonksiyon bozukluğudur (90, 91). SFT aynı zamanda kronik akciğer hastalıklarının şiddetini yorumlamaya ve hastalık şiddeti ile uyumsuz ağır PH varlığını saptamaya yardımcı olmaktadır. KOAH'lı bir olguda FEV1 <%60, intertisyel akciğer hastalığı olan bir olguda FVC<%70 olmadıkça PH gelişmesi beklenmez. DLCO <%40 olması ya da altta yatan kronik akciğer hastalığıyla uyumsuz azalma olması PH akla getirmelidir. Altta yatan hastalığın şiddeti ile uyumsuz PH saptanması durumunda eşlik eden PAH varlığı açısından tetkik edilmek üzere hastalar deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Özellikle PAH riski yüksek olan popülasyonlarda DLCO <%60 değeri kullanılabilir (24). Normal SFT varlığında ciddi şekilde azalmış DLCO (öngörülen değer  $< \%45$ 'i) SSK, PVOH, kombine pulmoner fibrozis amfizemde görülebilir (56, 93, 94). Anormal derecede düşük DLCO (beklenenin  $< \%45$ 'i) kötü sonlanım ile ilişkilidir (33, 90, 91, 95-97). DLCO düşüklüğünün Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıfı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). DLCO düşüklüğü PAH'a bağlı olabileceği gibi eşlik eden akciğer parankim hastalığına da bağlı olabilir. Bu olgularda hastalığın damar tutulumuna bağlı gelişen PAH'ı ayırtetmek tedavi kararı için son derece önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda SSK olgularında FVC % / DLCO%  $\geq 1.8$  olma-

sının pulmoner vasküler hastalık olasılığını öngördüğü gösterilmiştir (57).

Arter kan gazlarında alveolar hiperventilasyon nedeniyle, arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) normal ya da hafif düşüktür ve arteriyel karbondiyoksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) azalmıştır (98-100). İstirahatte hipoksemi olmayan olgularda egzersiz sırasında veya uykuda hipoksemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Egzersiz sırasında hipoksemiye değerlendirmek amacıyla 6 dakika yürüme testi yapılmalıdır. PAH'de nokturnal hipoksemi ve santral uyku apne prevalansı da yüksektir (%70-80) (101, 102). Yüksek PaCO<sub>2</sub>, PAH'ta çok sıra dışıdır ve kendi başına bir neden olabilen alveoler hipoventilasyonu yansıtır. Uyku apne sendromu ya da hipoventilasyon düşünüldüğünde gece boyunca oksimetri ya da polisomnografi yapılmalıdır (103, 104).

PH tanı ve alt grup belirlemede mutlaka tanısal algoritmada yer alması gereken diğer testler; batın ultrasonografisi ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) olarak yeni kılavuzda yer alıyor. KPET, açıklanamayan dispne ve egzersiz kısıtlılığının metabolik, kardiyovasküler ve pulmoner bileşenleri arasında ayırım yapılmasına sağlayan bir testtir (105). Düşük zirve oksijen alımı (VO<sub>2</sub>), azalmış kardiyak rezerv ve korunmuş ventilasyon rezervi PH'u gösterebilir. PH tanısı için spesifik olmamakla birlikte sağ kalp kateterizasyonu yapılacak hastayı belirlemeye yardımcı olabilir. KPET ayrıca PH tanısı konulanlarda egzersiz sınırlamasının şiddetini belirlemek için de yararlıdır. PAH hastalarında tipik KPET bulguları; VO<sub>2</sub>max, oksijen tüketiminin kalp hızına oranı (O<sub>2</sub> nabız), ve anaerobik eşikte azalma, dakika ventilasyonun CO<sub>2</sub> üretimine oranı (VE/VCO<sub>2</sub> eğimi) ve ölü boşluğun tidal volüme oranında (VD/VT) artma olarak gösterilmiştir (106-107). KPET fizyolojik bilgi sağlamaktadır ancak işlem zaman alıcıdır ve önemli uzmanlık gerektirir, ekipman gerektirir (33, 52, 108 - 110).

Pulmoner hipertansiyon için tanısal spesifik bir biyokimyasal test yoktur. Güncel kılavuzda PH tanısında ve gereğinde izleminde yapılması gereken kan testleri hemogram, böbrek fonksiyonları (kreatinin, eGRF ve üre), serum elektrolitleri (sodyum, potasyum), ürik asit, karaciğer parametreleri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin), serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin, BNP veya NT-proBNP, tiroid stimulan hormon, hepatit ve HIV ve bağ dokusu hastalıklarına yönelik serolojik test-



ler (anti-nükleer antikorlar, anti-sentromer antikorlar ve anti-Ro vb) olarak belirtilmiştir (1). İdiyopatik PAH hastalarının yaklaşık %40'ında, genellikle düşük titrede (1:80) antinükleer antikorlar pozitifliği görülebileceği de unutulmamalıdır. Kılavuz KTEPH hastalarında, antifosfolipid antikorlarını araştırmayı önerirken, trombofili testlerinin rutin yapılmasına gerek olmadığını belirtiyor (1).

Pulmoner hipertansiyonda miyokard duvarında artan stres kardiyomiyositlerden beyin natriüretik peptit (BNP), N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit (NT-pro-BNP)'nin salınmasına neden olur (111, 112). PH varlığında NT-proBNP yükselir ancak hafif hastalığı olanlarda normal olabilir (57). Sol ventrikül disfonksiyonu, ileri böbrek yetmezliği gibi durumlarda da yüksek olabileceği unutulmamalıdır. NT-proBNP, özellikle PAH

hastalarında bağımsız bir risk belirteci olarak takiplerde kullanılmaktadır (33, 113, 114). PAH olguları, ekshalasyon havasındaki analizlerde uçucu organik bileşikler açısından kontrol grubu ve diğer solunum yolu hastalıklarıyla kıyaslandığında önemli farklılıklar tespit edilmiştir (115-117). Ekshalasyon havasındaki nitrik oksit (FeNO) düzeyinin PAH ve KTEPH olgularında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (118). Ekshalasyon havasında saptanabilen uçucu organik bileşiklerin gelecekte PAH tanı ve prognozu için non-invazif biyobelirteçler olabileceği ileri sürülmüştür (115-118). Tablo-3'de Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar belirtilmiştir (1).

**Tablo 3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar.**

	Başlangıçta	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Tedavi değişikliğinden 3-6 ay sonra	Klinik kötüleşme varlığında
AKG	+		+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
SFT	+	+	+	+	+
DLCO	+	+	+	+	+
6DYT	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+
Temel Laboratuvar*	+	+	+	+	+
Prognostik biyobelirteçler**	+	+	+	+	+

ALAT: alanin aminotransferaz ASAT: aspartat aminotransferaz; AKG: arter kan gazı analizi; BNP: beyin natriüretik peptidi; DLCO: karbonmonoksit difüzyon testi; EKG: elektrokardiyogram; INR: uluslararası normleştirilmiş oran; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SFT: solunum fonksiyon testi; TSH: tiroid stimulan hormon; 6DYT: 6-dakikalık yürüme testi

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

\*\*BNP / NT-proBNP, ürik asit

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

## Soru 7: Pulmoner hipertansiyon düşündürülen radyolojik bulgular nelerdir? Pulmoner hipertansiyon tanısında hangi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır?

Pulmoner hipertansiyon (PH) varlığında etiyojiden bağımsız pulmoner vasküler basınçlardaki yüksekliğe bağlı olarak ortaya çıkan radyolojik bulgular söz konusudur.

**Direkt toraks grafisi bulguları:** Pulmoner hipertansiyondan kuşku edilen bir hasta değerlendirildiğinde, yaklaşık %90'ında akciğer grafisi bulgusu mevcuttur (119, 120).

- **Pulmoner konusta belirginleşme:** Pulmoner trunkustaki ve sol ana pulmoner arterdeki çap artışına bağlı olarak ortaya çıkar.
- **Pulmoner arter çapında artış:** Sağ akciğerde inen pulmoner arter çapı için üst sınır erkeklerde 16 mm, kadınlarda 15 mm'dir. Üstü değerler artmış pulmoner arter basıncını gösterebilir.
- **Budanmış ağaç manzarası:** Artmış pulmoner vasküler basınç, büyük pulmoner arterlerde genişlemeye, daha distalde kalan arter ve arteriol dallarında intimal kalınlaşmaya ve düz kas hipertrofisine neden olur, akciğer periferinde pulmoner damarlar izlenemez.
- **Atriyal genişleme:** Pulmoner hipertansiyon etiyojisine bağlı olarak sağ ve/veya sol atriumda genişleme olabilir. Özellikle sol kalp ilişkili PH, öncelikle sol atriyal genişleme ve pulmoner venöz basınçta artışla ortaya çıkar. PH ileri döneminde ise artmış sağ ventrikül iş yükü ve triküspit yetmezliği gelişir, triküspit yetmezliğine sekonder sağ atriyal büyüme görülebilir.
- **Sağ ventrikül hipertrofisi:** Artmış pulmoner basınç karşısında kalan sağ ventrikül öncelikle kasılabilirliğini artırır. Direkt grafide kardiyak apeksin yukarı doğru yönelmesi ile bulgu verir.

**Toraks bilgisayarlı tomografi bulguları:** Kontrastsız ve kontrastlı göğüs bilgisayarlı tomografi incelemeleri ve dijital substraksiyon anjiyografi bilgisayarlı tomografi

(BT) görüntüleme, açıklanamayan dispnesi veya şüpheli/doğrulanmış PH'si olan hastalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir (120). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve/veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) etiyojisi belirlemede yardımcı olabilir. Özellikle Grup III PH etiyojisinde yer alan, akciğerin parankimal hastalıklarını değerlendirmede ince kesitli ve volümetrik olarak çekilmiş BT'ler tercih edilmelidir.

Mevcut olan interstisyel akciğer hastalığının paterni, yayılımı, eşlik eden amfizem bulguları, hava yolları-kalp-mediasten ve plevranın değerlendirilmesi, eşlik eden olası enfeksiyonların saptanmasında YÇBT kullanılabilir. Hastalarda pulmoner tromboemboli, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, malignite kuşkusuna varsa kontrastlı tetkikler tercih edilmelidir (119).

Pulmoner hipertansiyonun BT bulguları dört grupta incelenebilir:

### 1. Ekstravasküler Kardiyak Bulgular

- **Pulmoner trunkus çapının artması:** Bifurkasyon seviyesinde ana pulmoner arterin uzun aksına dik açı ile ölçüm yapılmalıdır, 29 mm ve üzeri uyarıcıdır.
- **Pulmoner trunkus çapının asendan aorta çapına oranı:** PA-aort oranı  $>0.9$  ise PH varlığını düşündürür. Ölçüm, aksiyal kesitlerde, sağ ana pulmoner arter bifurkasyonu seviyesinden yapılmalıdır.
- Üç parametrenin kombinasyonu (PA çapı  $\geq 30$  mm, RVOT duvar kalınlığı  $\geq 6$  mm ve septal sapma  $\geq 140^\circ$  [veya RV:LV oranı  $\geq 1$ ]) PH için yüksek olasılık bulgusudur.
- **Genişlemiş pulmoner arterler:** Dilate pulmoner trunkus varlığında ( $>29$  mm); **lober pulmoner arterlerin 3 veya daha fazlasında genişleme olması, segment arteri/bronş çap oranının 1:1-1:1,25 aralığından fazla olması** ve arteriyel genişlemeye neden olacak parankimal bozukluk olmaması.
- **Santral pulmoner arterlerde mural kalsifikasyon:** En sık Eisenmenger sendromunda görülür.
- **Geçirilmiş pulmoner emboli bulgusu:** BTPA'de dolum kusurları (damar duvarına yapışan trombüs dahil), PA'lardaki bantlar, PA retraksiyonu/dila-

tasyonu, mozaik perfüzyon ve genişlemiş bronşiyal arterler doğrudan veya dolaylı KTEPH belirtileridir.

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

**2. Kardiyak Bulgular** (İdeal olarak EKG ile senkronize BT ile ölçümler yapılmalıdır):

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, intrakardiyak şantlar, anormal pulmoner venöz dönüş, patent duktus arteriozus ve PAVM'ler dahil olmak üzere kardiyovasküler anormallikleri saptamak için de kullanılabilir.

- **Sağ ventrikül hipertrofisi** (duvar kalınlığı >4mm)
- **İnterventriküler septumda düzleşme**
- **Sağ ventriküler genişleme** (Midventriküler alandan, aksiyel görüntülerde sağ/sol ventrikül oranının 1'den büyük olması)
- **Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma**
- **Diğer bulgular** (Örneğin inferior vena cava ve hepatic venlerde genişleme, perikardiyal efüzyon)

**3. Parankimal Bulgular:** Kontrastsız göğüs BT'si, parankimal akciğer hastalığının varlığında PH'nin nedenini belirlemeye yardımcı olabilir. Sentrilobüler buzlu cam opasiteleri, septal çizgiler ve lenfadenopati birlikteliği PVOD/PCH varlığına işaret edebilir.

- **Sentrilobüler buzlu cam nodülleri:** Özellikle iPAH olgularında sıktır
- **Neovaskülarizasyon:** (sentrilobüler pulmoner arteriollerden çıkan, düzensiz sınırlı ve traseli, normal pulmoner arter anatomisine uymayan vasküler yapılar oluşabilir, ciddi PH göstergesidir)

#### 4. Mediastinal Bulgular

Özellikle KTEPH düşünülen olgularda kronik tromboembolinin görüldüğü arter segmentleri ile eşlik eden bronşiyal arter hipertrofisi ve kollateral sirkülasyon görülebilir.

**Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi:** KTEPH için önerilen ilk görüntüleme testidir ve bir dışlama testi olarak kullanılmaktadır. Normal bir V/Q sintigrafisi, %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllük ile KTEPH'yi etkin bir şekilde dışlar (121).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** Toraks MR ve MR anjiyo oldukça sınırlı kullanım alanı olmakla birlikte kardiyak MRG özellikle konjenital anomalilerin saptanmasında, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ve izlemde kullanılabilir.

**Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme:** Son yıllarda, kardiyak MRG verileri ile sağ kalp kateterizasyonu-na gerek duyulmadan pulmoner arter basınçlarını modelleyen pek çok çalışma yapılmıştır (122).

Aşağıdaki veriler ölçülebilir ve bu bilgilerin kullanıldığı algoritmalar ile pulmoner arter basınç tahminleri yapılabilir. Ayrıca bu bilgiler ışığında kalbin fonksiyonel durumu değerlendirilebilir (122).

- Sağ ve sol ventrikül sistol ve diyastol-sonu hacimleri
- Sağ ve sol ventrikülün vücut yüzey alanına indeksli olarak hacmi ve atım hacmi
- Sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Ventriküler kütle indeksi
- İnterventriküler septal açısı
- Maksimum ve minimum pulmoner arter alanları
- Pulmoner arter ortalama hızı (kontrast madde ile)
- Siyah kan yavaş akımı (radyologlar tarafından semikantitatif bir skala (0-5 puan arası kullanılarak vizüel olarak skorlanır) ortalama pulmoner arter basıncını tahmin etmek için kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (6).
- Kardiyak MRG'nin hasta takibindeki değeri birçok çalışmada gösterilmiştir, tedavi yanıtının izlenmesini ve klinik başarısızlık durumunda tedavi stratejilerinin zamanında uygulanmasına olanak sağlar (1).

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

Açıklanamayan dispnesi veya PH şüphesi uyandıran semptomları/belirtileri olan hastalarda tanıda çok aşamalı bir yaklaşım düşünülmelidir. Transtorasik ekokardiyografi (EKO), PH olasılık düzeyi atayabilmesi ve ayrıca diğer kardiyak hastalıkların tespit edilmesinde tanısız algoritmada önemli bir adımdır. PH tanısında; etiyolojik alt tiplerini saptama, kardiyak etkilerini görüntüleme, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir. EKO sağ ve sol kalp morfolojisi, RV ve LV fonksiyonu ve kapak anormallikleri hakkında kapsamlı bilgi sağlar ve hemodinamik parametrelerin tahminlerini verir. EKO, özellikle sol kalp hastalıkları veya doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkili PH' nin nedenini saptamak için de değerli bir araçtır. Yine de PH tanısında sağ kalp kateterizasyonu (SKK) altın standarttır ve EKO tek başına yetersizdir (1).

PH' nin heterojen doğası ve RV' nin kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, PH ve altta yatan etiyoloji hakkında güvenilir bilgi veren tek bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle, şüpheli PH için kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme, sistolik pulmoner arter basıncının (sPAP) tahmin edilmesini ve ekokardiyografik bir PH olasılık düzeyi belirlemeyi amaçlayan ek belirtilerin saptanmasını içerir (1).

PH' nin ekokardiyografik olasılığını değerlendirmenin ilk adımı, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TRV) ölçmektir. Apikal 4 boşluk penceresinden renkli doppler inceleme ile triküspit yetersizliği (TR) saptanarak CW doppler ile zirve TRV değerlendirilir. Bu iyi kalitede bir sinyaldeyse ve 3.4 m/s' den fazlaysa, PH olma olasılığı yüksektir. Zirve TRV değeri 2.8 m/s' nin altındaysa ve eşlik eden diğer bulgular yok ise PH olasılığı düşüktür (1, 123, 124).

Ekokardiyografi ile sPAP tahmininde en sık kullanılan yöntem TRV üzerinden sPAP hesaplanmasıdır. Pulmoner darlık olmadığı durumda sağ ventrikül (RV) sistolik basıncının sPAP' a eşit olduğu kabul edilerek TRV' den

Bernoulli eşitliği kullanılarak ve tahmini sağ atriyum (RA) basıncı eklenerek sPAP hesaplanır. RA basıncı, inferior vena kavanın (İVK) çapı ve çaptaki solunum sırasındaki değişkenlik temelinde EKO ile tahmin edilebilir. RA basıncı arttığında İVK çapı artar ve solunumla kollaps azalır veya kaybolur. İnspiryum ile %50' den fazla daralan <2.1 cm'lik İVK çapı ortalama 3 mmHg'lik (0-5 mmHg aralığı) normal bir RA basıncına işaret ederken, inspiyum ile <%50 ya da sessiz solunumla <%20 daralan >2.1 cm olan bir İVK çapı ortalama 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir RA basıncına işaret eder (125).

Zirve TRV kullanılmadığında veya güvenilir olmadığı durumlarda, diyastolik PAP (dPAP) ve ortalama PAP (mPAP) ölçümleri kullanılabilir. dPAP, pulmoner yetersizlik (PY) akımı diyastol sonu akım hızı ile; mPAP PY erken diyastolik akım hızı ile Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilir. PY erken diyastolik akım hızının >2.2 m/sn' yi geçmesi artmış mPAP' ın bir belirteci olarak düşünülür (125).

RA basıncı tahminindeki yanlışlıklar ile değişkenler kullanılarak yapılan ölçüm hataları göz önüne alındığında, PH' nin EKO olasılığını saptamada, ana değişken olarak tahmini sPAP değil, pik TRV' nin kullanılması önerilmektedir. Ancak PH' nin varlığı veya yokluğu tek başına TRV ile de güvenilir bir şekilde belirlenemez. Çünkü TRV basınç gradyanlarını olduğundan düşük (örn. şiddetli TR' si olan hastalarda) veya fazla tahmin edebilir (örn. karaciğer hastalığı veya orak hücre hastalığı gibi yüksek kardiyak outputlu hastalarda) (124).

Bu nedenle, PH' nin EKO ile olasılığını tanımlamak için ek parametreler kullanılır.

LV eksantriklik indeksi ile birlikte RV ve RA boyutları, tedavi etkinliğinin yeni ortaya çıkan bir belirteci olarak sağ ventrikülün ters yeniden şekillenmesini değerlendirmek için çok önemlidir. PH' de RV genişlemiş, sistolik fonksiyonları azalmış ve basınç yüklenmesine bağlı olarak RV duvar kalınlığı artmış olarak görülebilir. Diyastol sonunda RV bazal çapının LV bazal çapına oranı >1 ise RV genişlemesi olarak düşünülür. Parasternal kısa aks görüntüsünde normalde LV ortada sferik bir şekilde, interventriküler septumun konkavitesi RV' ye doğru görünür. PH varlığında bu görüntü bozulur ve septum düzleşir ve sferik şekilde görünen LV 'D şekli' alır. Sağ ve sol ventrikül arasındaki bu ilişki eksantrisite indeksi ile değerlendirilir.



LV eksenrisite indeksi normalde hem sistol hem diyastolde 1 olup, PH' de bu oran >1.1'dir. Kronik PH'li hastalarda pulmoner arter (PA) sıklıkla genişlemiştir ve >25 mm olan PA çapı genişlemiş olarak kabul edilir (1, 126).

PH' lı hastalarda pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından pik akım hızına ulaşma zamanının (akselerasyon zamanı) kısaldığı görülür. RV çıkış yolu (RVOT) akımı akselerasyon zamanının <105 ms olması bir PH göstergesi olarak düşünülür. RVOT nabızlı dalga (PW) doppler incelemesinde mid-sistolik çentiklenme olması bir PH bulgusudur (1).

PH'de RA boyutları artabilir ve sistol sonunda sağ atriyum alanının >18 cm<sup>2</sup> olması PH göstergesi olarak düşünülür. Ayrıca, PH olasılığının EKO ile belirlenmesi kriterlerine dahil edilen RV-PA bağlantısının non-invaziv bir ölçüsünü temsil eden ve prognozla ilişkisi gösterilen triküspit anulusunun sistolde apeksine doğru yer değiştirmesi (TAPSE)/sPAP oranı PH teşhisinde yardımcıdır (127). TAPSE/sPAP oranının <0.55 mm/mmHg olması PH olasılığını artırır (1). TRV' ye ilave olarak bu belirtilen EKO bulgularından  $\geq 2$  parametrenin olması ekokardiyografik PH olasılık düzeyinin belirlenmesi için önerilmektedir (128).

RV sistolik fonksiyonunun EKO ile ölçümleri; TAPSE, RV alan hesaplama yöntemine dayanan RV fraksiyonel alan değişikliği (RV-FAC), RV serbest duvar strain, doku doppler ile elde edilen triküspit anulus hızı (S' dalgası) ve 3D ekokardiyografi ile elde edilen RV ejeksiyon fraksiyonudur (RVEF). Bu parametreler özellikle PH tanısı doğrulanmış hastalarda yararlıdır; PH şiddetini belirlemede yararlı olabilir ve prognostik bilgi sağlayabilir. RV-FAC <%35, S' hızının <9.5 cm/s ve TAPSE' nin <1.8 cm olması RV sistolik disfonksiyonunu düşündürür (1,129). RV

sistolik fonksiyon parametreleri, RV kontraktilitesinin artan afterloada adaptasyonunu değerlendirirken, artan sağ kalp boyutu ve inferior vena kava dilatasyonu bu mekanizmanın başarısızlığını yansıtır. Perikardiyal efüzyon ve triküspit regürjitasyonu derecesi RV' nin aşırı yüklenmesi ile ilişkilidir ve bu hastalarda prognostik önemi vardır (1).

Transpulmoner basınç farkının transpulmoner akıma bölünmesi ile elde edilen pulmoner vasküler direnç (PVD), PH tanısında önemli bir parametredir. PVD EKO ile girişimsel olmadan dolaylı olarak ölçülebilir (125).

**PVD (Wood ünitesi)=10 x (zirve TRV/RVOT hız zaman integrali) + 0.16**

Grup II PH ile diğer PH formlarını ayırmak ve LV diyastolik işlev bozukluğu olasılığını değerlendirmek için, sol atriyum boyutu, LV hipertrofisi belirtileri ve Doppler ekokardiyografik belirteçler (örn. E/A oranı, E/E') değerlendirilmelidir. Doğumsal kalp hastalıklarını belirlemek için 2D Doppler ve kontrast ekokardiyografi incelemeleri yararlıdır, ancak bazı durumlarda transözofageal ekokardiyografi gerekir. Egzersiz Doppler ekokardiyografinin klinik değeri belirsizliğini korusa da, çoğunlukla diyastolik LV disfonksiyonunun neden olduğu egzersiz PH' sini belirlemek için kullanılabilir (129).

Günlük klinik pratikte, PH şüphesi varlığında SKK' ya yönlendirilecek hastaları belirlemede, etiyolojik alt tipleri, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirilmesinde EKO, kolay ulaşılabilen, kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önemli bir role sahiptir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği azaltmak için PH uzmanları tarafından yüksek kaliteli bir ekokardiyografik değerlendirme yapılması çok önemlidir.

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

Sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısı ve sınıflandırması için altın standarttır.

SKK işlemi standartlaştırılmış protokolleri takip eden uzmanlık ve titiz bir metodoloji gerektirir. İnvaziv hemodinamiklerin yorumlanması, klinik tablo ve diğer teşhis araştırmaları bağlamında yapılmalıdır. Kardiyopulmoner hemodinamiğin tam bir değerlendirmesi için Tablo 4'de listelenen tüm ölçümler ölçülmeli veya hesaplanmalıdır. Yanlış teşhise yol açabileceğinden, eksik değerlendirmelerden kaçınılmalıdır. Minimum olarak mikst venöz oksijen satürasyonu (SvO2) ve arteriyel oksijen satürasyonu (SaO2) belirlenmelidir. SvO2 >%75 olan hastalarda ve soldan sağa bir şanttan şüphelenildiğinde aşamalı bir oksijen satürasyonu değerlendirmesi yapılmalıdır. Kardiyak

output (CO), doğrudan Fick yöntemi veya termodilüsyon (en az üç ölçümün ortalama değerleri) ile değerlendirilmelidir. Pulmoner vasküler direnç ( $[mPAP-PAWP]/CO$ ) her hasta için hesaplanmalıdır. PAWP dahil tüm basınç ölçümleri ekspirasyon sonunda yapılmalıdır (nefes tutma manevrası olmadan). Güvenilir bir PAWP eğrisi elde edilemiyorsa veya PAWP değerleri mantıksızsa, yanlış sınıflandırmayı önlemek için sol ventrikül diyastol sonu basıncının ek ölçümü düşünülmelidir. Kateter kama konumundayken alınan satürasyonlar, doğru bir PAWP'yi doğrulayabilir (124).

Kalp kateterizasyonu genel olarak ekokardiyografide pulmoner hipertansiyonun orta-yüksek olasılıklı olduğu tüm olgularda yapılmalıdır. Düşük PH olasılığı düşünülen hastalar ise ekokardiyografi ile takip edilmelidir. PH teşhisi ve sınıflandırmasına ek olarak, kalp veya akciğer nakil adaylarının hemodinamik değerlendirmesi ve konjenital kardiyak şantların değerlendirilmesi için de kalp kateterizasyonu planlanmalıdır (130).

Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar Tablo 4 içerisinde özetlenmiştir (1,124 ve 130).

**Tablo 4. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar.**

Parametre	Normal değeri
<b>Ölçümler</b>	
Sağ atriyal basınç, ortalama (SağAB)	2–6 mmHg
Pulmoner arter basıncı, sistolik (sPAB)	15–30 mmHg
Pulmoner arter basıncı, diyastolik (dPAB)	4–12 mmHg
Pulmoner arter basıncı, ortalama (oPAP)	8–20 mmHg
Pulmoner arter kama basıncı, ortalama (PAKB)	≤15 mmHg
Kardiyak debi (CO)	4–8 L/dk
Karışık (Miks) venöz oksijen satürasyonu (SvO2)	%65–80
Arteriyel oksijen satürasyonu (SaO2)	%95–100
Sistemik kan basıncı	120/80 mmHg
<b>Hesaplamalar</b>	
Pulmoner vasküler direnç (PVD)	0,3–2,0 WU
Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVDI)	3–3,5 WU·m2
Toplam pulmoner direnç (TPD)	<3 WU
Kardiyak indeks (KI)	2.5–4.0 L/dk·m2
Atım hacmi (SV)	60–100 mL
Atım hacmi indeksi (SVI)	33–47 mL/m
Pulmoner arter kompliyansı (PAK)	>2,3 mL/mmHg

(1,124 ve 125 Nolu kaynaklardan uyarlanmıştır)

## Soru 10: Pulmoner hipertansiyonda tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? PH tedavisinde genel önlemler neleri kapsar?

2022 ESC/ERS Pulmoner hipertansiyon rehberinde güncellenen yeni hemodinamik parametreler ışığında PAH tanısı  $oPAP > 20$  mmHg ve  $PVD > 2$  WU olarak belirlense de güncel PAH tedavisinde kullanılan ilaçlar  $oPAP \geq 25$  mmHg ve  $PVD > 3$  WU olan hastalarda çalışılmış ve onaylanmıştır (1, 16). Bu tedavilerin  $oPAP$ 'ı 20-25 mmHg ve  $PVD$ 'si 2-3 WU arasında olan hastalar üzerinde etkinlik verileri bulunmamaktadır. Benzer durum egzersiz PH'si bulunan ve PAH tanı kriterlerini taşımayan hastalar içinde geçerlidir. Bu bağlamda 2022 rehberi Grup I dışında, diğer grupların bazı alt gruplarında PAH spesifik tedavilerin kullanımı konusunda yeni öneriler sunulmuştur. PH tanısı alan bir hastada başlangıç yaklaşımı; hastanın uzman merkezlerce takibi, genel önlemlerin alınması ve destek tedavilerini içermeli, takip eden süreçte uzman merkezce varsa endikasyon kararı verilen özgün ilaç tedavileri başlanmalı ve sonrasında uygulanan özgün tedavilerin, destek tedavilerinin ve de genel önlemlerin yanıtının düzenli takibi yapılmalıdır. Genel önlemlere ilişkin öneriler daha çok PAH grubu hastalar için vurgulansa da diğer PH grupları için de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bölümde 2022 ESC/ERS PH rehberinin önerilerine, 2015 rehber önerileri ile karşılaştırarak yer verilmiştir (1,33).

**Genel önlemler;** Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon, gebelik ve doğum kontrolü, enfeksiyondan korunma, psikososyal destek, tedaviye uyum, seyahat, cerrahi işlemler, diüretik, antikoagülasyon, oksijen tedavisi, digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar, anemi ve demir durumu olarak sıralanabilir (1). 2015 ESC/ERS PH Rehberinde yer alan menopoz ve hormon replasman tedavileri ve de genetik danışmanlık bölümlerine 2022 rehberinde ayrı bir başlık olarak yer verilmemiş ilgili konuların içinde değerlendirilmiştir.

- **Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon:** PH hastaları aşırı fiziksel aktivitelerden kaçınmalı, semptomları elverdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmelidir. Egzersiz eğitimlerinin hastanın egzersiz kapasitesini (6DYT) ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir, ancak çalışmaların çoğunda medikal

tedavi ile stabil durumda olan hastalar alınmıştır (1, 130). Bu nedenle özellikle PAH hastalarının optimum medikal tedavi altında, hasta klinik olarak stabil hâle geldiğinde, hastaya göre düzenlenmiş egzersiz rehabilitasyon programlarına alınması şu an için kabul görmektedir. 2015 ESC/ERS PH Rehberinde “tıbbi tedavi gören, fiziksel açıdan kondüsyonsuz PAH hastalarına gözetim altında egzersiz eğitimi düşünülmelidir” şeklinde öneri varken, 2022 ESC/ERS PH Rehberinde yapılan yeni çalışmalar ışığında bu öneri “gözetim altında egzersiz eğitimi medikal tedavi altındaki PAH hastalarına önerilir şekilde” yeniden düzenlendi.

- **Gebelik ve doğum kontrolü:** Doğurganlık çağındaki özellikle PAH'lı kadın hastalara ve ailelerine, gebeliğin getireceği riskler anlatılmalı ve doğum kontrol yöntemleri hakkında eğitim verilmelidir. Bariyer yöntemleri (kondom, diyafram, intraüterin cihazlar) ve uygun oral kontraseptiflerin kullanımı oldukça etkilidir. Östrojenin artmış arteriyel ve venöz tromboemboli riski nedeniyle, metrokspirogesteron asetat ve etonogestrol gibi yalnızca progesteron içeren preparatlar seçilebilir. Birden fazla doğum kontrol yöntemi birlikte de kullanılabilir. Bosentan kullanan hastalarda, oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalacağı akılda tutulmalıdır. Cerrahi sterilizasyon da bir seçenek olup beraberinde peri operatif riskleri de getirir. Acil post-coital hormon tedavisi de PH hastalarında güvenlidir. 2015 ESC/ERS PH Rehberinde PAH hastaları gebe kalmaktan kaçınmalıdır önerisi varken, 2022 rehberinde gebelik ve PAH konusuna bundan sonraki cümlelerde yer alan yeni öneriler eklenmiştir. Gebeliğin getireceği riskler detaylı olarak anlatılmasına rağmen gebelik düşünen ya da gebe kalan PAH hastaları tecrübeli PH merkezlerinde takip edilmeli, genetik danışmanlık, ortak karar verme ve psikososyal destek gibi konularda olanaklar sağlanmalıdır. Hastalık kontrolü kötü, orta-yüksek risk profiline ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu bulgularına sahip, yan etkiler bakımından yüksek riskli bir PAH hastası gebe kalırsa, dikkatli bir değerlendirme ile gebeliğin sonlandırılması konusunda öneride bulunulmalıdır. PAH'lı bir hastada gebeliğin sonlandırılması işlemi hasta ve ailesine psikososyal destek verilerek PH merkezinde yapılmalıdır. Hastalığı iyi kontrol edilen, düşük risk profiline sahip, hemodinamik olarak

normale yakın değerleri olan bir PAH hastası gebe kalmayı düşünürse, hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve ortak karar verilmesi önerilir, böyle olgularda evlat edinme ve taşıyıcı annelik seçenekleri de düşünülmelidir. Ailesel PAH'lı olgulara gebelik öncesi genetik danışmalık mutlaka verilmelidir. Preklinik modellerde teratojenik potansiyeli belirtilen endotelin reseptör blokörleri, riosiguat ve seleksipagin gebe PAH'lı olgularda kullanımı önerilmemektedir (131).

- **Enfeksiyondan korunma:** Yeni rehberde SARS-COV-2 enfeksiyonunun günlük yaşantımıza girmesi nedeniyle PAH hastalarına influenza, pnömoni ve Covid-19 aşılı önerilmektedir (1).
- **Psikososyal destek:** PH, gerek hastaların gerekse ailelerinin psikolojik, sosyal, mali, duygusal ve ruhsal durumları üzerine önemli etkisi olan bir hastalıktır. 2022 ESC/ERS PH Rehberinde, 2015 rehberine benzer öneriler yapılmış, bu hasta grubunu takip eden ekiplerin; psikiyatri, klinik psikoloji, sosyal hizmet gibi ilgili disiplinlerdeki meslektaşlarıyla yakın iletişim içinde, tüm bu alanlardaki sorunları saptayabilme ve yönetmeye dair beceri ve uzmanlığa sahip olması gerektiği belirtilmiştir. Hasta iletişimde empati ve yardımsever bir yaklaşım vazgeçilmez bir anahtardır. Hastalar günlük yaşamdan kopmayacak aktivitelere ve hasta destek gruplarına katılmaya teşvik edilmelidir. Hastalığı nedeniyle günlük bakımında zorluk yaşayan hastalar zamanında tespit edilerek palyatif bakım merkezlerine yönlendirilmelidir (132).
- **Tedavilere uyum:** 2022 ESC/ERS PH Rehberinde, 2015 rehberine benzer öneriler yapılmış; hasta ve yakınlarının tedaviye uyumlarının düzenli olarak kontrol edilmesi gerektiği, her kontrolde gerekli açıklamalar ile tedavinin düzenli ve önerilen dozlarda alınmasının öneminin hatırlatılması, hastanın kendisi veya PH ekibinde olmayan bir başka hekim tarafından ilaç dozlarının değiştirilmemesi gerektiğinin hatırlatılması noktalarına vurgu yapılmıştır. Tedaviye uyumda sorun yaşandığında, uyumsuzluğun nedeninin araştırılarak çözüm yollarının bulunmaya çalışılması gerektiği belirtilmiştir.
- **Seyahat:** Özellikle uçak yolculukları PH hastaları için sorun teşkil edebilir. Bu konuda tüm PH

hasta gruplarını içeren çalışma bulunmamaktadır. Ancak hipoksinin fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, oda havasında arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı 60 mmHg altında olan hastalarda uçuş sırasında oksijen tedavisi endikasyonu vardır ve bu hastalar oksijen desteği olmaksızın 1500-2000 mt rakımlı yüksekliklere de çıkmamalıdır. 2015 ESC/ERS PH Rehberinde DSÖ-FS III ve IV'deki hastalarda ve arter kan O<sub>2</sub> basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O<sub>2</sub> kullanımı düşünülmelidir önerisi varken, 2022 rehberinde bu öneri, eski önerideki DSÖ-FS III ve IV'deki hastalar ibaresi çıkarılarak; "deniz seviyesinde arter kan O<sub>2</sub> basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O<sub>2</sub> kullanımı önerilir" şeklinde yeniden düzenlenmiştir. Yine yeni rehberde eski rehber ile benzer şekilde; bir seyahat gerekliliğinde, hastanın elinde mevcut PH tanısı ve tedavilerini içeren detaylı bir yazılı belge olması gerektiğine ve gideceği yere en yakın PH kliniği ile ilgili iletişim bilgileri konusunda hastanın bilgilendirilmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır.

- **Cerrahi işlemler:** PAH hastalarında cerrahi işlemler sağ kalp yetmezliği ve ölüm riskinde artış ile ilişkilidir ve bu risk PH şiddeti ile de artmaktadır. Elektif cerrahinin mortalitesinin %2, acil cerrahilerin mortalitesinin yaklaşık %15 olduğu bildirilmiştir. Hangi anestezi tipinin seçilmesi gerektiği konusu da belirsizdir. Cerrahi işlem planlanan hastaların işlem öncesi optimum PAH tedavisi alıyor olmaları önemlidir (133). Bu bilgiler ışığında 2015 rehberinde "elektif cerrahide, mümkün olduğunca, genel anestezi yerine epidural anestezi tercih edilmelidir" şeklindeki öneri, 2022 rehberinde "anestezi gereken işlemlerde multidisipliner bir PH merkezinde konsültasyon ile risk ve yararlar değerlendirilmelidir" şeklinde güncellendi.

PH hastalarının tedavi yaklaşımının önemli bir parçası da destek tedavilerdir, özellikle PAH hastalarında **destek tedaviler**; aşağıdaki başlıkları içerir (1);

- **Diüretikler:** 2022 rehberinde de 2015 rehberi ile benzer şekilde sağ ventrikül yetersizliği ve sıvı yüklenmesi bulguları olan PAH hastalarında diüretik kullanımı önerildi. Yeni rehberde ayrıca sıvı tutulumu ve ödem bulgusunun sadece sağ ventrikül



yetersizliğinde değil, PAH tedavisinin bir yan etkisi olarak da ortaya çıkabileceği klinisyenlerin bu konuda da dikkatli olmaları gerektiğine vurgu yapıldı.

- **Antikoagülasyon:** 2015 rehberinde “oral antikoagülanlar” şeklinde olan başlık 2022 rehberinde “antikoagülasyon” olarak güncellenmiş ve aşağıdaki açıklamalara yer verilmiştir. PAH hastalarından alınan histopatolojik örneklerde insitu tromboza rastlanmış, fibrinolitik ve kolagülasyon sistemi arasındaki dengesizliğe bağlı pro-koagülan bir sürecin olduğu belirtilmiştir (134). Ancak PAH’lı olgularda antikoagülan tedavi konusunda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İPAH’lı olgularda son dönemde yapılmış iki metaanaliz antikoagülan kullanımının yaşam süresini uzattığını göstermiştir (135, 136). Sklerodermaya bağlı PAH’lı olgularda ise antikoagülan tedavinin zararlı olabileceği belirtilmiştir. Kalıcı kateter ile İV prostasiklin analogu alan hastalarda antikoagülan kullanımı konusunda görüş birliği önerisi bulunmamakta olup bu karar tedaviyi uygulayan PH merkezlerinin günlük pratiğine bırakılmıştır. PAH’lı hastalarda antikoagülasyon kullanımı artmış kanama riski ile ilişki olduğundan ve de kullanımı konusunda kesin kanıtlar olmadığından, genel öneriler kullanımına karşı yönde olup, her hasta ayrı olarak antikoagülan tedavi açısından değerlendirilmelidir. Tüm bu açıklamalar ile birlikte 2015 rehberinde “İPAH, KPAH ve anoreksijen kullanımıyla ilişkili PAH hastalarında oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir” şeklindeki öneri 2022 rehberinde “ Antikoagülasyon PAH hastalarında genel olarak önerilmez fakat hasta özelinde değerlendirilebilir” şeklinde güncellendi.
- **Oksijen tedavisi:** 2022 rehberinde de 2015 rehberi ile benzer açıklamalara yer verildi, PAH hastalarında O<sub>2</sub> tedavisinin pulmoner vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir, ancak uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisinin yararlı olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır. İleri evre Eisenmenger sendromunda, nokturnal O<sub>2</sub> tedavisinin hastalığın doğal seyrini etkilemediğini gösteren veriler vardır. Oda havasında alınan arter kan gazında PaO<sub>2</sub> değeri <60 mmHg olan hastalara uzun süreli oksijen tedavisi önerilir. Egzersiz sırasında hipoksemisi olan ve semptomatik olarak yarar gören hastalara taşınabilir O<sub>2</sub> tedavisi önerilebilir. Yukarıdaki açıklamalar 2022 ve 2015

rehberinde benzer olup, 2022 rehberinde ek olarak, uyku ilişkili desatürasyonu olan olgularda nokturnal oksijen tedavisinin düşülmesi gerektiğine vurgu yapıldı (137).

- **Digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar:** 2022 rehberinde bu bölüm güncellenmiş ve şu satırlara yer verilmiştir. anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEis), anjiyotensin II reseptör antagonistleri (ARBs), anjiyotensin reseptör neprilysin inhibitörleri (ARNIs), sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2is), betablokerler ya da ivabradin gibi sistemik hipertansiyonda ya da sol kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların PAH’lı hastalarda yararı ve güvenliği konusunda klinik çalışmalara dayalı veriler yoktur. Bu tedaviler PAH tanılı hastalarda kan basıncında veya kalp hızında ya da her ikisinde tehlikeli düşmelere neden olabilir. Atriyal taşiaritmi gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanmakla birlikte yararı kanıtlanmamıştır. Bu açıklamalar eşliğinde 2015 rehberinde” ACEis, ARBs, betablokerler ya da ivabradin kullanımı, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da sol kalp yetersizliği) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez” şeklindeki yorum 2022 rehberinde “ ACEis, ARBs, ARNIs, SGLT-2is, betablokerler ya da ivabradin kullanımı, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sol kalp yetersizliği ya da aritmiler) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez” şeklinde güncellendi.
- **Anemi ve demir durumu:** Tüm PH gruplarında demir eksikliği yaygın olup, demir eksikliği varlığı, miyokart fonksiyonlarının bozulması, semptomların artması ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. PAH hastaları demir eksikliği açısından düzenli takip edilmeli, eksiklik saptanan hastalara demir replasman tedavisi verilmelidir. Oral demir preparatlarının kullanımı bazen tolere edilememektedir ancak oral ve IV demir preparatlarının etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yukarıdaki açıklamalar 2015 ve 2022 rehberlerine ortak olup, 2022 rehberinde “anemi olmadan demir eksikliği saptanan PAH hastalarında demir replasmanının düşünülebileceği” yeni bir öneri olarak eklendi.

## **Soru 11: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının riskini belirlemede hangi risk skorlamasını tercih edelim ve günlük pratiğe nasıl uygulayalım? Güncel risk skorlamalarının tanı ve tedavide yeri nelerdir?**

PAH hastalarında ilk tanı anında çok değişkenli risk skorlamaları ile hastalık şiddetinin belirlenmesi, elde edilen sonuca göre başlangıç tedavi planının yapılması, takiplerde de tedavi yanıtının benzer parametrelerle değerlendirilmesi önerilmektedir (1). Mevcut literatürlerde; İsveç PAH kayıt sisteminin kullandığı, Fransız Pulmoner Hipertansiyon Birliği'nin önerdiği, İskoç Komposit Değerlendirme Skoru şeklinde (SPAHR) Birleşik Krallık'ta kullanılan, Amerika Birleşik Devletleri'nde erken ve uzun vadeli PAH hastalık yönetimi risk değerlendirme kayıt sisteminde (REVEAL) kullanılan, yeni tedavi başlanacak PAH hastalarında kullanılan (COMPERA), 2015'de ESC/ERS'nin önerdiği ve 2022'de yeniden düzenleyerek başlangıçta 3 basamaklı, takipte 4 basamaklı olarak kullanılan risk değerlendirme skorları mevcuttur (1-37, 138-141). Ülkemizde ERS/ECS'nin önerdiği risk değerlendirme skoru kullanılmaktadır.

2015 ESC/ERS'nin önerdiği risk değerlendirme sisteminde hastalar, öngörülen 1 yıllık mortalite yüzdelerine dayanarak düşük (tahmini mortalite <%5), orta (tahmini mortalite %5-10) ve yüksek (tahmini mortalite>%10) riskli olarak üç grupta sınıflandırılıyordu, ancak toplanan son veriler gösterdi ki orta risk grubunda mortalite %20'lere kadar çıkmakta, yüksek risk grubunda da %20'lerin üzerinde değerlere ulaşmakta idi. Bu nedenle 2022 rehberinde bu değerler 3 basamaklı risk değerlendirme tablosunda yeniden düzenlendi (Tablo-5) (1, 38, 139-142). Yine 2022 rehberinde, 2015 rehberinde görüntüleme başlığı altında EKO ile birlikte detaylı açıklama olmadan bulunan Kardiyak MR ayrı bir parametre olarak risk değerlendirme tablosuna eklendi, ayrıca BNP ve NT-proBNP değerlerinin orta ve yüksek risk grupları için sınır değerleri yeniden düzenlendi, EKO parametrelerine TAPSE/sPAP değeri eklendi, hemodinamik parametrelere stroke volüm indeksi eklendi (Tablo 5) (1). İlk tanı anında önerilen bu üç

basamaklı risk değerlendirme stratejisi (Tablo 5); klinik, fonksiyonel, egzersiz, sağ ventrikül fonksiyonu ve hemodinamik parametreleri içerir (1).

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

Her kontrolde tüm parametrelerin yapılamadığı durumlarda; fonksiyonel sınıfın belirlenmesi, 6DYM veya kardiyopulmoner egzersiz testlerinden biri ile egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, BNP/pro-BNP ölçümleri veya ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarının saptanması önerilir. Temel hedef hastaların düşük risk profiline ulaşması ve bu profili korumasıdır. Tedavi ile düşük risk grubunun hemodinamik parametrelerine ulaşan hastalarda mortalite ve morbiditenin azaldığını destekleyen veriler mevcuttur (142). Ancak bu 3 basamaklı risk değerlendirme stratejisinin en önemli eksiliği hastaların %60-70'inin orta risk grubun düşmesi ve bu hasta grubunun çok geniş bir hasta profilini içermesidir. Bu nedenle 2022 rehberinde özellikle takipte ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu tablonun sadeleştirilmesi, orta risk grubunun SPAHR soruları kullanılarak, soruların yanıtlarının toplam skoruna göre 1,5-1,99 arası grubun düşük-orta risk, 2-2,49 arası grubun da yüksek-orta risk grubu olarak 2'ye ayrılması böylece 4 basamaklı bir risk değerlendirme şemasının oluşturulması ve de bu şemaya çalışmalarla en güçlü mortalite göstergeleri olarak bulunan WHO-FC, 6DYM, BNP veya NT-proBNP değerlerinin eklenmesi önerilmiştir (Tablo-6) (1, 143-145). Son dönemde yapılan 2 önemli çalışma ile de 4 basamaklı risk değerlendirme modelinin, en az 3 basamaklı değerlendirme modeli kadar etkin şekilde mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Ayrıca 4 basamaklı model, takiplerde başlangıç değerine göre olan ve uzun dönem mortalite ile ilişkilendirilen değişimleri saptamada 3 basamaklı modele göre daha hassastır. Tüm bu veriler ışığında 2022 rehberinde başlangıçta mortalite riskini değerlendirmek için, EKO ve hemodinamik bulguları da içermesi nedeniyle 3 basamaklı modelin kullanılması, buna karşın takiplerde ve tedavi planlanmasında 4 basamaklı modelin kullanılması önerilmiştir (1).

Tablo 5. PAH hastalarında geniş kapsamlı risk değerlendirmesi.

Prognoz faktörleri (tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk <%5	Orta risk %5-20	Yüksek risk >%20
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Mevcut değil	Mevcut değil	Var
Semptomların ilerlemesi ve klinik belirtiler	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arada sırada senkop <sup>a</sup>	Tekrarlayan senkop <sup>b</sup>
DSÖ fonksiyonel sınıfı	I, II	III	IV
6DYM <sup>c</sup>	>440 m	165-440 m	<165
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Zirve VO <sub>2</sub> >15 ml/dk/kg (öngör. %65'inden fazlası) VE/VCO <sub>2</sub> eğim <36	Zirve VO <sub>2</sub> 11-15 ml/dk/kg (öngör. %35-65) VE/VCO <sub>2</sub> eğim 36-44	Zirve VO <sub>2</sub> <11 ml/dk/kg (öngör. <%35) VE/VCO <sub>2</sub> eğim>44
BNP veya NT-proBNP <sup>d</sup> plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NTproBNP <300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP>1100 ng/l
Ekokardiyografi	SğA alanı <18 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikard sıvısı yok	SğA alanı 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP 0,19-0,32 mm/mmHg Minimal perikard sıvısı	SğA alanı >26 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mmHg Orta ya da fazla miktarda perikard sıvısı
KMRI <sup>e</sup>	SVEF >%54 SVI>40 mL/m <sup>2</sup> SVESVI<42 mL/m <sup>2</sup>	SVEF %37-54 SVI 26-40 mL/m <sup>2</sup> SVESVI 42-54 mL/m <sup>2</sup>	SVEF < %37 SVI<26 mL/m <sup>2</sup> SVESVI >54 mL/m <sup>2</sup>
Hemodinami	SğAB <8 mmHg Kİ≥2,5 L/dk/m <sup>2</sup> SVI:>38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >%65	SğAB 8-14 mmHg Kİ 2,0-2,4 L/dk/m <sup>2</sup> SVI: 31-38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> %60-65	SğAB >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m <sup>2</sup> SVI< 31 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <%60

6DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi; BNP: beyin natriüretik peptidi; Kİ: kardiyak indeks; KMR: kardiyak manyetik rezonans; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; öngör. = öngörülen; SğA: sağ atriyum; SğAB: sağ atriyum basıncı; SvO<sub>2</sub>: mikst venoz oksijen satürasyonu; VE/VCO<sub>2</sub>: dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi; VO<sub>2</sub>: oksijen tüketimi; DSO: Dünya Sağlık Örgütü, SVI: Stroke volüm indeksi, SVESVI: Sağ ventrikül sistol sonu volüm indeksi, TAPSE: Triküspit anüler planın sistolik hareket mesafesi, sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı. <sup>a</sup>

Stabil hastada ağır egzersiz sırasında ya da ortostatik olarak ara sıra ortaya çıkan senkop

<sup>b</sup> Az veya düzenli aralıklarla yapılan fiziksel aktiviteyle ortaya çıkan tekrarlayıcı senkop.

<sup>c</sup> 6DYM nin yaş, boy ve komorbiditelere bağlı olduğuna dikkat ediniz.

<sup>d</sup> Tablo 2'de yer alan 4 basamaklı model ile entegre edebilmek adına, BNP, NT-proBNP için 2015 de REVEAL çalışmasına ait verilere dayanan eşik değerler yeniden düzenlendi.

<sup>e</sup> KMRI parametreleri ilgili bölümden alınmıştır (Bölüm 9)

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)



Tablo 6. Basitleştirilmiş 4 basamaklı risk değerlendirme modelinde kullanılan parametreler.

Prognozun belirlenmesi	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Hesaplanan puan	1	2	3	4
DSÖ <sup>a</sup> fonksiyonel sınıfı	I veya II <sup>a</sup>	-	III	IV
6DYM, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

6DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi; BNP: beyin natriüretik peptidi; DSO: Dünya Sağlık Örgütü.

Risk, saptanan tüm puanların toplamının değişken sayısına bölünmesi ve bir sonraki tam sayıya yuvarlanması ile hesaplanır.

<sup>a</sup>DSÖ fonksiyonel sınıf I ve II nin her ikisine de, uzun dönem iyi yaşam süresi ile ilişkili olduklarından 1 puan verilir.

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

## Soru 12: Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi adayları kimlerdir? PAH'a özgün ilaçlar nelerdir? Ülkemizde PAH tedavisinde hangi ilaçlara erişebiliyoruz?

Son 20 yılda, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde olağanüstü bir gelişme kaydedilmiştir. Günümüzde ilaç tedavisiyle hastaların semptomlarında anlamlı bir düzelme sağlanırken klinik tablonun da kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarıyla yapılmış 23 tane randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, PAH spesifik tedavi ile mortalitede %43; hastaneye yatış oranında da %61 azalma olduğu bildirilmiştir (146). Bu sonuçlara rağmen PAH tam iyileşme sağlanamayan kronik bir hastalık olmaya devam etmektedir. Pulmoner hipertansiyonda tedavinin ana hedefleri: Semptomların düzeltilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, hemodinamiğin düzeltilmesi, pulmoner vasküler direnci düşürmek, kardiyak atım gücünü artırmak, oksijenlenmeyi düzeltmek, yaşam kalitesini artırmak, mortalite ve morbiditenin iyileştirilmesi olarak sıralanabilir. Bu nedenle tedavi süreci yalnızca ilacın reçetelendirilmesi değil, hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirildiği ve tedavi etkinliğinin belirlendiği kompleks bir stratejiyi kapsar. Günümüzde PAH olguları için tedavi stratejisi üç ana kola ayrılır (33):

1. İlk adım genel yaklaşımları, destek tedavisi, uzman merkeze sevk ve kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisine indikasyon oluşturacak akut vazoreaktivite testini;
2. İkinci adımı vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB veya vazoreaktif olmayan hastalarda başlangıç PAH spesifik ilaçlarla tedaviyi;
3. Son adımı ise başlangıç tedavi stratejisine yanıt, yetersiz yanıt, onaylı ilaçlarla kombinasyonların ve akciğer transplantasyonunun değerlendirilmesi oluşturur.

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

### Spesifik İlaç Tedavileri

#### II.a. Kalsiyum kanal blokerleri: Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) sırasında akut vazodilatör teste olumlu yanıt veren İPAH'lı olgularda yararlı oldukları gösterilmiştir (147, 148). En sık kullanılan ajanlar özellikle nifedipin, diltiazem olmak üzere ek olarak amlodipindir (148, 149). İlaç seçiminde başlangıçtaki kalp hızı esas alınmakta olup, bradikardisi olan olgularda nifedipin (120-240mg/gün) ve amlodipin (20mg/gün), taşikardisi olanlarda ise diltiazem (240-720 mg/gün) tercih edilmektedir. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması; ardından yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödem sınırlandırıcı rol oynamaktadır. Bu tedaviyi alan olgularda 3-4 aylık dönemi takiben SKK tekrarlanmalı, belirgin hemodinamik düzelme olmamışsa PAH tedavisine diğer ilaçlar eklenmelidir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da negatif sonuç alınan olgularda hipotansiyon, senkop ve sağ ventrikül yetersizliğine neden olabileceği için KKB tedavisi verilmemelidir (149).

**Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri:** Genel olarak endotel hücreleri tarafından üretilen prostasiklin; tüm damar yataklarında kuvvetli vazodilatasyon yapar. En güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörü olup hem sitoprotektif, hem de antiproliferatif etkinliği vardır (150).

**Epoprostenol:** Epoprostenolün yarılanma ömrü kısa (3-5 dakika) olup; oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabil kalabilir. Bu nedenle bir infüzyon pompası ve kalıcı tüneli bir kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanır. Günümüzde oda havasında 48 saat stabil kalabilen formu kullanılmaktadır. İlacın etkinliği üç RKÇ'da fonksiyonel kapasitesi III ve IV olan İPAH ve sklerodermayla ilişkili PAH hastalarında test edilmiş ve epoprostenolün her iki endikasyonda da semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği düzelttiği gösterilmiştir (151-153). Bir başka çalışmada da bu ilacın İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen tek tedavi olduğu bildirilmiştir (152). Bu çalışmaların meta analizinde bu ilaçla mortalite riskinin %70 azaltıldığı gösterilmiştir (151-153). Epoprostenolün İPAH'ta (154, 155), diğer APAH tiplerinde (156-158) ve inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda (KTEPH) (159) da etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir. Tedaviye günde 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlanıp; doz yan etkileri (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) göz önünde tutan bir hızda artırılmaktadır. Optimum doz olgu bazında değişmekte olup genellikle

dakikada 20 ile 40 ng/kg'dır (154, 155). Uygulama yoluyla ilişkili olarak pompa işlev bozukluğu, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bazı hastalarda rebound pulmoner hipertansiyon ve hastalık semptomlarının ağırlaşmasına, hatta ölüme neden olabileceği için, epoprostenol infüzyonu aniden kesilmemelidir. Ülkemizde iv eporostenol, oral tedavilere yanıt vermeyen FS IV olgularda endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

**İloprost:** İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogu olup i.v., oral ve aerosol formları bulunmaktadır. İnhal e iloprost randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş; PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6–9 kere, 2.5–5 mg/inhalasyon, günde) plasebo inhalasyonu ile karşılaştırılmış; sonuçta olguların egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda ve PVD'de düzelme olduğu gösterilmiştir (160). Daha önce bosentan tedavisi uygulanmış 60 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, tedaviye inhale iloprostun eklendiği grubta plaseboya göre egzersiz kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir ( $P < 0.051$ ) (161). İnhal e iloprost genellikle iyi tolere edilmekte olup en sık görülen yan etkiler, yüzde kızarma ve çene ağrısıdır. Az sayıda PAH ve KTEPH hastasını kapsayan küçük bir seride i.v. yoldan kesintisiz iloprost uygulamasının epoprostenol uygulaması kadar etkili olduğu bildirilmiştir (162). Ülkemizde inhale iloprostun Grup I PAH'da endikasyonu bulunmaktadır.

**Treprostinil:** Treprostinil epoprostenolün trisiklik benzidin analogu olup kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu nedenle hem i.v. yoldan, hem de subkütan (sc) yoldan uygulanabilir. Subkütan treprostinil uygulaması bir mikroinfüzyon pompası ve küçük bir sc kateterle gerçekleştirilebilir. Treprostinilin PAH hastalarındaki etkilerinin araştırıldığı RKÇ'da egzersiz kapasitesi, hemodinami ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (163). En yaygın istenmeyen etki, infüzyon yerinde ağrı olup aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin kesilmesine ve hastaların bir bölümünde de doz artırımının sınırlanmasına neden olmuştur (163). Tedaviye 1-2 ng/kg/dakika ile başlanır ve doz artırımını önleyebilecek etkiler (uygulama yerinde ağrı, kızarma, baş ağrısı) göz önünde bulundurularak optimal doz 20-80 ng/kg/dakika olacak şekilde artırılır. Bosentan ya da sildenafil almakta olan hastaları kapsayan, inhale treprostinile yönelik bir RKÇ'da inhale treprostinil tedavisiyle egzersiz kapasitesinde, NT-proBNP' de ve yaşam kalite-

sinde düzelme gösterilmiştir (164). Oral treprostinilin değerlendirildiği iki RKÇ da önceden bosentan ve/veya sildenafil alan olgularda primer sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme testinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (165, 166). Ülkemizde sc treprostinil oral tedavilere yanıt vermeyen FS IV olgularda endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

**Beraprost:** Beraprost kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif olan ilk prostasiklin analogudur. Avrupa'da ve ABD'de bu bileşikle yürütülen ikinci çalışmada egzersiz kapasitesinde düzelme gözlemlenmiş, ancak bu düzelme yalnızca 3–6 ay kadar sürmüştür. Hemodinamik yarar sağlanamamıştır (167, 168). En sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve ishaldir. Sadece Japonya'da onaylı bir ilaçtır.

**Selexipag:** Selexipag seçici prostasiklin IP reseptör agonisti olan oral bir ilaçtır. Selexipag ve metabolitleri endojen prostasikline (IP reseptör agonizmi) benzer olarak hareket etse de kimyasal olarak farklı bir farmakolojiye sahiptir. Pilot RKÇ'da (stabil ERA ve /veya PDE inhibitörü) alan PAH olgularında selexipagin 17 haftanın sonunda PVD'yi düşürdüğü gösterilmiş (169). Yalnız selexipag monoterapi ya da kombinasyon (bosentan ve/veya sildenafil) tedavisi alan 1156 hastanın değerlendirildiği faz III RKÇ'da (GRIPHON) selexipagin morbidite ve mortaliteyi %39 oranında azalttığı bildirilmiştir (170). Ülkemizde monoterapiye yanıt vermeyen Grup I PAH hastalarında kullanım endikasyonu bulunmaktadır.

**Endotelin reseptör antagonistleri (ERA):** Pulmoner hipertansiyon hastalarında plazma endotelin-1 düzeylerinde gözlemlenen artışın PH'nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte, bu veriler endotelin sisteminin PAH patogenezinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (171-173). Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. Reseptör izoformlarının aktiviteleri arasında bazı farklar olabilir, ancak PAH'ta çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonisti ilaçların ve seçici ERA bileşiklerinin benzer etkinlikte olduğu düşünülmektedir.

**Bosentan:** Bosentan oral yoldan aktif bir çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve bu sınıftan sentezi yapılan ilk moleküldür. Bosentanın PAH'lı hastaların (idiyopatik, kollagen doku hastalıklarıyla ilişkili PAH ve Eisenmenger sendromu) değerlendirildiği altı



RKÇ'da (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY ve COMPASS 2) fonksiyonel kapasite, hemodinami, klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman, ekokardi-yografik ve Doppler değişkenlerinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (174-178). Bosentan tedavisine günde iki kez 62.5 mg dozunda başlanmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Olguların yaklaşık %10'unda hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış olabilir. Ancak bunun doza bağımlı ve doz azaltılınca ya da kesilince geri dönüşlü bir etki olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, bosentan uygulanan hastalarda ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Hemogloblin düzeylerinde azalma ve spermatogenez bozukluğu da gözlemlenmiştir. Ülkemizde Grup I PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Ambrisentan:** Ambrisentan, endotelin-A reseptörü için seçici olan propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot ve iki geniş kapsamlı RKÇ'de değerlendirilmiş; İPAH, bağ dokusu hastalıkları ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman açısından etkin olduğu gösterilmiştir (179, 180). Ambrisentanın günümüzde onaylanmış dozu 5mg/gün olup ilaç başlangıç dozunda tolere ediliyorsa 10mg/güne çıkılabilir. Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu insidansı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, ülkemizde ambrisentan tedavisi uygulanan hastalara ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılması gerekmektedir. Ambrisentan kullanan hastalarda periferik ödem insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Grup I PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Masitentan:** Dual bir ERA olan masitentanın bosentandan farkı dokuya daha fazla penetrasyon göstermesinden kaynaklanmaktadır. Ortalama 100 hafta boyunca 3mg veya 10mg masitentan alan 742 PAH olgusu, plasebo alanlarla karşılaştırılmış (SERAPHİN); primer sonlanım noktaları ölüm, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, iv /sc prostanoid başlanması ve PAH'ta kötüleşme olan çalışmada Masitentan alan grupta mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı görülmüştür. Çalışmada belirgin karaciğer toksitesi saptanmazken, 10 mg masitentan alan grupta %4.3 olguda hemogloblin düzeyinin 8gr/dl veya altına düştüğü saptanmıştır (181). Ayrıca inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu 80 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada masitentan alan grupta 16.

haftanın sonunda PVD'nin azaldığı yürüme mesafesinin arttığı bulunmuştur (MERIT I) (182). Ülkemizde Grup I PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz stimülatörleri:** Siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip 5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde Nitrik oksit/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için, PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin potansiyel klinik yararları araştırılmıştır (183, 184). Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri olan sildenafil, tadalafil ve vardenafilin üçü de, önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmakta ve maksimum etkiler, sırasıyla 60, 75-90 ve 40-45 dakika sonra gözlemlenmektedir (185). Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır.

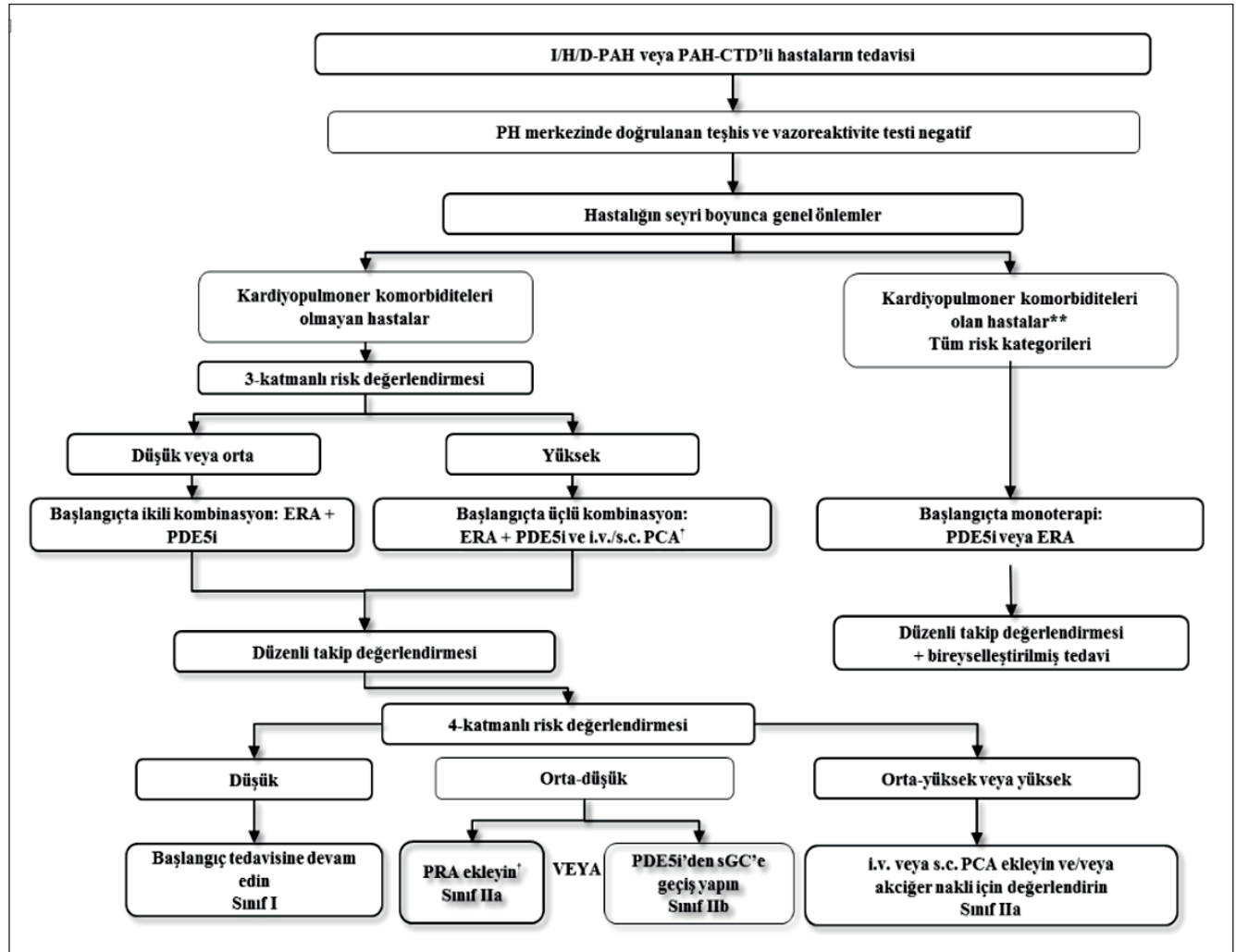
**Sildenafil:** Sildenafil oral olarak kullanılan aktif, güçlü, seçici bir fosfodiesteraz tip-5( PDE-5) inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH'lı hastalarla yapılan dört RKÇ'da egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamide düzelmeye sağlanmıştır (186-189). Onaylı sildenafil dozu 3x20mg/gündür. Sildenafilin yan etkilerinin çoğu hafif ya da orta şiddette olup esas olarak vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, kızarma, epistaksis). Ülkemizde Grup I PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Tadalafil:** Tadalafil günde bir kez uygulanan seçici bir PDE tip-5 inhibitörüdür. Günde bir kez 2.5, 10, 20, ya da 40 mg tadalafil uygulanan 406 PAH hastasının (%53 olgu ayrıca bosentan tedavisi almakta) değerlendirildiği RKÇ'da (PHIRST), en yüksek dozda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre bakımından olumlu sonuçlar elde edilmiştir (190). Yan etki profili sildenafille benzerdir. Ülkemizde Grup I PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Vardenafil:** Vardenafil günde iki defa kullanılan bir PDE tip 5 inhibitörüdür. Daha önce PAH tedavisi almamış 66 hastanın değerlendirildiği RKÇ'da günde iki kez 5 mg vardenafil alan olgularda egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda düzelmeye görülmüştür (190). Yan etkiler sildenafille benzer şekildedir. Ülkemizde vardenafil bulunmamaktadır.

**Riociguat:** Riociguat ilk sGC stimülatörü olup NO-sGC- cGMP yolğını onarır, sGC'yi uyarır, cGMP üretimini artırır. Siklik guanozin monofosfat vazodilatatör etkiye sahip olup anti fibröz, antinflamatuar ve anti proliferasyon özellikleri de vardır. Riociguat NO'dan bağımsız bir şekilde, farklı bir bağlanma alanı kanalıyla sGC'yi doğrudan uyarır. Ayrıca NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hâle getirir. Riociguatla yapılan çok merkezli çift kör, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada 261 KTEPH (CHEST-1) ve 443 PAH'lı (PATENT-1) olguda egzersiz kapasitesi, hemodi-

nami, fonksiyonel sınıf ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede düzelme sağlanmıştır (191, 192). Riociguat şu anda Avrupa, Amerika ve ülkemizde hem PAH hem de KTEPH'de indikasyon onayı olan tek ilaç olup oral olarak günde üç kez kullanılır. Başlangıç dozu 0.5 mg, günde 3 kez'dir, yan etkiler kontrol edilerek titre edilip doz artırılarak optimum doz olan günde 3 kez, 2.5 mg' ulaşılmaya çalışılır. Riociguatın diğer PDE tip 5 inhibitörleri ile kombinasyonu kontraindikedir (1, 192) (Şekil 1). Ülkemizde hem Grup I PAH ve Grup IV KTEPH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.



ERA: endotelin reseptör antagonisti; I/H/D-PAH: idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon; i.v.: intravenöz; PAH-CTD: bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH; PCA: prostasiklin analogu; PDE5i: fosfodiesteraz 5 inhibitörü; PH: pulmoner hipertansiyon; PRA: prostasiklin reseptör agonisti; s.c.: subkutan; sGC: çözümlü guanilat siklaz uyarıcısı.

Şekil 2. 2022 PAH tedavi algoritması.

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

### Soru 13: Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde ne zaman ve kime tek ilaç verilmeli, kime ve ne zaman kombinasyon yapılmalıdır?

2022 kılavuzundaki önemli değişik hemodinamik tanımlamadır. PAH tanısının, sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen oPAB'ın  $>20$  mmHg, PAUB  $\leq 15$  mmHg ve PVD'nin  $>2$  WÜ olarak değiştirilmiş olmasına karşın, PAH tedavisi başlama sınırının halen, oPAB  $\geq 25$  mmHg, PAUB  $\leq 15$  mmHg ve PVD  $> 3WÜ$  olmaya devam ettiği unutulmamalıdır (1).

Yeni kılavuzda önemli bir vurgu, tedavi stratejisini belirlemeden önce, hastaları sadece üç katmanlı ESC/ERS risk değerlendirmesi ile belirlenen mortalite riskine göre değil, hastalığın etiyolojilerinin dikkate alınması ve aynı zamanda hastaların ek hastalıklarının olup olmamasına göre de değerlendirilmeleri gereğidir. Tüm hastalar kardiyak ve pulmoner ek hastalık başta olmak üzere obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıklar açısından sorgulanmalıdır.

Ek hastalığı olmayan, vasoreaktivite testi negatif ya da kalsiyum kanal blokeri tedavisine yeterli yanıt vermeyen İPAH, HPAH, ve ilaç ile ilişkili PAH'da ve bağ dokusu hastalıkları ilişkili PAH'ta tedavi stratejisi:

- Üç katmanlı mortalite risk değerlendirmesine göre **düşük** ya da **orta** riskli olan hastalarda ERA+PDE5i ile **başlangıçta ikili oral kombinasyon** tedavisi yapılmalıdır (194, 195). Bu risk grubundaki hastalara, başlangıçta üçlü oral kombinasyon stratejisi asla **önerilmemektedir**. Önerilen ilaçlar, kanıt sınıf ve düzeyleri şöyledir:
  - o Ambrisentan + Tadalafil (193, 194) I B
  - o Masitentan + Tadalafil (195, 196) I B
  - o Diğer ERA'lar + diğer PDE5i (197) IIa B
- Başlangıç mortalite değerlendirme modeline göre tüm değerleri **orta risk** grubunda olmakla birlikte, hastanın **sağ atriyum basıncı**  $\geq 20$  mmHg, **kalp indeksi**  $< 2.0$  L/dk/m<sup>2</sup>, **atım hacmi indeksi**  $< 31$  ml/m<sup>2</sup> ve PVD'si  $\geq 12$  WU ise ERA+PDE5i+iv/sc Prostatiklin ile **başlangıçta üçlü kombinasyon** ile tedavi edilmelidir.

- Başlangıçta mortalite riski **yüksek** olan hastalarda **üçlü kombinasyon** ile tedavi başlanmalıdır ve kombinasyon ERA+PDE5i+iv/sc Prostatiklinleri içermelidir (198). Bu önerinin kanıt düzeyi II A'dır.
- Başlangıç değerlendirmesine göre ikili kombinasyon(ERA+PDE5i) ile tedavi altındaki hastalar 3. ay sonunda dört katmanlı risk değerlendirme modeli ile tedavi yanıtları gözden geçirilmelidir. Buna göre hasta;
  - o **Düşük** risk grubunda ise tedaviye aynen devam edilmelidir.
  - o **Orta-düşük** risk grubunda ise ikili kombinasyon tedavisine Seleksipag eklenebilir (**IIa B**) veya PDE5i yerine Riosiguata değiştirilebilir (**IIb B**).
  - o **Orta-yüksek** veya **yüksek** risk grubuna geçmişse, ERA+PDE5i'ye, iv/sc Prostatiklin eklenerek ardışık kombinasyon tedavisi yapılır. Bu hastalar aynı zamanda akciğer transplantasyonu için de yönlendirilmelidir (IIaC).

Ek hastalığı olan İPAH, HPAH, bağ dokusu hastalıkları ve ilaç ilişkili PAH'da tedavi stratejisi:

Ek hastalıkları olan yaşlı hastaların tedavi başarısı, ilaç toleransları, tedavi uyumunun düşük ve mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir. Öte yandan birçok ilaç çalışmasında bu yaş grubu çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaşlı PAH hastalarında, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve/ veya kronik bir akciğer hastalığı, sıklıkla PH ile birlikte olabilmektedir. Bu durum PAH ilaçlarının yan etkilerini artırabilmekte ya da ek hastalıklar için kullanılmakta olan ilaçlarla etkileşim olabilmektedir. Bu nedenle ek hastalıkları olan PAH hastalarına, hangi risk grubunda olurlarsa olsunlar, ERA'lar veya PDE5i kullanılarak tek ilaçla tedaviye başlamak gerekir. Kayıt çalışmalarında yaşlı grupta en çok kullanılan ilacın PDE5i olduğu saptanmıştır (199). İzlemde, 4 katmanlı risk değerlendirme sonucuna ve hastanın durumuna göre PH merkezlerinde tedavi kararı bireyselleştirilmelidir.

Diğer etiyolojilere göre de tedavi stratejileri şunlardır:

- Kalsiyum kanal blokerine yanıt veren hastalarda başlangıç tedavisi olarak yüksek doz KKB ile **tekli**



tedavi başlanır. 3-6 ay sonraki izlemde yanıt yetersizse KKB kesilmeksizin PAH ilaçları eklenerek kombinasyon tedavisine geçilir.

- HIV ve portal hipertansiyonla ilişkili PAH'da, ERA veya PDE5i ile başlangıçta **oral tekli** tedavi yapılmalıdır(200, 201).
- Erişkin konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'da
  - o Küçük rastlantısal defektle birlikte PAH veya defekt onarıldıktan sonra PAH devam ediyorsa ve ek hastalığı yoksa başlangıçta **ikili kombinasyon** (ERA + PDE5i) tedavisi verilmelidir.
  - o Eisenmenger sendromu başlangıçta **tek ilaçla** tedavi edilmelidir (178).
- PAH ilaçlarının PVOH/PKH'de kullanılması çok sınırlıdır. Bu ilaçların akciğer ödemi yaparak kliniği bozabileceği akılda tutularak çok dikkatli olarak tekli tedavi yapılabilir. İzlem risk değerlendirmesine göre kombinasyon düşünülen hastalarda çok yavaş titrasyonla, diuretic tedavi eşliğinde gözetim altında kombinasyon denenebilir (202, 203).

### **Soru 14: Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkiler nelerdir, bu yan etkilerin yönetimi nasıl olmalıdır?**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedaviler içerisinde en fazla yan etki potansiyeline sahip ilaçlar protasiklin grubu ilaçlardır. Hem farklı uygulama yoluna sahip olmaları hem titrasyon uygulanarak etkin doza ulaşma özelliğine sahiptirler. Bu grup ilaçlardaki yan etkiler de hem ilacın verilme şekli ile hem de ilacın kendisine bağlı olarak gelişebilir (1, 204).

**Epoprostenol:** Devamlı iv infüzyon yolu ile verilir. İlacın verilme yolu ile ilgili olarak; kateter ilişkili enfeksiyonlar, sepsis, tromboembolik olaylar, kanama, ilacın verilme sisteminde bozulmaya bağlı etkiler görülebilir. İlacın direkt kendisine bağlı olarak ise; baş dönmesi, bulantı kusma, diyare, çene eklemde ağrı, baş ağrısı, bacak-kas ağrısı, nazofarenjit, hipotansiyon ve yüzde kızarıklık sık görülen yan etkilerdir. Trombositopeni, kilo kaybı, asit, pulmoner ödem, senkop ve kanama izlenebilir. İlacın ani kesilmesi ile "rebound" pulmoner hipertansiyon, klinik kötüleşme ve ölüm izlenebilir (204, 205).

**İloprost:** 10-20 mcg/ml'lik ampüller şeklindedir ve 2.5-5 mcg günde 6-9 defa, 15 dk kadar süren inhalasyon gerektirir. Bu kullanım şekli hasta uyumunu azaltan bir faktördür. Bununla birlikte, akciğerlere direkt ulaşması nedeni ile sistemik yan etki gelişimi azdır. Öksürük ve boğazda yanma hissi görülebilir. Yüzde kızarıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, çarpıntı, çene eklemde ağrı, bulantı-kusma görülebilir. Genellikle bu yan etkiler hafif düzeydedir. Ender olarak hipotansiyon, hemoptizi, pulmoner ödem, bronkospazm ve pnömoniye yol açabilir (204, 205).

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

infüzyon yerinde kanama/ciltte değişiklik izlenebilir. Baş ağrısı, bulantı, diyare, çene eklemde ağrı, alt ekstremitelerde ödem, sistemik hipotansiyon diğer yan etkilerdir (204, 205) İn hale treprostinil kullanımı ile görülen en sık yan etkiler öksürük, baş ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk ve ishaldir. Bunun dışında inhale treprostinin kullanımına bağlı boğaz irritasyonu ve orofarengeal ağrı da görülebilir (206).

**Beraprost:** Kimyasal olarak stabil ve oral olarak aktif bir prostasiklin analogu olan beraprost sodyum, epoprostenole benzer farmakolojik özelliklere sahip olsa da, yarı ömrü daha uzundur. Baş ağrısı, çene ağrısı, yüzde kızarıklık, mide bulantısı, ishal, bacak ve ayak ağrısı ve çarpıntı görülebilecek yan etkiler arasındadır (168).

**Prostasiklin reseptör agonisti: Selexipag** günde 2 defa 200 mcg dozdan haftalık titrasyonla 1.600 mcg/gün dozunda çıkılarak uygulanır. Non-prostanoid olması nedeni ile bulantı-kusma daha azdır. Prostasiklin sınıfına benzer yan etkileri vardır. Myalji, çene eklemde ve ekstremitelerde ağrı, baş ağrısı, bulantı-kusma ve diyare izlenebilir. Hafif-orta ciddiyetteki bu yan etkiler zamanla azalma gösterir. Titrasyon döneminde belirgin yan etkilerin izlenmesi ilaç dozunun olduğu düzey olarak kabul edilir. Ender olarak pulmoner ödem ve hipersensitivite reaksiyonu izlenebilir. Karaciğer enzimlerinde hafif-geçici asemptomatik yükselme görülebilir. Sitokrom P450 ile metabolize olduğundan siklosporin A ile ilaç etkileşimi belirgindir. Gemfibrozil ile beraber kullanımı kontrendikedir (205, 207). Genel olarak prostasiklin yolunu ilgilendiren tedavilerde yan etkiyi azaltmak için; daha düşük dozlarda tedavi başlanmalı, yavaşça doz artırılmalı ve tolerans varlığında önerilen maksimum doza ulaşılmalıdır. Hastalar, oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Çene, bacak ve/veya yaygın vücut ağrıları için masaj, akupunktur, ısı uygulaması nonfarmakolojik yöntemler olup, gerekirse parasetamol, ibuprofen hatta narkotik analjezik, bacak ağrıları için gabapentin yararlı olabilir. Doz azaltma ya da başka bir prostasiklin tedavisine geçiş düşünülebilir. Çene ağrısı için yavaş ısırma, yemek öncesi katı şeker, tuzlu kraker ya da sakız çiğneme önerilir. Baş dönmesi-hipotansiyon için varsa beraber aldığı antihipertansif ilaçlar gözden geçirilmeli, daha yavaş doz artırma düşünülmelidir. Hastaların kan basıncı ve vücut sıvı durumu gözden geçirilmelidir. Kateter ilişkili cilt lezyonlarında eritem varsa kortizonlu kremler, ağrı varsa analjezik jeller kullanılabilir. İnhaler formda görülen öksürük için inhale antikolinerjik/beta agonist/steroidler iyi gelebilir. Bulantı

için antiemetik, “flushing” için ise soğuk uygulama ya da çok yaygınsa doz azaltma düşünülebilir (208).

Endotelin reseptör antagonistleri: Bosentan, ambrisentan ve masitentan değişik endotelin-1 reseptör blokaj selektivitesine sahip ERA’lardır. PAH tedavisinde ilk onaylı oral ilaç olan bosentan, günde 2x62.5 mg bir ay kullanımı takiben 2x125 mg/ gün dozuna titre edilerek uygulanır. Hasta 40 kg altında ise 2x62.5 mg/gün dozundan devam edilir. Ambrisentan günlük 5 mg’dan 4 hafta sonra 10 mg’a çıkılabilir. Masitentan dozu ise günlük 10 mg’dır. ERA ilişkili yan etki etkiler; hepatotoksisite, periferik ödem ve anemidir. Bosentanda hepatotoksisite riski diğerlerine göre daha belirgindir. Genellikle hafif-geçici karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilir. Bosentanda ALT ya da AST’de normalin üst limitinden 3 kat fazla yükselme oranı yaklaşık %10, ilaç kesme oranları %3 düzeyindedir. Bu nedenle ilaç başlamadan bazal karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) değerlendirilmeli, tedavi sırasında da aylık kontroller yapılmalıdır. Ender olarak ciddi, semptomatik karaciğer toksisitesi nedeni ile ilaca ara verme ya da doz azaltma ile normale dönüş izlenir. Ambrisentan ise karaciğer toksisitesi yönünden çok daha düşük riske sahiptir (%0.8-3). Bu nedenle ABD’de aylık KCFT bakılması zorunlu değildir. Ambrisentan ile beraber bosentanda diğer bir yan etki olan daha fazla periferik ödeme neden olur. Ambrisentanda özellikle 65 yaş üstü hastalarda ve 10 mg/gün dozunda bu yan etki daha belirgindir. Baş ağrısı ve nazal konjesyon diğer ambrisentan ilişkili yan etkilerdir. Masitentan da ise KCFT’de belirgin bozulma olmadığı gibi periferik ödemin de plasebodan farklı olmadığı izlenmiştir. Baş ağrısı, nazofarenjit ve anemi sık görülen masitentan ilişkili yan etkilerdir. Anemi, bosentan ve masitentanda ( $\geq 8$  gr/dl olma sıklığı %4.3’tür) belirgin olup, ambrisentanda bu yan etki riski daha düşüktür. Anemi genellikle hafiftir ve ERA tedavisine devam edilmesi durumunda da stabil seyrini korur. İlaç kesilmesine gerek yoktur. ERA’ların teratojenik etkileri vardır ve hamilelikte kullanılmamalıdır. Ek olarak sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP3A4 ve CYP2C9) indüklediklerinde dolayı, ilaç-ilaç etkileşimine dikkat etmek gerekir (1, 209, 210). Özellikle bosentan ve sildenafil (sildenafil plazma konsantrasyonu düşürerek), bosentan ve hormonal kontraseptifler (kontrasepsiyon etkinliğini düşürerek) ve bosentan ile K vitamini antagonistleri arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkilenmeler gözlenmektedir (1, 211, 212).

PDE-5 inhibitörleri: NO yolağında cGMP yıkımını engelleyerek vazodilatör etki gösterir. Bu amaçla sildenafil 3x20 mg, tadalafil 1x40 mg önerilen dozlardır. Vazodilatasyon etkileri nedeni ile yan etkiler bu bağlamda görülmektedir. Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi, myalji, burun kanaması görülebilir ama PAH spesifik amaçlı bu ilaçların kullanımında görme ve duyma fonksiyonlarında değişiklik bildirilmemiştir. Özellikle nitrat ya da riociguat kullananlarda bu ilaçların alınması kontrendikedir. Sildenafil sitokrom P450 izoenzimi olan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP3A4’ü indükleyen karbamazepin, fenobarbital, rifampisin gibi ilaçlar sildenafil etkinliğini azaltır. Taze greyfurt suyu ise sildenafilin etkinliğini artırır. PAH-HIV hastalarında PDE-5 inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri arasında, PDE-5 inhibitör konsantrasyonlarında artışa neden olan etkileşimler bildirildiği için bu ilaçlar yan etki takibi ile düşük dozda başlanılmalıdır (213, 214). Tadalafil için, hafif-orta düzeyde böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekir. Yine tadalafil kullanımında klinik pratikte ilk birkaç gün 20 mg/gün kullanılıp daha sonra önerilen doz olan 40 mg/gün dozuna çıkılması da olasıdır. Genel bir uyarı olarak, PAH spesifik tedavi alanlar da birlikte, beta-adreno reseptör blokleri ve anjiotensin-converting enzim inhibitörü beraber kullanılması durumunda belirgin hipotansiyon görülür (215).

Riociguat: Riociguat günde 3 defa 1 mg/günden, 0.5 mg’lık doz artırımları ile 2.5 mg/gün dozuna 2 haftalık dönemlerle titre edilerek uygulanır. Yan etkileri PDE-5 inhibitörlerine benzerdir. Doza bağlı olarak hipotansiyon en dikkat çekici yan etkidir. Başlangıçta özellikle kan basıncı düşük (sistolik kan basıncı <110 mmHg) hastalarda 0.5 mg’lık dozlarla başlamak, doz artırmayı daha yavaş periyotlarla yapmak bir yaklaşım olabilir. Baş dönmesi, senkop ve bulantı-kusma ile kabızlık diğer yan etkiler arasındadır. Titrasyonu tamamlanmış bir hastada 3 günden fazla ilaca ara verme durumunda yeniden titrasyon uygulanmalıdır. Riociguat ile yapılan faz-3 çalışmalarında yaklaşık %2 oranında en az bir hemorajik olay ile karşılaşmıştır (hemoptizi, hematemez, subdural hematoma gibi). Birlikte antikoagulan kullanımı durumunda kanama açısından yakın ve dikkatli takip gerekir. Sigara içenlerde riociguatın etkinliği azalmaktadır ve dozu daha yüksek vermek gerekebilir. Gebelerde teratojeniktir. Artan hipotansiyon riski nedeniyle diğer PDE-5 inhibitörleri ile beraber verilmemelidir (216, 217).



## Soru 15. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi yanıtı öngörülebilir mi? PAH hastalarının tedavi yanıtları hangi parametrelerle izlenmelidir?

ESC/ERS rehberinde hastaların tedavi yanıt tahmininde ve takip önerilerinde önemli değişiklikler yapılmıştır (1).

İdiopatik, ailevi veya ilaçla ilişkili PAH hastalarında tedavi seçimi için 'fenotip' kavramı getirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kardiyopulmoner ek hastalığı olanların PAH tedavisine daha az yanıt verdiği, tedaviyi bırakma oranlarının daha yüksek olduğu, düşük risk durumuna ulaşma olasılıklarının daha düşük olduğu ve daha yüksek mortaliteye sahip oldukları görülmüştür. Bu nedenle, yeni rehberde idiyopatik, ailevi ve ilaca bağlı PAH olgularında tedavi seçiminde fenotiplerin dikkate alınması önerilmektedir.

İki fenotip tanımlanmıştır. Birinci fenotip 'sol kalp fenotipi' denilen yaşlı, çoğunlukla kadın, korunmuş EF'li kalp yetmezliği için risk faktörleri (hipertansiyon, obezite, diyabet ve koroner arter hastalığı gibi) bulunan ancak

post-kapiller değil pre-kapiller pulmoner hipertansiyonu bulunan olgulardır. Bu olguların yaklaşık %30'unda atrial fibrilasyon öyküsü vardır. 'Kardiyopulmoner' denilen diğer fenotip ise DLCO<45, sigara öyküsü olan ve sol kalp hastalığı için risk faktörleri bulunan çoğunlukla hipoksemik erkek hastalardan oluşmaktadır. Yaşa göre hesaplanmış mortalite sol kalp fenotipi bulunan hastalarda diğer klasik PAH hastalarıyla benzerken, düşük dlco'lu kardiyopulmoner fenotipte mortalite daha yüksektir. Bu fenotipteki İPAH hastalarının tedaviyle egzersiz kapasitelerindeki artış da sınırlıdır.

Bir diğer yenilik ise tedavi yanıt değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerle ilgilidir. Buna göre, tanı anında 3 seviyeli risk değerlendirme modelinin kullanılması, takipte ise uzun dönem mortalite riskini daha iyi tahmin etmesi ve orta riskli olguları birbirinden ayırmada daha duyarlı olması nedeniyle 4 seviye risk değerlendirme modelinin (Tablo 6) kullanılması önerilmektedir.

Çalışmalarda, fonksiyonel sınıflama, 6-DYT, ve BNP/NT-BNP'nin prognoz tahmininde en iyi belirteçler olduğu görülmüştür. Bu nedenle dört seviyeli risk değerlendirmede bu kriterler bulunmaktadır. Ancak tedavi değişikliği, klinik kötüleşme gibi durumlarda, sağ kalp

**Tablo 7. Önerilen takip kriterleri ve aralıkları.**

	Tanı zamanı	Tedavi değişikliğinden 3-6 ay sonra <sup>a</sup>	Stabil hastada her 3-6 ayda bir <sup>a</sup>	Klinik kötüleşme durumunda
Klinik değerlendirme (DSÖ-FS dahil)				
6-DYT				
Kan testleri (NT-BNP dahil) <sup>b,c</sup>				
EKG				
Ekokardiyografi veya kalp MR				
Arter kan gazı veya pulseoksimetre <sup>d</sup>				
Hastalığa özel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYK)				
KPET				
Sağ kalp kateterizasyonu				

**Yeşil: gerekli, sarı: yapılması düşünülmeli, turuncu: yapılması düşünülebilir.**

<sup>a</sup>: Aralıklar, hasta ihtiyaçları, PAH etyolojisi, risk grubu, demografik özelliklerle ve eşlik eden hastalıklara göre belirlenmeli.

<sup>b</sup>: Temel laboratuvar testlerinde kan sayımı, kumadin kullanan hastalarda INR, kreatinin, sodyum, potasyum, ALT, AST, bilirubin, BNP-NT-proBNP olmalı.

<sup>c</sup>: klinik gereklilik durumunda SH, troponin, ürik asit, demir-demir bağlama vs bakılabilir.

<sup>d</sup>: arter kan gazı tanı anında bakılmalı ancak sonraki takipte stabil olan hastalarda saturasyon bakılabilir.

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

görüntüleme ve hemodinami gibi diğer değişkenlerin de yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Hangi risk seviyesinde olursa olsun, yaş, cinsiyet, hastalık tipi, eşlik eden hastalıklar ve böbrek fonksiyonları gibi bireysel faktörler dikkate alınmalıdır (Tablo 7).

Tedavi yanıt değerlendirmesiyle ilgili diğer yeni bir öneri ise hastalığa özel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HÖ-SİYK) ölçümlerinin dikkate alınmasıdır. Tedavideki gelişmeler sayesinde sağ kalım uzasa da, PAH hastaları hâlâ yaşantılarını kısıtlayan semptomlara sahipler. Bu da sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (SİYK) etkilemektedir. Bu ne-

denle hastaların değerlendirilmesine hastaların bildirdiği sonuç değerlendirme ölçümlerinin eklenmesi önemlidir. Hastaların pulmoner hipertansiyonla yaşamının getirdiği güçlükleri ifade edebilmeleri ve bunlarında değerlendirilmelere dahil edilmesi önemlidir. Bu amaçla pulmoner hipertansiyona özel ölçümler geliştirilmiştir. CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review), emPHasis-10, pulmoner hipertansiyonla yaşamak ve PAH-SYMPACT (Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact) bunlardan bazılarıdır.

## Soru 16: Pulmoner hipertansiyon hastasında pulmoner rehabilitasyon ne zaman ve nasıl olmalıdır?

2015 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği Rehberine göre, stabil PH tanısı olan hastalar için tıbbi tedaviye ek olarak uzman kliniklerde denetimli ve yakın monitörizasyonla egzersiz eğitimi düşünülmesi sınıf II, B kant düzeyinde iken 2022 güncellemede bu öneri daha net ve sınıf düzeyi artmış olarak verilmiştir ve medikal tedavi alan stabil hastalarda denetimli egzersiz eğitimi sınıf I A düzeyinde önerilmektedir (1, 33).

2022 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği rehberinde, egzersiz ilişkili PH yeniden tanımlanıp yerini alması, tanı ve takipte fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinin risk sınıflamasında net olarak belirtilmesi ile egzersizin önemini öne çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda, egzersiz eğitiminin bu hasta grubunda egzersiz kapasitesi [altı dakika yürüme testi (6DYT)] ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (130, 131, 218-220). 10 Avrupa ülkesindeki 11 merkezde, medikal tedavi alan ve fonksiyonel sınıf II-III olan 116 PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanılı hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada, direkt gözetimli egzersiz eğitimi sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında egzersiz eğitimi verilen grupta 6DYT'de  $34.1 \pm 8.3$  metrelik ve zirve oksijen tüketiminde ( $VO_{2peak}$ ) artış ve yaşam kalitesi, fonksiyonel durumda düzelme olduğu görülmüştür (130).

Pulmoner rehabilitasyon (PR) programlarından, hangi hastaların daha fazla yarar göreceği konusunda henüz bir öneri olmasa da, çalışmaların çoğu medikal tedavi altında stabil olan hastaları içerdiğinden, PH'lı hastaların, denetimli bir rehabilitasyon programına başlamadan önce farmakolojik tedavileri optimize, klinik durumlarının stabil olması ve kişiye özel programların yapılandırılması gerektiği vurgulanmıştır (1). 2020 Avrupa Solunum

Derneği'nin kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon durum raporunda 'inoperable' KTEPH hastalarında rehabilitasyon etkili ve güvenli olarak belirtilmiştir. Pulmoner endarterektomi veya Balon anjioplasti sonrası KTEPH hastalarının dikkatle izlenen, düşük yoğunluklu bir rehabilitasyon programı standart bakım olarak kabul edilebilmesi önerilmektedir (82).

2022 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği rehberinde, yine multidisipliner yaklaşımının önemi vurgulanmıştır (1). En önemli kapsamlı ve multidisipliner non-farmakolojik yaklaşımlardan biri PR'dir. PR programlarının en önemli bileşeni olan egzersiz eğitiminin içeriğinde güncellenmiş bir öneri olmamakla beraber hâlen düşük-orta yoğunlukta endurans, kuvvetlendirme, solunum egzersizleri önerilmektedir (221-225). Egzersiz sırasında hastaların yakın monitörizasyonu (elektrokardiyogram, kalp hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonu) ve semptom (baş dönmesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı) takibi önemlidir. Multidisipliner PR kapsamında program; hasta ve ailesinin eğitimi (aşılar, gebelik, semptom yönetimi, oksijen kullanımı, enerji koruma yöntemleri, nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, ilaçlar ve yan etkileri, akciğer nakli için hazırlık ve ileri bakım planlaması konularında), nutrisyonel, psikososyal değerlendirme ve destek tedavisini içermelidir (221, 225). 2022 güncellenmesinde bu başlıkların bazılarında kanıt düzeyleri ile verilmiştir (1).

Pulmoner rehabilitasyon programları farklı modellerde uygulanabilmektedir. Çalışmaların çoğunda, hastaların hastanede yatarak sonrasında ayaktan direkt gözetimli olarak uygulanmıştır. Randomize olmayan çalışmalarda, evde PR modelinin de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (82).

2022 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği rehberinde PH merkezlerinin tanımları yapılmıştır (1). PH merkezleri, PR merkez / üniteleri ile entegre olarak çalışmalıdır. Bu güncellemede, PH merkezleri, akciğer nakli ve rehabilitasyon merkezlerine erken sevk protokollerine sahip olduğu belirtilmiştir.



## **Soru 17: Pulmoner hipertansiyonda, Akciğer transplantasyonu için 5N1K (Ne, Nasıl, Neden, Nerede, Ne Zaman, Kime) nedir? Pulmoner hipertansiyon hastalarında transplantasyon kararı ne zaman verilmelidir ve uygun adaylar kimlerdir?**

Pulmoner Hipertansiyon tanısı ile akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonu 1980'lerden itibaren yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde PAH'da kullanılan etkin ilaçlar ve KTEPH'in pulmoner endarterektomi tedavisi nedeniyle daha az sayıda hastaya transplantasyon uygulanmaktadır. Bununla beraber optimum tedaviye dirençli PAH hastalarında transplantasyon önemli bir tedavi seçeneğidir.

**Akciğer transplantasyonu için hastalar Ne zaman yönlendirilmeli ve Ne zaman Listelenmelidir?**

### **Transplantasyon merkezine yönlendirme**

PAH hastalarının transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesi aşağıda belirtilen durumlarda erken dönemde düşünülmelidir:

(1) Hastalar optimum kombinasyon tedavisine yetersiz yanıt verdiklerinde,

(2) Orta-yüksek ya da yüksek ölüm riskinde sınıflandırılan hastaların, (risk sınıflandırmasına göre 1 yıllık mortaliteleri >%10) (226), akciğer transplantasyonu sonrası görülen mortaliteden daha yüksek bir ölüm riski beklentisi var ise (227),

(3) pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD) ya da Pulmoner kapiller hemanjiomatosis (PCH) gibi tedavi yanıtı olmayan hastalık gruplarında da önerilir.

PAH'ta erken yönlendirme stratejisi hastaların akciğer transplantasyonunu tüm sonuçları ile beraber düşünmeleri için zaman tanımakla beraber merkezlerin de olası nakil adaylarını tam olarak değerlendirme ve nakil öncesi durumlarını iyileştirme fırsatı verir. Gerçek hayatta ise PAH hastaları, hastalığın ileri dönemlerinde ya da hızlı kötüleştikleri zaman nakil merkezlerine yönlendirilirler; bu da değerlendirmenin yeterli yapılamamasına yol açarak hastaları gereksiz riske sokar ve bazen de donör organ alımından mahrum bırakır. Transplantasyon için erken

yönlendirme, hastaların hemen nakil listelerine yazılacağı anlamına gelmez; hastaların tam bir değerlendirmesi yapılarak doğru zamanlamayı sağlar ve klinik kötüleşme anında hızlı listelemeye olanak verir.

### **Akciğer Transplantasyonu için Listeleme**

Subkutan (s.c.) ya da intravenöz (i.v.) prostosiklin içeren optimum kombinasyon tedavisi altındaki PAH hastaları, yüksek ölüm riskinde ise akciğer transplantasyonu için listelenmelidirler (Tablo 8). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2022 PH kılavuzuna göre (1) tahmini 1-yıllık mortalitesi %10'u aşan hastalar yüksek risk olarak sınıflandırılır. Akciğer transplantasyonu için listelenmiş hastalar, nakil öncesi rehabilitasyon programlarından fayda görür.

PAH için kalp-akciğer ve bilateral akciğer transplantasyonu yapılır. Şu anda birçok hastada bilateral akciğer transplantasyonu yapılırken, kombine kalp-akciğer transplantasyonu cerrahi ile düzeltilemeyen kardiyak patolojileri olan hastalar için uygulanmaktadır (228).

Akciğer dağıtım skorlamasının (the lungal locations-core-LAS) kullanımı ile bekleme listesi mortalitesi azalmış ve donör organ alma şansı PAH dahil birçok akciğer hastalığında artmıştır. Bazı ülkelerde, ağır PH hastaları için 'olağanüstü LAS' uygulanmaktadır. LAS uygulamayan başka ülkelerde ise bu hastalar için yüksek-öncelikli program uygulanmaktadır (229). Hasta ve yakını nakil değerlendirme sürecine aktif katılmalı, kâr ve zararları hakkında bilgilendirilmeli ve hasta ile ekip arasında ortaklaşa bir son karar verilmelidir. PAH hastaları, erken post-operatif dönemi atlattıklarında, uzun-dönem sonuçları iyidir. Bir yıl sağ kalan IPAH'lı primer transplant hastaların, koşullu ortalama sağ kalımları 10 yıl olarak bildirilmiştir (230).

Akciğer transplantasyonu sonrası 1-yıllık sağ kalım >%90'dır. Ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) akciğer nakli adayları hastalarda 'nakile köprüleme' ya da ileri sağ kalp yetmezliğinde 'tedaviye köprüleme' amacı ile kullanılmaktadır. PAH hastalarında çift-akciğer transplantasyonu tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası birkaç hafta içinde sağ ventrikül, ameliyat öncesi değerlerine bakılmaksızın toparlar.

### **Pulmoner Hipertansiyon /PAH hastalarında Akciğer Transplantasyon önerileri**

1. Tekrarlanan risk değerlendirmesi, nakil değerlendirmesini başlatmak için uygun zamanı belirlemede esastır.

2. Bir nakil merkezine sevk zamanını belirlemek için PAH hastalarına, onaylanmış risk tahmin araçlarından REVEAL risk skorlaması ya da ESC/ERS risk tahmin stratejisi uygulanmalıdır.
3. Potansiyel olarak uygun adaylar akciğer transplantasyon değerlendirilmesi için erken yönlendirilmelidir: ESC/ERS risk sınıflandırması stratejisine göre orta veya yüksek riskli ya da REVEAL risk skoruna göre  $>7$  gösterilen, oral kombinasyon tedavisine yetersiz yanıt verdiklerinde
4. s.c. ya da i.v. prostosiklin içeren optimum medikal tedavi almasına rağmen, medikal tedavi altında beklenen mortalite, bilateral akciğer transplantasyonu sonrası beklenen mortaliteyi aşarsa, ESC/ERS risk sınıflandırması stratejisine veya REVEAL risk skoruna göre  $\geq 10$  ölüm riski yüksek olan hastalar, akciğer transplantasyon listelenmesi için düşünülmelidir.
5. Listeleme zamanlaması beklenen yerel bekleme süresine bağlı olmalıdır
6. Pulmoner hipertansiyonda bilateral akciğer transplantasyonu yapılır.
7. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bilateral akciğer transplantasyonunu engelleyen sağ ventrikül disfonksiyon derecesi yoktur.
8. Yoğun bakım ünitesi yönetimi ve ekstra-korporeal yaşam destek ünitelerindeki ilerlemelere rağmen, ideal alıcı ayaktan tedavi gören hastadır.
9. Erken greft disfonksiyonunu önlemek için PH hastalarında akciğer nakli sonrası ECMO desteğinin uzun süreli kullanımı düşünülmelidir.
10. Dünya çapında PAH için yapılan düşük sayıda ve yüksek riskli akciğer nakli göz önüne alındığında, bu işlem uzmanlaşmış merkezlerde yoğunlaştırılmalıdır.

**Tablo 8. PAH hastalarında akciğer transplantasyonu yönlendirme ve listeleme kriterleri.**

Yönlendirme
Tedavi başarısızlığı durumunda, akciğer nakli seçeneği olabilecek potansiyel olarak uygun hastalar Uygun PAH tedavisi altında, ESC/ERS orta-yüksek veya yüksek riskli veya REVEAL risk skoru $>7$ İlerleyici hastalık ya da PAH kötüleşmesinden yakın zamanda hastaneye yatış s.c. ya da i.v. prostosiklin tedavi ihtiyacı Pulmoner veno-oklüzif hastalık ya da Pulmoner kapiller hemanjiomatosis, sistemik sklerozis, büyük ve progresif pulmoner arter anevrizmaları gibi bilinen veya şüphelenilen yüksek riskli varyantlar PAH veya tekrarlayan hemoptizi gibi yaşamı tehdit eden diğer komplikasyonlardan dolayı sekonder karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri
Listeleme
Hasta tam olarak değerlendirilmiş ve nakil için hazırlanmıştır Genellikle s.c. ya da i.v. prostosiklin içeren uygun PAH tedavisi altında ESC/ERS yüksek risk ya da REVEAL risk skor $>10$ Özellikle Pulmoner veno-oklüzif hastalık ya da Pulmoner kapiller hemanjiomatosis hastalarında progresif hipoksi PAH veya yaşamı tehdit eden hemoptizi nedeniyle ilerleyen, ancak terminal olmayan, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

## Soru 18: Grup I “ilaçlara bağlı PH’dan” hangi ilaçlar sorumludur?

1973 yılında bilim dünyasının dikkatini pulmoner hipertansiyona çeken toksik Kolza Yağı; o dönem anoreksojen olarak kullanımı mortaliteyle sonuçlanan bir maddeydi. Tarihsel olarak, bazı iştah bastırıcılar ve toksik kolza yağı en belirgin örneklerken, günümüzde metamfetaminler, interferonlar ve bazı tirozinkinaz inhibitörleri daha yaygın nedenlerdir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, bu ilaçlara maruz kalan hastalarda nadir görülen bir komplikasyondur ve bu ilaçların çoğu, parankimal akciğer hastalığı veya plevralefüzyonlar gibi diğer pulmoner komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir. Bu pulmoner komplikasyonlar aynı anda ortaya çıkabilir. Medikal ya da psikojenik hastalıkların tedavisinde ortaya çıkan her ilaç nadirde olsa pulmoner toksisite oluşturabilmekte ve hekimlerin bu konuda farkındalığı yüksek olmak zorundadır. 2022 kılavuzunda ilaçlara bağlı PAH “Grup I” içerisinde yer almaya devam ederek ilaçlar “kesin” ve “olası” olmak üzere iki ayrı grupta yer aldı (Tablo 9) (1). Hematolojik malignitelerde kullanılan ve PH’a yol açtığı kanıta dayalı düzeyde gösterilen bosutinib ve ponatinib gibi yeni

ilaçlar da listeye eklendi. Ayrıca Hepatit C tedavisinde kullanılan ve PAH ilişkili antiviral etkili ilaçlara sofosbuvir eklendi.

Teşhis yaklaşımı diğer PH formlarıyla aynı olmalıdır ve tanı genellikle PAH gelişimi ile ilişkili ilaçlara maruz kalmış hastalarda diğer PH nedenlerinin dışlanmasıyla konur. İlaçlara bağlı PAH tedavisi, diğer PAH formlarının tedavisi ile aynı temel ilkeleri izler. Bazı ilaçların bırakılması durumunda (interferonlar ve dasatinib), nedensel ajan kesildikten sonra PAH’ın kısmen veya tamamen tersine döndüğü bildirilmiştir. Hafif PH ve düşük risk profili olan hastalarda, tek başına etken ilacın kesilmesi yeterli olabilir ve bu hastaların PAH spesifik tedavisi başlanmadan önce 3-4 ay süreyle gözlemlenmesi önerilir. Tedaviyi bıraktıktan sonra hemodinamisi normale dönmeyen hastalarda veya tanı anında ilerlemiş PAH ile başvuran hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi başlatılmalıdır. Diğer PAH formlarından farklı olarak, hastalığın seyri sırasında PAH tedavisinin azaltılması genellikle mümkündür. Özellikle mitomisin C ve siklofosamid gibi alkileyici ajanlarla tedavi edilen hastalarda PAH’ın PVOD/PCH özelliklerine sahip olabileceğini akılda tutmalıdır (231-233).

**Tablo 9. PH’a yol açabilen ilaçlar.**

- |                     |  |
|---------------------|--|
| • Aminoreks         | • Kokain   |
| • Fenfluramin       | • Amfetaminler                                   |
| • Benfluoreks       | • Fenilpropanolamin                              |
| • Metamfetaminler   | • L-triptofan                                    |
| • Deksfenfluramin   | • Sarı kantaron (St. John’sWort)                 |
| • Dasatinib         | • İnterferon $\alpha$ ve $\beta$                 |
| • Toksik kolza yağı | • Alkileyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin C) |
|                     | • Bosutinib                                      |
|                     | • Leflunomid                                     |
|                     | • Indirubin                                      |
|                     | • Sofosbuvir (Hep C – antiviral etkili)          |
|                     | • Ponatinib                                      |
|                     | • Selektif proteazom inhibitörü (carfilzomib)    |

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)



### Soru 19: Grup I de önemli bir sorun. Erişkin yaş grubunda doğumsal kalp hastalıkları ve PH. Ne zaman ve hangi tedavi?

Ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu olan Erişkin doğumsal kalp hastalıkları (EDKH) ile ilişkili Pulmoner Hipertansiyon (PH) Grup I PH içerisinde yer almaya devam etmektedir.

Yapılan kayıt çalışmalarında en sık PH sebebi olarak öne çıkmıştır (4, 234).

Dört alt gruba ayrılır:

1. Eisenmenger Sendromu
2. Sistemik-pulmoner şantlara Bağlı PH
3. Küçük defektlerle birlikte görülen PH
4. Şant tamiri sonrası görülen PH

Thales kayıt çalışmasında oranlar sırası ile yüzde 49,2, 42,7, 1,1 ve 7,0 olarak bulunmuştur (234).

DKH ilişkili PAH kesin tanısında da sağ kalp kate-terizasyonu esastır. Şant varlığında Fick metodu tercih edilmelidir. Oksimetrik ölçümler kullanılarak pulmoner ve sistemik dolaşım akımlarının hesaplanması gerekir (1).

Yeni pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ilaçlarının kullanılması bu grupta da prognozun iyileşmesine katkıda bulunmuştur (1, 234). Bu hastaların PH merkezlerinde multidisipliner yaklaşımla ele alınmaları gerekir. Hasta eğitimi, sosyal ve psikolojik destek tedavinin yanısıra aşılarda ve istirahat, mümkünse egzersiz ile veya uykuda oksijen saturasyonunu  $>90\%$  tutmak amacı ile oksijen tedavisi ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg} > 15 \text{ saat/gün}$ , 1-4L/dk) ihmal edilmemelidir.

Şant kapatma 2020 ESC erişkin doğumsal kalp hastalıkları kılavuzu ile belirlenen esaslara göre yapılmalıdır (Tablo 10). Düşük ( $< 5 \text{ WU}$ ) pulmoner vasküler dirençli ASD hastalarının şantları kapatılabilir.

İlaç tedavisi öncesi özellikle Eisenmenger hastalarında ve tamir sonrası PH olanlarda risk değerlendirmesi önerilmektedir.

İlaç tedavisinde başlangıçta endotelin reseptör blokerleri (bosentan sınıf 1 B, diğerleri II A endikasyon) fosfodiesteraz5 inhibitörleri, riosigat ve prostasiklinler (II A endikasyon) kullanılabilir. Başlangıçtan kombinasyon tedavisi (IIA endikasyon) ve ardışık kombinasyon (IIA endikasyon) uygulanabilir (Tablo 11) (1). Kalp-akciğer transplantasyonu seçilmiş tedaviye cevapsız olgularda bir seçenek olarak bildirilmiştir.

**Tablo 10. Şant Kapatma Önerileri.**

	Şant Lezyonları	Sınıf
Y	Şant lezyonu olan ve invaziv olmayan görüntüleme $\uparrow$ PAB bulgusu olan hastalarda invaziv PVR ölçümü zorunludur.	
	PVR'ye göre şant kapama önerileri ( $Q_p:Q_s > 1.5$ ise);	
	$< 3 \text{ WU}$ : ASD, VSD ve PDA için	I
Y/R	3-5 WU: ASD, VSD ve PDA için	IIa
	$\geq 5 \text{ WU}$ fakat spesifik PAH tedavisiyle $< 5 \text{ WU}$ oluyorsa: ASD için (sadece fenestre kapama)	IIb
	$\geq 5 \text{ WU}$ : VSD ve PDA için (sadece uzmanlaşmış merkezlerde bireysel değerlendirme)	IIb
	$\geq 5 \text{ WU}$ PAH spesifik tedaviye rağmen: ASD için	III

ASD: Atrial Septal Defekt, VSD: Ventriküler septal Defekt, PDA: Patent duktus arteriosus, WU: Wood ünitesi, PVR (PVD): Pulmoner Vasküler Direnç.  
(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

**Tablo 11. Takip ve Tedavi Önerileri.**

Tamir sonrası kalıcı PAH olanlara risk değerlendirmesi önerilir	I C
Eisenmenger sendromlu (ES) hastalarda risk değerlendirmesi önerilir	IIa C
<b>TEDAVİ</b>	
ES hastalarda egzersiz kapasitesi artırmak için bosentan önerilir	I B
ES hastalarda ilave oksijen tedavisi arter oksijen satürasyonunu kalıcı yükseltip semptomları azaltıyorsa düşünülmelidir.	IIa C
Demir eksikliği olan hastalarda ilave demir tedavisi düşünülmelidir	IIa C
ES dahil EDKH olan hastalarda diğer ERA'lar, PDE5 inhibitörleri, riociguat, prostasklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri düşünülebilir.	IIa C
Tamir sonrası PH olan EDKH'da, düşük, orta riskli hastalarda başlangıç oral kombinasyon tedavisi, yüksek riskli hastalarda ise iv/skprostasiklin analogları dahil başlangıç oral kombinasyon tedavisi düşünülmelidir	IIa C
ES dahil EDKH'da hedefe ulaşamadı ise ardışık tedavi düşünülmelidir	IIa C
ES hastalarda gebelik önerilmez	III C
ES hastalarda hematokriti düşürmek için rutin flebotomi önerilmez	III C

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

## Soru 20: Grup I'de bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı ne olmalıdır?

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları (OBDH) immün sistemde fonksiyon bozukluğunun inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve fibrozis gibi mekanizmalarla organ hasarına yol açtığı heterojen bir hastalık grubudur. Kayıt sistemlerinden elde edilen veriler OBDH-pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, prekapiller PH, Grup I) birlik-teliğinin idyopatik PAH'tan sonra ikinci sırada olduğunu ve olguların yaklaşık %25'ini kapsadığını göstermektedir (235). PAH en sık sistemik sklerozda (SSk, skleroderma) ortaya çıkmakla birlikte (%75), sistemik lupus eritematozus (SLE, %8-19), mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH, %8-9), ve daha nadir olarak romatoid artrit, dermatomyozit/polimiyozit, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromu seyrinde de görülebilir (236).

### Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon: Sınıflandırma ve Tanı

OBDH seyrinde PH gelişiminde farklı etiyopatogenetik mekanizmalar ön plana çıkabilir. Pulmoner vaskülopatiye bağlı olan PAH dışında, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile birlikte PH, post-kapiller venüllerin etkilenmesi (PVOD), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) (örnek: antifosfolipid sendromu), arterit (örnek: SLE, Takayasu arteriti) veya sol kalp hastalığına bağlı PH görülebilir (33). SSK'da hastaların yaklaşık %10'unda PAH gelişimi gözlenmektedir (33, 235-238). PH tanı ve tedavisi ile ilgili olarak ESC/ERC tarafından yayınlanan son kılavuz SSK hastalarının yıllık olarak PAH açısından değerlendirilmesini önermektedir (1). Asya kıtasında SLE'ye bağlı PAH'ın da sık olduğunu gösteren veriler bulunmakla birlikte SSK dışındaki veriler yeterli değildir (1,4). İdyopatik PAH ile karşılaştırıldığında, SSK-PAH hastalarında kadın hasta ağırlığı, ortalama yaşın yüksek oluşu ve kötü prognoz dikkat çekicidir. SSK'da en önemli ölüm nedenleri interstisyel akciğer hastalığı ve PAH'tır (233-237). SSK-PAH hastalarında tanı sırasında ileri fonksiyonel sınıf, hemodinamik verilerin bozukluğu, ileri yaş (60+), erkek cins, perikard efüzyonu ve DLCO'nun be-

lirgin azalmış bulunmasının mortalite için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (43).

Eldeki veriler OBDH-PAH hastalarında prognozu düzeltmek için erken tanı, hastaların yakından izlenmesi ve etkili tedavilerin uygulanması gerekliliğini göstermektedir. OBDH-PAH tanısında sistematik bir yaklaşım uygulanmalı; a) Sağ kalp kateterizasyonu (Skk) ve hemodinamik değerlendirme ile PH kanıtlanmalıdır b) PH'ye yol açan ana mekanizma(lar) belirlenmeli c) Fonksiyonel ve hemodinamik olarak hastalığın şiddeti ortaya konulmalıdır. Bütün bu aşamalar multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Grup I PAH düşünülen hastalarda KTEPH ve PVOD'un yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile ekarte edilmesi önemlidir. YRBT ile İAH saptanan SSK'lı olgularda ilave olarak PAH (pulmoner vaskülopati) bulunması da olasıdır (235). SLE'li hastalarda ise pulmoner vaskülit ve/veya tromboembolik hastalık ön planda düşünülmelidir.

### Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK) İçin Hasta Seçimi

PH tanısında invazif olmayan yöntemlerin sınırları OBDH'da da iyi bilinmektedir ve genel olarak PH şüphesi olan hastalarda SKK kararı için eşğin düşük olması gerektiği kabul edilmektedir (235). Semptomatik hastaların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem transtoraksik ekokardiyografidir (TTE). TTE ile elde edilen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerleri, triküspid regürjitasyon hızının (TRV) tespitine dayanmakta ve hastaların önemli bir bölümünde pH değerlendirmesinde yeterli olmamaktadır. SKK için hasta seçiminde mutlaka sağ kalp boşlukları ve pulmoner arterle ilgili ekokardiyografik ölçümler de dikkate alınmalıdır. TTE'ye ek olarak solunum fonksiyon testleri (FVC, DLCO) ve miyokard disfonksiyonunu gösteren BNP/pro-BNP ölçümleri de kullanılmalıdır (33, 235).

OBDH olan bir hastada TRV>3.4m/s, ilave TTE bulguları ile birlikte TRV>2.9 ise Ssk önerilmektedir (sPAB 36 mmHg ve üzerinde olgular). TTE'de ek bulguları olan ve TRH değeri 2.8m/s altındaki olgular veya bu bulgular olmadan TRV 2.9-3.4 m/s arasındaki olgularda da Ssk yapılması düşünülmelidir. Açıklanamayan dispne, DLCO değerlerinde belirgin düşüş ve NT-ProBNP değerlerinde artış PH olasılığını destekler. Diğer PAH gruplarının aksine OBDH-PAH olgularında SKK sırasında akut vazoreaktivite testi yapılması, pozitif olguların oranının ihmal



edilebilecek kadar düşük olması (>%1) ve tek başına kalsiyum kanal blokerleri ile tedavinin bu grupta önerilmesi nedeniyle gerekli değildir (235).

OBDH seyrinde anemi, kas-iskelet sistemi tutulumu ve ateş, halsizlik gibi sistemik klinik özellikler nedeniyle eforla ortaya çıkan dispne erken tanıda duyarlı ve güvenilir bulunmamaktadır. SSK'da vaskülopatiyeye bağlı PAH gelişimi riskinin yüksek olması nedeniyle asemptomatik hastalarda sistematik tarama yapılması önem kazanmıştır (33). Tarama ile saptanan SSK-PAH hastalarında prognozun daha iyi olması erken tanı ya da olumlu prognoz ile ilgili olabilir. Asemptomatik hastalarda tarama için TTE en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, NT-pro-BNP (taramada 210 pg/ml sınırı kullanılmıştır) DLCO (beklenen değerin %70'inin altındaki değerlerde duyarlı) veya FVC/DLCO (1.6-2 arası oranlar denemiştir, oran 2 olduğunda özgüllük yüksektir) birlikte kullanılmalı ve en az yılda bir kez değerlendirilmelidir (1, 33, 239). Yüksek riskli olduğu bilinen, hastalık süresi 3 yılın üzerinde ve DLCO değeri beklenen değerin %60'ından düşük ve FVC değeri beklenen değere göre  $\geq 40$  olan hastalarda iki aşamalı DETECT algoritması kullanılabilir (1, 24, 239). İnvazif olmayan değerlendirmelere rağmen nefes darlığının nedeni izah edilemeyen hastalarda PAH olasılığını dışlamak amacıyla SKK yapılması tavsiye edilmektedir (1).

PAH gelişmiş olan hastaların bir bölümünde OBDH bulgularının gözden kaçabileceği ya da belirgin olmayabileceği dikkate alınmalıdır. Ancak dikkatli bir romatolojik değerlendirme ve gerekli otoantikörlerin tayini bu hastalara doğru tanı konulmasını sağlayabilir (236, 240).

#### **Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon: Tedavi**

OBDH-PAH hastalarında Grup I PAH yönetimi hastalığın sistemik özellikleri, çok sayıda organ-sistem tutulumları, gelişen organ hasarı ve ilaç kullanımının çeşitliliği nedeniyle İdyopatik-PAH'a göre çok daha karmaşıktır (33). Öncelikli olarak altta yatan hastalığın güncel kılavuzlara uygun olarak tedavisi tavsiye edilmektedir (1). Gözlemsel çalışmalara göre OBDH'da immünesupresif tedaviler sıklıkla kullanılmasına karşın PAH gelişen hastalar içinde sadece SLE ve benzer özellikler taşıyan mikst bağ dokusu hastalığı tanısı olanlarda immünesupresif tedavi (genellikle IV siklofosfamid ve kortikosteroid) yararlı olabilir (241). OBDH-PAH grubunda ve özellikle SSK-

PAH hastalarında İdyopatik-PAH'a benzer algoritma kullanılabilir fakat tek başına kalsiyum kanal blokerleri ile uzun dönem olumlu sonuç çok nadirdir ve bu uygulama tercih edilmemelidir (33). SSK-PAH hastalarında oral antikoagülan kullanımı kanama olasılığının yüksek olması nedeniyle tromboz eğilimi ön planda değilse önerilmemektedir, güncellenen ESC/ERS kılavuzunda da PAH'lı hastalarda genel olarak antikoagülasyon önerisi bulunmamaktadır (1,33).

Grup I PAH konusunda prostasiklin, endotelin-1 (örnek: bosentan) ve nitrik oksit/ prostasiklin yollarına etki (örnek: sildenafil, trepostinil, epoprostenol) eden spesifik tedaviler geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir. Bu tedavilerle ilgili olarak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hasta gruplarının yaklaşık üçte biri OBDH-PAH (ön planda SSK-PAH) olan hastalardır. Bu çalışmalar OBDH-PAH grubundaki bağımsız etkinliği ortaya koyacak güçte çalışmalar değildir ve özellikle oral ilaçlarda etki gücü OBDH-PAH grubunda daha azdır ancak yapılan alt analizler etki yönünün olumlu olduğunu yani egzersiz kapasitesinde artışı ve mortalitede azalmayı göstermektedir (235, 33, 242). Egzersiz kapasitesindeki değişiklikleri gösteren 6 dakika yürüme testinin sistemik sorunları belirgin olan SSK-PAH hastalarındaki değeri tartışmalıdır (1, 243). Bu nedenle son yıllarda randomize kontrollü çalışmalarda ciddi morbidite ve mortaliteyi içeren sonlanma noktaları ve uzun çalışma süreleri ön plana çıkmıştır. Bir önemli yenilik de çalışmaya giren hastaların önceden almakta oldukları spesifik tedavileri almayı sürdürmeleri, yani çalışma ilacının kombine tedavinin parçası olarak kullanılmasıdır (244).

Morbidite ve mortaliteyi esas alan tasarıma uyan ve 3 yıldan fazla süren SERAPHIN çalışması sonuçlarına göre bir endotelin reseptör antagonisti (ERA) olan macitentan bu olayların gelişimini %45 azaltmış ve önceden fosfodiesteraz-5 (PD-5) inhibitörü (çoğu sildenafil) alan hastalarda da yararlı bulunmuştur (245). Alt grup analizleri OBDH-PAH hastalarının da bu tedaviden klinik yarar sağladığını göstermektedir. Baştan kombine tedavi stratejisinin yararı daha önce de ambrisentan/tadalafil çalışmasında (AMBITION) gösterilmiş ve bu tedavinin özellikle erken dönemde etkili olduğu belirtilmiştir (193).

Çalışması kısa süreli ve OBDH-PAH hasta oranı düşük olmakla birlikte çözünür guanilat siklaz stimülatörü

riociguatın da fonksiyonel testlerde düzelleme sağladığı bildirilmiştir (PATENT-1) (192). Riociguat daha önce spesifik tedavi almamış hastalarda daha etkili bulunmuş PD-5 inhibitörleri ile kombine kullanımı ise hipotansiyon riski nedeniyle tavsiye edilmemiştir (246). Yeni geliştirilen bir diğer ilaç oral prostasiklin reseptör agonisti olan seleksipagdır ve morbidite ve mortalite sonuçlu faz 3 çalışmasında (GRIPHON) yararlı olduğu gösterilmiştir (247). Hastaların çoğu çalışma başlangıcında ERA ve/veya PD-5 inhibitörü almakta olduğundan burada da ikili ya da üçlü kombine tedavinin etkinliği söz konusudur. Parenteral vazodilatörlerin de kullanıldığı kombine medikal tedavilere yanıtı yetersiz ve hastalığı ilerleyici kabul edilen NYHA sınıf III/IV semptomları olan SSk hastalarında akciğer transplantasyonu bu konuda yeterliliği olan merkezlerde bir seçenek olarak görülmektedir (33, 247).

Yeni yayınlanan ESC/ERS kılavuzunda OBDH-PAH hastaları için kanıta dayalı bir algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmaya göre, bir PH merkezinde tanısı kanıtlanmış bir hastada ilave kardiyopulmoner komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, interstisyel akciğer hastalığı vb.) yok ise düşük ve orta riskli hastalarda tedaviye ERA + PD-5 inhibitörü ile kombine olarak başlanması, yüksek riskli hastalarda ise bu tedaviye intravenöz veya subkutan prostasiklin analogu eklenmesi tavsiye edilmektedir. Hastanın izlenmesinde düşük riskli kalan hastalarda başlangıç tedavisi sürdürülürken, orta-düşük riskli hastalarda prostasiklin reseptör agonisti eklenmesi veya PD-5 inhibitörü yerine çözünür guanilat siklaz stimülatörü verilmesi, yüksek riskli hastalarda ise tedaviye intravenöz veya subkutan prostasiklin analogu eklenmesi ve hastanın akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kardiyopulmoner komorbiditeleri olan hastalarda ise tedaviye monoterapi (ERA veya PD-5 inhibitörü) ile başlanabileceği ve izlemede tedavinin kişisel özellikler dikkate alınarak yönetilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

Son PH dünya sempozyumunda PH'nin hemodinamik tanımında yapılan değişiklikler ile PH sınırının Ssk'da ortalama PAB 20 mmHg'nin üzerinde belirlenmesinin klinik pratik ve tedavi yaklaşımı ile ilgili sonuçları tam olarak bilinmemektedir (248). Bu sınır bir grup hastada erken tanı olanağı sağlamakla birlikte, onaylanmış olan tedavilerin çeşitli yararlarının 25mmHg ve üzerinde

ortalama pulmoner arter basıncı olan hastalar için geçerli olduğu unutulmamalıdır. PAH riski yüksek ve ortalama PAB 21-24 (sınırdaki PAH olarak tanımlanan) olan SSk hastalarında yapılan bir çalışmada medyan 4 yıllık takip-te önemli sayıda hastada (risk 3.7 kat) ortalama PAB 25 mmHg ve üzerinde bulunmuş ve bazı hastalarda başlayan spesifik tedavilerin mortaliteyi engelleyemediği gözlenmiştir (19). Yeni tanılamada 3 ve üzeri olarak belirlenen pulmoner vasküler direncin sınırının SSk hastaları için yüksek olduğunu düşündüren hemodinamik veriler bildirilmiştir (249). Yenilenen ESC/ERS kılavuzunda PAH tanımında PVD sınırı 2 WU olarak belirlenmiştir (1).

Sonuç olarak Grup I PH (PAH) OBDH ve özellikle SSk hastalarında morbidite ve mortalitesi yüksek bir organ tutulumudur. Solunum sistemi semptomları olan hastalarda PAH araştırılmalıdır. SSk seyrinde asemptomatik hastaların taranması (yıllık) ve PAH riski yüksek hastaların belirlenmesi için geliştirilmiş metotların çok disiplinli bir yaklaşım içinde uygulanması gerekmektedir. Bu konuda ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, biyobelirteçler (NT-pro-BNP) birlikte kullanılmalı ve Ssk ile tanı kanıtlanmalıdır. Çakışma özellikleri (SLE benzeri) olan hastalar belirlenmeli ve bu hasta grubunun immünespresif tedavilerden yararlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Grup I PH hastalarının bir bölümünde OBDH bulgularının belirgin olmayabileceği dikkate alınarak şüpheli hastalarda romatoloji konsültasyonu yapılmalıdır. Tanı sonrası kılavuzlardaki risk değerlendirmesi dikkate alınarak prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiş olan ERB, PD-5 inhibitörü, prostasiklin yolunu etkileyen ilaçlar ve guanilat siklaz agonisti seçilebilir. Progresyon riski yüksek hastalarda kombine ya da sıralı kombine tedaviler tercih edilmelidir. Uygun medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilebilir. Grup I hastalarında kullanılan ilaçlarla ilgili önceki çalışmalar yeni PAH tanılamasına göre yapılmadığı için (oPAP 21-24 vb.) bu hasta grubunda ilaçların etkililik ve güvenliliğini gösterecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Grup I PAH ile ilgili tedaviler gören OBDH bu konuda tecrübesi olan ve çok disiplinli yaklaşıma sahip merkezler tarafından izlenmeli ve genel önlem ve tedaviler açısından yeni ESC/ERS kılavuzu esas alınmalıdır. Diğer PH etiyolojileri saptanan OBDH hastalarında kılavuzun ve yeni ESC/ERS kılavuzunun ilgili bölümlerindeki öneriler dikkate alınmalıdır (1).

## **Soru 21: Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda (Grup II) hastalarının fenotipik değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır? Pulmoner hipertansiyon için kimlere kateter ve yükleme testleri yapılmalı? Grup II'de pulmoner hipertansiyon spesifik tedavinin yeri nedir?**

Sol kalp hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu sıklıkla mevcuttur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (1, 250-252). Bu, azalmış, hafif azalmış veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF, HFmrEF veya HFpEF), sol taraflı kalp kapak hastalığı ve postkapiller PH'ye yol açan konjenital/kazanılmış kardiyovasküler durumları olan kalp yetmezliği hastalarını içerir. Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon vakaların %65-80'ini oluşturan en yaygın PH formunu temsil eder (252). SKH'li hastalarda semptomlar (örn. efor dispnesi) ve PH'nin fiziksel belirtileri (örn. periferik ödem) sıklıkla altta yatan sol kalp rahatsızlığıninkilerle örtüşür ve çoğunlukla nonspesifiktir. BNP/NT-proBNP, sol veya sağ taraflı KY arasında ayırım yapamazken, sağ eksen sapması veya RV gerilimi gibi EKG bulguları, SKH'li hastalarda PH varlığını düşündürülebilir. Ekokardiyografi HFrEF ve HFpEF'yi teşhis edebilir; kısıtlayıcı dolun paterni olanlar da dahil olmak üzere spesifik kardiyak durumları tanımlar; ve ek kapak kalp hastalığını teşhis eder; aynı zamanda yükselmiş sPAP'ı ve PH'nin diğer özelliklerini (RA alanı, PA genişlemesi, RV/LV oranı, LV eksantriklik indeksi, RVnin oluşturduğu apeks) saptayarak ekokardiyografik PH olasılığına tanımlar.

Sol kalp hastalığında şüpheli PH'nin değerlendirilmesinde tanısal ipuçları şunları içerir:

- (1) altta yatan SKH'nin teşhisi ve kontrolü;
- (2) PH ve hasta fenotipi için değerlendirme;
- (3) endike olduğunda invaziv hemodinamik değerlendirme.

PH-SKH şüphesi olan hastalarda, HFrEF/HFmrEF, HFpEF, valvüler kalp hastalığı ve/veya konjenital kalp hastalığı gibi bir SKH tanısı olacaktır. HFpEF (129) ile

ilişkili PH ile diğer PH formları (örn. PAH, KTEPH) arasındaki ayırım, özellikle gerçek dünya PAH popülasyonlarında artan kardiyovasküler komorbidite yükü göz önüne alındığında zorlayıcı olabilir. Baskın RV strain ve/veya PH belirtileri olan hastalar ayrıca değerlendirilmelidir. Hastalar tam olarak kompanze olduklarında ve klinik olarak stabil bir durumda olduklarında değerlendirilmelidir.

SKH'li ve PH şüphesi olan hastalar PH için tanısal strateji izlenerek değerlendirilmelidir. Bu, klinik özelliklerin tanımlanmasını ve ekokardiyografi, EKG ve BNP/NT-proBNP seviyeleri gibi non-invaziv tanı testleri kullanılarak multimodal bir yaklaşımı gerektirir. Hafif PH ve baskın SKH varlığında başka test gerekli olmayabilir. Aksi takdirde, V/Q taraması ve SFT'ler ile KTEPH ve önemli akciğer hastalığı ekarte edilmelidir ve seçilmiş vakalarda cMRI dahil ek kardiyak görüntüleme düşünülebilir. Fenotipleme için değişkenlerin bir kombinasyonu, diğer PH nedenlerine karşı SKH ve özellikle HFpEF olasılığını belirlemeye yardımcı olabilir (Tablo 11). Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon, bilinen kalp hastalığı, çoklu kardiyovasküler komorbiditeler/risk faktörleri, tanı sırasında atriyal fibrilasyon ve spesifik görüntüleme bulguları (LV hipertrofisi, artmış LA boyutu ve azalmış LA gerilimi) varlığında muhtemeldir. Egzersiz ekokardiyografisinin HFpEF'yi ortaya çıkarmak için önerilmiş olmasına rağmen, bu bağlamda PH'yi teşhis etmesi veya sınıflandırması mümkün değildir. Daha fazla invaziv değerlendirme ihtiyacına karar vermek için klinik bulguların ve fenotiplemenin bir kombinasyonu gereklidir.

Kardiyak kateterizasyon yapma ve kardiyopulmoner hemodinamikleri invaziv olarak değerlendirme kararı, orta ila yüksek ekokardiyografik PH olasılığının varlığına bağlı olmalıdır ve prognoz veya yönetim için ilgili bilgilerin elde edilmesi ihtiyacına göre belirlenmelidir. PH'nin ana nedeni olarak SKH olasılığı yüksek olan veya altta yatan SKH ve hafif PH bulunan hastalarda, PH için invaziv değerlendirme genellikle endike değildir.

Sol kalp hastalığında sağ kalp kateterizasyon endikasyonları şunları içerir:

1. Tedavi kararlarına yardımcı oluyorsa, SKH'li hastalarda şüpheli PH için SKK önerilir, (sınıf I C)
2. SKH'li veya SKH'siz ciddi triküspit yetersizliği olan hastalarda cerrahi veya girişimsel kapak onarımı öncesinde SKK önerilir (sınıf I C)



3. Şüpheli PAH veya KTEPH olan SKH'li hastalarda SKK önerilir.
4. Kombine tip PH şüphesi ile daha fazla bilginin fenotipleme ve tedavi kararlarına yardımcı olacağı prekapiller bileşen değerlendirmesi için SKK önerilir.
5. İleri KY ve kalp nakli için değerlendirme sırasında SKK önerilir.

SKK sırasında ek testler, PAH ile HFpEF'yi ayırt etmek ve PH-SKH olasılığı yüksek ve istirahat PAUB'si normal olan hastalarda SKH'yi ortaya çıkarmak için yararlı olabilir; özel durumlarda hem egzersiz testi hem de sıvı testi düşünülebilir. Azalmış LV diyastolik kompliyansı veya kalp kapak hastalığı ile ilişkili durumlar, artan sistemik venöz dönüş ile karşı karşıya kaldıklarında PAWP'de hızlı bir artış ile ilişkili olabilir. PAWP değeri  $\leq 15$  mmHg olan ancak klinik fenotipi LHD'yi düşündüren hastalarda sıvı yüklemesi LV diyastolik disfonksiyonunu ortaya çıkarabilir. Mevcut verilerin çoğu, Grup II PH'yi tanımlamak yerine HFpEF'yi (PAWP'de artış) ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmalardan elde edilmiştir. 500 mL (7–10 mL/kg) salinin hızlı infüzyonunun (5–10 dakikadan fazla) PAWP'de  $\geq 18$  mmHg'ye (HFpEF'yi düşündüren) anormal bir artışı saptamak için yeterli olacağı genel olarak kabul edilir, ancak validasyon ve bu verilerin uzun vadeli değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. PAH'lı hastalarda sıvı yüklemesine hemodinamik yanıt hakkında yeterli veri yoktur. Son veriler, SKK sırasında pasif bacak kaldırmanın da gizli HFpEF'yi ortaya çıkarmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

PH-SKH yönetiminde birincil strateji, altta yatan kalp hastalığının tedavisini optimize etmektir. Bununla birlikte, birçok hastada pulmoner dolaşım yoluyla sol kalp hastalığından kronik sağ kalp straine (dinlenme veya egzersiz sırasında) kadar uzanan bir patofizyolojik sekans mevcuttur. RV fonksiyonunun zaman içinde bozulması,

HFpEF'de kötü sonuçlarla ilişkili olduğundan, RV fonksiyonunun korunması önemli bir tedavi hedefi olarak düşünülmelidir. Diüretikler, PH-SKH'ye bağlı sıvı tutulması varlığında tıbbi tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir.

Grup II PH'li hastalarda PAH için onaylanmış ilaçların kullanımına ilişkin sınırlı ve çelişkili kanıtlar vardır. Bazı ilaçların bu tür hastalarda değişken ve potansiyel olarak zararlı etkileri olabilir ve bu nedenle PH-SKH'de endike değildir. PAH ilaçları ile ilgili olarak, bosentan, HFREF ile ilişkili PH'si olan hastaların yer aldığı bir randomize kontrollü çalışmada değerlendirildi ve hiçbir etkinlik göstermedi, ancak plaseboya kıyasla, ağırlıklı olarak sıvı retansiyonu ile ilişkili yan etkilerde bir artış gösterdi. Küçük çalışmalar, sildenafilin PH ve HFREF'de hemodinamiği ve egzersiz kapasitesini iyileştirebileceğini öne sürdü, ancak klinik çalışmaları güvenilirlik açısından halen yetersiz. HFpEF'li hastalarda endotelin reseptörü antagonistlerinin başarılı olduğu kanıtlanmamıştır, çünkü hem bosentan hem de masitentan etkinlik gösterememiştir, bunun yerine HFpEF ile ilişkili PH ve ejeksiyon fraksiyonu  $> 35\%$  olan KY hastalarında plaseboya kıyasla kombine tip PH grubunda daha fazla yan etkiye (sıvı retansiyonu) yol açmıştır. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, farklı hemodinamik özelliklere sahip HFpEF ve PH hastalarında iki küçük RKC'de değerlendirildi (253). Ağırlıklı olarak izole post-kapillet PH profiline sahip hastalarda sildenafilin mPAP (birincil son nokta) veya diğer hemodinamik ve klinik ölçümler üzerinde plaseboya karşı hiçbir etkisi olmamıştır. Ağırlıklı olarak kombine tip PH profiline sahip hastalarda sildenafil, plaseboya kıyasla 6. ve 12. ayda hemodinamiyi, RV fonksiyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Ayrıca, retrospektif analizler ve kayıt verileri, HFpEF ile ilişkili CpcPH'li ve ciddi prekapiller bileşenli (PVD çoğunlukla  $> 5$  WU) hastalarda PDE5i tedavisi ile egzersiz kapasitesinde iyileşmeler önermiştir.

Tablo 12. Hasta fenotipi ve pulmoner hipertansiyon nedeni olarak sol kalp hastalığı olasılığı.

Özellikler	Yüksek olasılıklı	Orta olasılıklı	Düşük olasılıklı
Yaş	>70 yıl	60-70 yıl	<60 yıl
Obezite, HT, dislipidemi, glukoz intoleransı, diyabet	>2	1-2	Yok
Bilinen SKH varlığı	Mevcut	Mevcut	Yok
Geçirilmiş kardiyak girişim	Mevcut	Yok	Yok
Atrial fibrilasyon	Permanent/persistent	Paroksizmal	Yok
Yapısal sol kalp hastalığı	Mevcut	Yok	Yok
Elektrokardiyografi	SDB veya SVH	Hafif SVH	Normal veya SV strain bulguları
Ekokardiyografi	Sol atriyal dilatasyon (LAVI > 34 mL/ m <sup>2</sup> ) SVH Grade >2 mitral akım	Sol atriyal dilatasyon yok Grade >2 mitral akım	Sol atriyal dilatasyon yok E/e' >13
KPET	Hafif eleve VE/VCO <sub>2</sub> EOVS	Eleve VE/VCO <sub>2</sub> EOVS	Yüksek VE/VCO <sub>2</sub> eğrisi EOVS yok
Kardiyak MRG	SVH Sol atriyal dilatasyon (strain veya LA/RA >1)	-	Sol kalp anormalliği yok

MRG: manyetik rezonans görüntüleme; KPET, kardiyopulmoner egzersiz testi; E/e', erken mitral içeri akış hızı ile mitral dairesel erken diyastolik hız arasındaki oran; EOVS, egzersiz salınımlı ventilasyon; LAVI, sol atriyal hacim indeksi; SDB, sol dal bloğu; SKH, sol kalp hastalığı; SVH, sol ventrikül hipertrofi; LA: sol atriyum; RA, sağ atriyum; SV, sağ ventrikül; VE/VECO<sub>2</sub>, ventilasyon karbondioksit eşdeğerleri.

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Bu değerlendirme, hangi hastaların invaziv hemodinamik değerlendirme de dahil olmak üzere tam bir incelemeden geçmesi gerektiğine karar verilmesine yardımcı olabilir.

## Soru 22. Grup III PH’da tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? Grup III’de PAH spesifik tedavinin yeri nedir?

### GRUP İSİMLENDİRMESİ

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye “bağlı” pulmoner hipertansiyon (PH) isimlendirmesinde (1), 2015 kılavuzuna (33) göre terminoloji değişikliğine gidildi. Daha önceki kılavuzda ‘Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi “nedeniyle” PH tanımı kullanılıyordu. Yeni kılavuzda, bu ilişki bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi, doğrudan neden sonuç ilişkisi olarak tanımlandı.

### TANIM

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH tanımı da tüm genel tanım da olduğu gibi, normalin üst sınırı olan değerlerle yapıldı (Ortalama PAB > 20 mmHg ve PVD > 2 WU olacak şekilde) (1).

Genel olarak bu hasta gruplarında pre-kapiller tipte PH görüldüğü ve PKUB < 15 mmHg olarak beklendiği vurgulandı. Ancak ortak risk faktörleri nedeniyle miksed tipte PH görülebileceği hatırlatıldı.

En önemli vurgu hastaların tanı anında yapılacak testlerinin, altta yatan hastalık aktivasyon döneminde olmaması gerektiği ve istirahat ölçümlerinin doğru tanı için önemi vurgulandı.

Ayrıca bu gruptaki hastaların %70’nin hayatları boyunca PH geliştirmeyen %20 sinin ağır olmayan PH geliştirebilecekleri %5-10 hastada ise ağır PH ortaya çıkabileceği verisi paylaşıldı. Ağır PH için 2015 kılavuzunda ortalama, PAB > 35 mmHg veya ortalama PAB  $\geq$  25

mmHg ve CI < 2,5 L/min/m<sup>2</sup> olarak tanımlaması yapıldığı, ama asıl prognozu kötü olan olguların, PVD > 5WU olan olgular olduğu vurgusu yeni kılavuzda eklendi. Bu nedenle ağır PH tanımı için PVD sınırı uygulaması önerildi (1).

### SINIFLAMA

Grup III olarak tanımlanan bu hasta grubunda sınıflamada değişiklik olmadı. Ancak bir önceki kılavuzda Grup V de yer alan lenfanjiyoleyomiyomatozis (LAM) Grup III içerisine dahil edildi. Ayrıca alt grup isimlendirmelerinde, altta yatan hastalığın fonksiyonel etkisine göre isimlendirme şeklinde değişikliğe gidildi. Hipoventilasyon sendromları kapsamı genişletildi. Bu grupta eşlik eden KOAH ve/veya gündüz hipoventilasyonu yok ise ‘uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının’ izole PH oluşturmadığı için tablodan tamamen çıkartıldı (Tablo 13). Yedi yerine 6 alt grupta sınırlandırıldı.

### EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Toplumda bu hastalıkların görülme sıklığının yüksek olması ve hipoksinin tüm dünyada önemli bir sağlık sorununu olmasının altı çizildi. Bu grupta PH oluşturma temel mekanizmasının hipoksi olduğu tanı ve tedavi için de önemi hatırlatılarak bir kez daha ön plana çıkartıldı (1, 6).

### TANI

Bu kılavuzda tüm PH alt gruplarında yer alan hastaların tanınması yaklaşımını kolaylaştırmak için klinik karakter özellikleri tanımlandı. Grup III de yer alan hastaların klinik özelliklerine bakıldığında: Sigara öyküsü olan, ileri yaş erkek hastalar, AKG de hipoksemi ile hipokapni olabilen, parankim hastalığı nedeniyle DLCO < 45 olan, sintigrafide uyumlu defektlerin dikkat çektiği, egzersiz testin-

**Tablo 13. Grup 3 PH: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH**

3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları ve amfizem
3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
3.3 Miksed tipte restriktif ve obstrüktif tipte akciğer hastalıkları
3.4 Hipoventilasyon sendromları
3.5 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi (Ör. Yüksek irtifa)
3.6 Gelişimsel akciğer hastalıkları

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)



de ventilasyon işi artarken CO<sub>2</sub> üretiminin artmadığı ve pre-kapiller tipte PH görüldüğü tanımlandı.

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi olan hastalarda, PH şüphesinde başlangıçtan itibaren, tek başına ekokardiyografi (EKO) yerine; Arter kan gazı (AKG), diffüzyon kapasitesinin de değerlendirildiği solunum fonksiyon testleri (SFT ve DLCO) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) birlikte yorumlanması önerildi. Tek başına EKO ile yapılan ölçümlerde, ileri derecede akciğer hastalığı olan olguların, sistolik PAB değerinin gerçek değerden yüksek hesaplanmasının kaçınılmaz olduğu vurgulandı. Yukarıda da belirttiğimiz gibi altta yatan hastalığın ve hipoksinin tedavi edildiği optimum koşullarda olan hastalarda ağır PH görülürse, olguların deneyimli merkezlerde tanı ve tedavi için bireysel değerlendirilmesi önerisi yapıldı.

Daha önceki kılavuz da Grup III de yer alan hastaların tedavi planı düşünülüyorsa, deneyimli merkezlerde sağ kalp kateteri (SKK) öneriliyordu. Artık tedaviden bağımsız, ağır PH olan tüm olgularda, deneyimli merkezlerde SKK öneriliyor. İntratorasik basınç değişiklikleri sırasında nasıl SKK yapılması gerektiği detaylı olarak tanımlandı. Elde edilen hemodinamik veriler tedavi gerektiriyorsa bir sonraki basamağa ilerlemeyi önererek hemodinamik değerlendirmenin bu grupta da gerekliliği vurgulandı. Ayrıca akciğer transplantasyonu dahil cerrahi tedavi planı yapılacak ise SKK yapılması önerildi.

## TEDAVİ YAKLAŞIMI

Grup III de yer alan hastaların tedavisinde:

- Altta yatan hastalığın tedavisinin uygun şekilde yapılması

- Oksijen destek tedavisinin, gereğinde non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) dahil çok sıkı bir şekilde uygulanması
- Gereğinde pulmoner rehabilitasyon programına alınması
- Bu grupta PAH spesifik tedavilerle ilgili elde edilen verilerin değişken hatta çoğu zaman zararlı olduğu verisi vurgulandı
- KOAH hastalarının kayıt çalışmalarından elde edilen bazı veriler, olguların sadece %30'unun PDE5 inhibitörleri ile tedaviden fayda gördüğünü tanımlasa da, henüz tüm grup için PAH spesifik tedavinin etkin ve güvenli olduğunu tanımlayan veri bulunmamaktadır yorumu yapıldı.
- İnterstisyel akciğer hastalığına (İAH) ikincil PH olgularında gerek mono gerekse kombinasyon tedavileri ile ERA'ların kullanılmaması önerildi
- Diğer taraftan KOAH ve İAH'larda PDE5 inhibitörleri ile ilgili soruların henüz tam olarak cevaplanmaması nedeniyle, PICO III numaralı sorusu kılavuzda ayrıca ele alındı. Buradan elde edilen bilimsel verilerin yeterli olmaması nedeniyle öneri ya da karşıt görüş belirtmedikleri vurgusu dikkat çekti
- Spesifik olarak ambrisentanın İPF ye bağlı PH varlığında kullanılmaması
- Yine spesifik olarak riosiguatin İAH'a bağlı PH varlığında kullanılmaması
- Ancak tek bir kesitsel çalışmaya dayanarak inhale treprostonilin İAH hastalığına ikincil PH varlığında düşünülebileceği önerisi geldi
- Ağır PH hastalığı olmasa bile hastalara akciğer transplantasyonunun önerilmesi tavsiye edildi

### Soru 23. Hangi hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondan (KTEPH) şüphelenilmelidir? Akut PE geçiren hangi hastalar KTEPH için risk oluşturmaktadır?

Pulmoner hipertansiyon saptanan ve etiyolojisi araştırılan her hastada özgeçmişinde geçirilmiş bir PE olsun ya da olmasın, özellikle de KTEPH açısından risk faktörü varsa (Tablo 14) bir tarama testi olarak V/Q çekilerek KTEPH araştırılmalıdır. Zira akut emboli öyküsü olguların %75'inde vardır (254). Bunun yanı sıra, akut PE tanısı koyulan hastalarda, KTEPH şu durumlarda akla gelmelidir (1); 1-akut PE tanısı için çekilen BTPA'de KTEPH'i düşündüren radyolojik bulgular olanlarda, ve/veya EKO'da PAPs>60 mmHg olanlarda (74), 2- PE'nin klinik seyri sırasında dispne veya fonksiyonel sınırlamanın sebat ettiği hastalarda (255), 3-asemptomatik bir hasta olmasına rağmen, KTEPH açısından bir risk faktörü olan (Tablo 1) veya LEİDEN tarama testi yüksek olasılıklı olanlarda (Tablo 15) (256). 2022 ESC/ERS Pulmoner hipertansiyon rehberinde; PE'yi takiben kalıcı veya yeni başlayan dispne

veya egzersiz sınırlaması tanımlayan hastalarda, KTEPH / KTEH açısından ileri tanısal değerlendirme Grup IC olarak önerilmektedir (1).

Akut PE ön tanısı ile çekilen BTPA'de, KTEPH'in direkt ve indirekt bulguları olarak; damar duvarına yapışık ekzentrik yerleşimli dolum defekti, tam oklüzyon gibi pulmoner arterlerde dolum defektleri, intravasküler webler ve bantlar, PA'ler destenozlar, poststenotik dilatasyonlar, ani incelmeler ve budanma, intimal düzensizlik, vasküler kıvrımlar, mozaik perfüzyon ve genişlemiş bronşial arterler saptanabilir (1,82). PE'den sonra KTEPH tanısı konulan hastaların çoğunda, indeks BTPA'de KTEPH'e ait çeşitli bulguların olduğu gösterilmiş ve bunun akut PE'den ziyade kronik olaya eklenmiş bir akut olay olduğu saptanmıştır. Akut PE kliniği ile gelen hastalarda, KTEPH'a ait BT bulgularının yanı sıra kronikliğini gösteren RV hipertrofinin belirlenmesinde faydalı olabilir.

PE'ye eşlik eden bazı klinik durumlar; kalıcı intravasküler aygıtlar (pacemaker, uzun süreli santral kateterler, ventriküloatrial şantlar), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, esansiyel trombositemi, polisitemiavera, splenektomi, antifosfolipid sendromu, yüksek doz tiroid hormon replasmanı ve malignite gibi, KTEPH açısından risk faktörleridir (Tablo 14 ve 15) (83).

**Tablo 14. KTEPH açısından risk faktörleri.**

Akut PE İle İlgili Faktörler	Eşlik Eden Hastalıklar ve Durumlar
Tekrarlayan PE veya DVT atakları	Kronik intravasküler aygıtlar (pacemaker, uzun süreli santral kateter, ventrikülo-atrial şant)
BTPA'da büyük pulmoner arteriel trombüsler	Esansiyel trombositemi, Polisitemia vera
EKO: PH-RV disfonksiyonu bulguları, BTPA:RV/LV>1	Splenektomi
BTPA'da; kronik tromboembolik hastalığı düşündüren bulgular	Trombofili; özellikle antifosfolipid antikor sendromu, yüksek faktör VIII düzeyi (>230 IU/dl)
	0 kan grubu harici kan grupları Tiroid replasman tedavisi Kanser Myeloproliferatif hastalıklar İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Kronik osteomyelit

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

**Tablo 15. Leiden KTEPH Tarama Testi.**

<b>Faktör</b>	<b>Puan</b>
Anprovoke PE	+ 6 puan
Hipotiroidizm	+3 puan
Semptom başlangıcı PE tanısından >2 hafta önce	+3 puan
İndeks BTPA'de RV disfonksiyonu	+2 puan
Diabetes mellitus	-3 puan
Trombolitik / Cerrahi tedavi	-3 puan

**Toplam puan >6 puan ise; KTEPH açısından yüksek riskli.**

*(256 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)*



## Soru 24: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon tanı ve tedavi yaklaşımı nedir?

Akciğer embolisinin uzun dönemde çok ciddi bir komplikasyonu olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH); PH'nin alt sınıflarından biridir ve 4. grupta incelenir (1, 74, 82, 83, 255, 257-260).

Pulmoner arter içinde semptomları post-tromboembolik fibrotik obstrüksiyonlara atfedilebilecek tüm hastalar PH olsun olmasın kronik tromboembolik hastalık (KTEH) olarak düşünülür. PH olan hastalar için KTEPH tercih edilen terminolojidir (82). Kalıcı damar içi cihazlar (pacemaker, uzun süreli santral hatlar, ventriküloatriyal şantlar), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, esansiyel trombositemi, polisitemivera, splenektomi gibi antifosfolipid sendromu, yüksek doz tiroid hormon replasmanı ve malignite KTEPH için risk faktörleridir (1, 261-265)

**Tanı:** Değişik algoritmalar geliştirilmekle birlikte, V/P sintigrafisi KTEPH teşhisinde ilk adım olarak görülmekte olup normal V/P sintigrafisi KTEPH tanısını dışlar (82, 83, 258-260).

Yapılan bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi'de (BTPA) radyolojik bulgular düşündürüyorsa (1, 74, 255, 261, 262), ve/veya ekokardiyografide tahmini sPAP değeri  $\geq 60$  mmHg ise; klinik seyirde dispne veya fonksiyonel kısıtlamalar devam ediyorsa, risk faktörleri olan asemptomatik hastalarda PE sonrası KTEPH düşünülmelidir (20, 263-268).

KTEPH tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığında konulabilmektedir;

- Önceden bilinen pulmoner tromboemboli (PTE) atağı olsun ya da olmasın; sintigrafide en az segmental düzeyde perfüzyon defektlerinin Pulmoner BTPA'de ve/veya pulmoner anjiyografide intraluminal dolum defektleriyle beraber olması,
- Kalp kateterizasyonu ile PH tanısının kesinleştirilmesi, istirahat halinde oPAB  $\geq 20$  mmHg ve PKU-B'nin 15 mmHg'nin altında olması,
- Bu bulguların hasta en az 3 ay süre ile etkili anti-koagülan kullandıktan sonra elde edilmiş olması gerekmektedir (1).

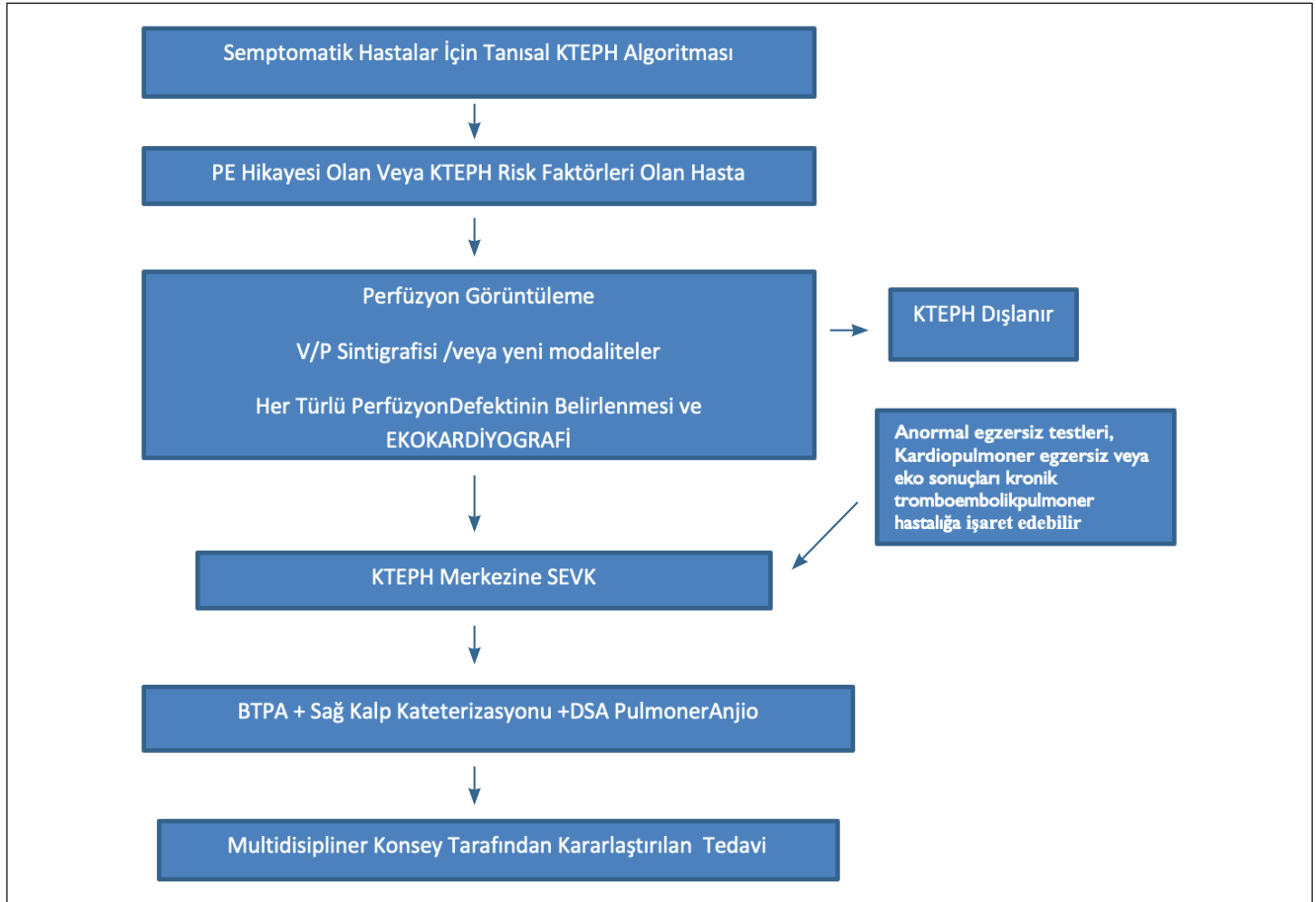
BTPA'de, intraluminal dolum defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, web ve band gibi oluşumlar, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon gibi KTEPH düşündürülecek bulgular saptanabilir. Son dönemde başarı ile uygulanan dual enerji BT, aynı zamanda perfüzyon-defektlerini gösterebilmesi açısından da değerli bilgiler vermektedir. Pulmoner anjiyografi ise iki planda çekilmesi gereken ve cerrahi operabilite veya girişimsel tedavilerin uygulanabilirliği açısından çok önemli tanısal öneme sahiptir (259, 262, 263).

Kalp kateterizasyonu ise tanısal algoritmada, kesin tanının konulduğu tetkik olarak yerini almıştır (Şekil 3) (1, 258, 261).

Preoperatif ve postoperatif pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans prognozu belirleyen en mühim parametrelerden olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Ayırıcı tanıda KTEPH benzeri klinik tablo oluşturabilen hidatik kist, pulmoner anjiyosarkom gibi tıkaçıcı hastalıklar değerlendirilmelidir (258, 263).

**Tedavi:** Karar Göğüs Hastalıkları, kardiyoloji, göğüs cerrahisi, kalp ve damar cerrahisi, radyoloji, nükleer tıp, anestezi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir (82, 258, 261, 264). Tanı konur konmaz ömür boyu devam edecek antikoagülasyon tedavisinin başlanması esastır ve tercih edilen antikoagülasyon ilacı Vitamin K Antagonistleridir (VKA) (258, 265). Son zamanlarda KTEPH olgularında Doğrudan Oral Antikoagülanların (DOAK) kullanımı yaygınlaşmaktadır. DOAK kullananlarda mükerrer venöz tromboemboli oranının daha yüksek olduğu ve antifosfolipit sendromu olgularında (KTEPH popülasyonunun %10'u) DOAK yerine VKA önerildiği akıldan çıkarılmamalıdır (1, 82). Tedavide pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjioplasti (BPA) ve medikal tedavi kombinasyonları kullanılabilir, bunlarla beraber denetimli egzersiz tedavisi kombinasyonlara eklenebilir (266). KTEPH tanısı konulan hastalarda küratif tedavi PEA ameliyatıdır (1, 82, 264, 267, 268). Uygun hasta seçimi, titiz cerrahi teknik ve dikkatli postoperatif yönetim bu operasyonun etkinliğine katkıda bulunmuştur. Hastanın semptomlarının şiddeti, PH'nin derecesi, PVD ve sağ ventrikül yetmezliği önemli kriterlerdir. Ameliyat kararı verirken en önemli paramet-



Şekil 3. KTEPH’de tanı yaklaşımı.

(1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

re PH ve sağ ventrikül yetmezliğinin derecesi ile trombüsün pulmoner arterdeki yeri ve cerrahi olarak ulaşılabilirliğidir. Hastalık pulmoner arterin ana dalları, lobar arterler hatta segmental arterlerde ise cerrahi olarak kronik trombüs materyalinin temizlenmesi güvenli kabul edilir. Eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapak hastalığı gibi patolojiler total sirkülatuar arrest döneminden çıktıktan sonra hastanın ısınma süresinde gerçekleştirilmesi mümkün olan işlemlerdir (258, 264, 267, 268).

KTEPH’de medikal tedavi esas olarak 3 hasta grubunda düşünülmelidir.

- 1- Endarterektomi materyalinin distalde kalması nedeni ile anatomik olarak endarterektomi için yüksek riskli kabul edilen ve yüksek PVD olduğu için operasyonun riskli kabul edildiği hasta grubu.

- 2- Endarterektomi sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
- 3- Eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle PEA için yüksek riskli kabul edilen hastalar (Ciddi pulmoner parankimal hastalık, morbid obezite, hepatik veya renal disfonksiyon, kontrol edilemeyen diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya başka sebeple geçirilmiş mediasten cerrahisi sebebi ile yapışıklıkların fazla olduğu “hostile” toraks kabul edilen ve ameliyat olmak istemeyen hastalar (1, 258, 268).

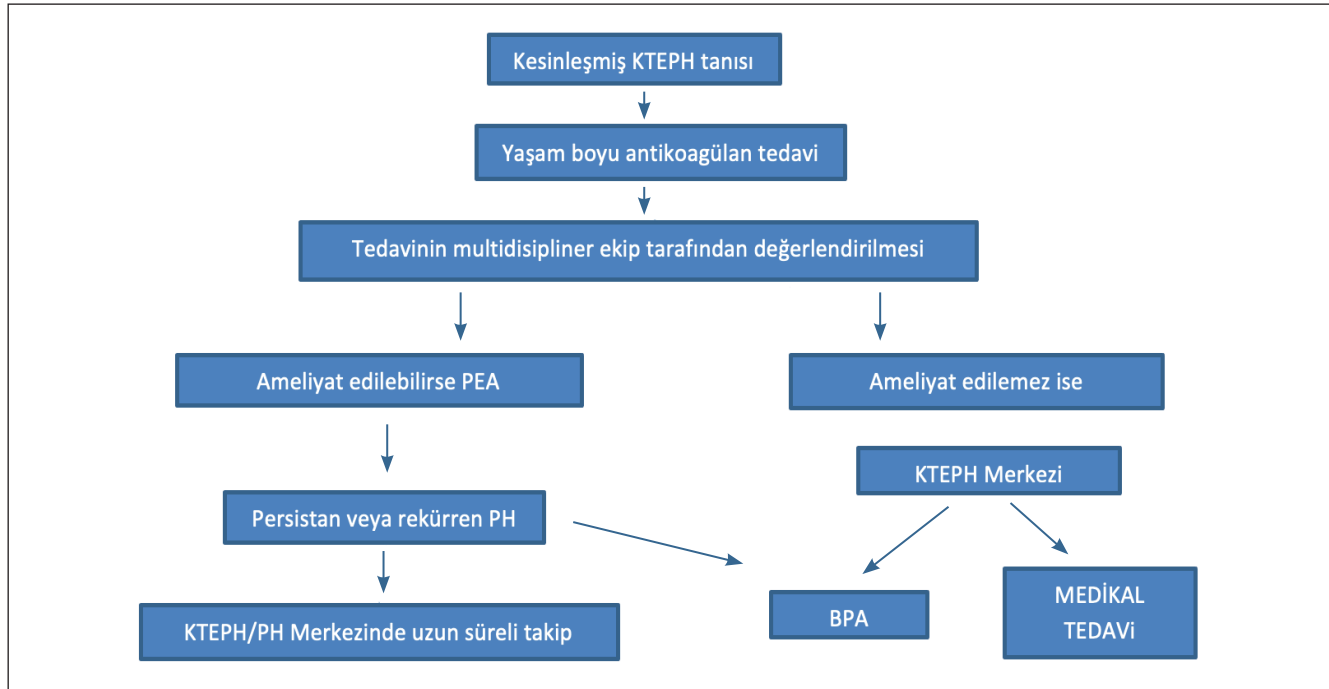
KTEPH’de klasik medikal tedavi diüretik, oksijen tedavisi ve yaşam boyu antikoagulan tedaviden oluşmaktadır (1, 264, 268). Pulmoner hipertansiyona yönelik tedaviler için çeşitli ilaçlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur (191, 269-273). Çözünür guanilatsiklaz stimulatörü olan

ve oral olarak kullanılan Riociguatin operabl vakalarda veya cerrahi sonrası rekürren veya peristan PH tedavisinde kullanılan onaylanmış tek ilaçtır. Başlangıç dozu günde 3 kez, 0,5 mg'dır. Yan etkiler kontrol edilerek, titre edilip doz artırılarak, optimum doz olan günde 3 kez 2,5 mg'a ulaşılmalıdır (20). Riociguat dışında cilt altı kullanılan Treprostinilopere edilemeyen KTEPH ve PEA sonrası rezidü/rekürren PH olgularında düşünülebilir (1, 270).

KTEPH için birincil tedavi seçeneği cerrahi olmaya devam etmektedir. Bununla beraber distal hastalıklarda ve postoperatif rezidüel pulmoner hipertansiyonda, BPA işlemi, semi komplan balonlarla nispeten düşük basınçla (6-10 atm) uygulanan bir işlem olarak tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır (274-277). Bu tedavi için, potansiyel olarak küratif bir tedavi olan PEA ile karşılaştırıldığında uygun hasta seçim sürecini ele almak son derece önemlidir. Değişen sürelerde birkaç seansta uygulanan balon anjioplasti işleminde bazı riskler mevcut olup özellikle damar rüptürü ve reperfüzyon akciğer hasarı başlıca komplikasyonlardan sayılabilir. Yapılan çalışmalar neticesinde BPA işlemi önemli bir alternatif olarak yerini almıştır (1). PEA, BPA ve medikal tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı hastalarda da son seçenek olarak akciğer

nakli düşünülmelidir (161, 264, 268). Tedavi algoritması Şekil 4'de özetlenmiştir (1)

- KTEPH tedavisinde, deneyimli merkezlerde güvenle uygulanan PEA standart ve önerilen operasyon tekniği olarak kalmaya devam etmektedir.
- Operabilite multidisipliner uzman bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.
- Medikal tedavide ömür boyu antikoagülan tedavinin yanında gerekli olgularda (opere edilmesi riskli bulunan veya rezidüel/persistan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda Riociguat şu anda ön plandaki medikal tedavi olarak kabul edilmekte, ancak diğer ilaçlarla ilgili yapılan ve umut vaat eden çalışmalar bu ilaçları alternatif tedaviler olarak ortaya koymaktadır.
- Pulmoner anjiyoplasti, son ESC/ERS kılavuzunda KTEPH tedavisi için önemli bir alternatif olarak yer bulmuştur.
- Ciddi postendarterektomi komplikasyonları olan hastalarda ECMO destekleyici önlem olarak yararlı olabilir ve PEA merkezlerinde standart bir bakım olarak kullanılmalıdır (264, 268).



Şekil 4. KTEPH'de tedavi yaklaşımı

(1 Nolu Kaynaktan uyarlanmıştır)



Öneri	Öneri düzeyi	Kanıt düzeyi
<b>KTEPH</b>		
KTEPH olan bütün olgular için ömür boyu tedavi dozunda antikoagülasyon önerilir.	I	C
KTEPH olan olgular için antifosfolipid sendrom testi önerilir.	I	C
KTEPH ve antifosfolipid sendromu olan olgularda antikoagülasyon için VKA önerilir.	I	C
KTEPH olan bütün olguların çok yöntemli tedavisini planlamak üzere KTEPH takımı tarafından değerlendirilmesi önerilir.	I	C
KTEPH ve pulmoner arterlerde ulaşılabilir fibrotik tıkanıklıkları olan olgularda PEA önerilen tedavidir.	I	B
Teknik olarak ameliyata uygun olmayan veya PEA sonrası kalıntı PH olan olgular ve BPA için uygun distal tıkanıklıkları olan olgularda BPA önerilir.	I	B
Ameliyata uygun olmayan semptomatik KTEPH olgularında veya PEA sonrası kalıcı/mükerrer PH bulunan olgularda Riociguat önerilir.	I	B
PEA ve BPA uygulanmış ve tıbbi tedavi alan KTEPH olguları için uzun süreli takip önerilir.	I	C
PEA sonrası kalıcı PH bulunan ve ameliyata uygun olmayan KTEPH olguları için çok yöntemli yaklaşım düşünülmelidir.	IIa	B
SC Treprostanil ameliyata uygun olmayan WHO fonksiyonel sınıf III-IV KTEPH veya PEA sonrası kalıcı/mükerrer PH bulunan olgularda önerilebilir.	IIb	B
PAH için onaylanmış ilaçların endikasyon dışı kullanımları ameliyata uygun olmayan semptomatik KTEPH olgularında düşünülebilir.	IIb	B
Ameliyata uygun olmayan KTEPH olgularında sGCstimülatörü/PDE5i 26, ERA kombinasyonu veya parenteral prostasiklin analogları düşünülebilir.	IIb	C
Teknik olarak ameliyata uygun olan ancak büyük oranda distal yerleşimli ve PEA için risk/yarar oranı elverişsiz olgularda BPA düşünülebilir.	IIb	C
<b>PH olmadan KTEH</b>		
PH olmadan KTEH olan olgularda, PE tekrarlama riski orta veya yüksek ise veya VTE hikayesi yoksa uzun dönem antikoagülen tedavi önerilir.	IIa	C
PH olmadan KTEH bulunan seçilmiş olgularda PEA veya BPA düşünülmelidir.	IIa	C

## Soru 25: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ile kronik tromboembolik hastalık (KTEH) arasındaki kavram farkı nedir? Tedavi yaklaşımı farklı mıdır?

Pulmoner endarterektomi (PEA) konusunda uzmanlaşmış merkezler, artmış sağ kalım ve azalmış morbidite tecrübeleri ile yaşlı hasta ve distal lezyon gibi yüksek riskli olgularda da başarılı ameliyatlara başlamışlardır (278, 279). Yüksek riskli hasta profilinin diğer ucunda, pulmoner arter damarlarında yaygın kronik trombotik tıkanıklığı olan fakat istirahatte normale yakın pulmoner arter basınçlara sahip hastalar da bulunmaktadır (280, 281). Sağ kalp kateterizasyonu ile istirahatte ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) 25 mmHg'dan düşük olduğu bu hasta grubu, 2022 ESC/ERS Kılavuzunda Kronik **Tromboembolik Pulmoner Hastalık-(KTEH)** olarak tanımlanmıştır. Geçirilmiş pulmoner emboli (PE) sonrası pulmoner arterde devam eden fibrotik daralmalar nedeni ile şikâyetleri devam eden hastalarda Pulmoner Hipertansiyon (PH) varlığı veya yokluğunda 'KTEH' tanımı kullanılmaya başlanmıştır; İstirahatte PH olmaz iken egzersiz PH ve/veya artmış ölü boşluk ventilasyonu nedeni ile nefes darlığı görülür. Semptomatik hastalarda KTEH/KTEPH araştırılması kanıt düzeyi I ve bu hastaların bir KTEPH merkezine sevk edilmeleri kanıt düzeyi I ile önerilmektedir. PH değerlendirme sırasında yapılan ekokardiografide düşük ihtimal PH varlığında Kardiyopulmoner egzersiz testi ya da stres ekokardiografi yapılması önerilmektedir.

KTEH'te görülen azalmış egzersiz kapasitesi iki nedene bağlı açıklanmaktadır:

1. Egzersize bağlı PH: Pulmoner arter basınç-akım ilişkisindeki eğim artışı (282);
2. Artmış ölü-boşluk ventilasyonu ve yetersiz ventilasyon: artmış ölü boşluğu olan ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulmuş hastalar, etkin solunum yapamazlar, kardiyopulmoner egzersiz testinde ortaya çıkan artmış ölü boşluk/tidal hacim oranı ( $V_D/V_T$ ) ve akciğer ventilasyonunun (dakika ventilasyon hacmi; $V_E$ ), CO<sub>2</sub> ( $V_{CO_2}$ ) üretimine oranları artar ( $V_E/V_{CO_2}$ ) (283, 284).

Akut PE sonrası hastaların %30'unda yeni başlamış veya artmış dispne ve %50'sinde kalıcı perfüzyon defektleri görülür. Bu, KTEH hastalarının tanı almasını zorlaştırmaktadır (78, 285). Kronik Tromboembolik Hastalığının ayırıcı tanısında akciğer hastalıkları, sol kalp hastalığı, şişmanlık, anemi, depresyon ve kondisyon azalması gelmektedir (286). Kardiyopulmoner egzersiz testleri ve ekokardiografik değerlendirmeler ile ayırıcı tanı yapılması önerilmektedir. Geçici kapsamlı KTEH tanımlaması Tablo 16'de verilmiştir.

KTEH hastalarında antikoagülasyon ilaç kullanımına hasta odaklı karar verilmelidir (Kanıt düzeyi -IIa).

Seçilmiş KTEH hastalarında pulmoner endarterektominin etkinliğine dair çalışmalar artmaktadır. Semptomatik, PH gelişmemiş KTEH hastalarında, pulmoner endarterektomi, klinik ve hemodinamik iyileşmeyi sağlamak için önerilmektedir. (Kanıt düzeyi -IIa ve C)

Ameliyatın mantığı, semptomların ve egzersiz toleransının iyileştirilerek sekonder küçük-damar vaskülopatisi ve sağ kalp yetmezliğini engellemektir. Hastalarda 6.ayda ameliyat öncesine göre artmış fonksiyonel kapasite, 6-dk yürüme testi, iyileşmiş yaşam kalitesi ve sıfır mortalite bildirilmiştir. KTEH, PEA olmuş hastaların %4 ve %7'sini oluşturmaktadır. Bu iki merkezin tecrübesinde, PEA sonrası mortalite görülmemiş olsa da cerrahi işlemin morbiditesi olan bir girişim olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple yeni kılavuzda da pulmoner endarterektominin sadece bu konuda uzmanlaşmış tecrübeli merkezlerde (>50 vaka/yıl) yapılmasının önerilmektedir.

Son yıllarda artan Balon Pulmoner Anjioplasti (BPA) tecrübesi KTEH hastalarında da denenmeye başlamıştır. Bu sebeple yeni kılavuzda, Pulmoner arterlerde segmental/subsegmental trombotik lezyonların olduğu, seçilmiş semptomatik KTEH hastalarında, BPA önerilmektedir; böylece, istirahat ve egzersizde klinik ve hemodinamik iyileşme görüleceği belirtilmiştir (Kanıt düzeyi -IIa ve C).

Sonuç olarak, akut PE öyküsü olan hastaların yaklaşık yarısında sintigrafi veya pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile tespit edilebilen trombüs görülebilir. Efor dispnesi öyküsü olan bu hastalarda tanı koymak oldukça güçtür. Kılavuzlara geçmemiş olsa da pulmoner emboli öyküsü ve açıklanamayan efor dispnesi olan hastalarda kardiyopulmoner egzersiz testi yapılarak, KTEH tanısı koymak mümkündür. Sağ kalp kateterinde oPAB<25

mmHg olan bu hastalar da egzersiz altında mPAB değerlerinin arttığı görülür. Artmış  $V_D/V_T$  ve  $V_E/V_{CO_2}$  değerleri tanıda yardımcıdır. KTEH hastalarının tedavisinde uzman merkezlerde yapılan pulmoner endarterektomi ameliyatının, semptomların iyileşmesi ve yaşam kalitesinin

artmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Bununla beraber bu hastalığın nasıl seyrettiği bilinmediğinden, KTEH konusundaki bilgi ve tecrübelerin artmasına ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

**Tablo 16. Kronik Tromboembolik Hastalık, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon karşılaştırması.**

Tanı Kriteri	KTEPH	KTEH
Semptomlar	Efor dispnesi	Efor dispnesi
Pulmoner Hipertansiyon	İstirahatte var	İstirahatte yok
Egzersiz Sağ Kalp Kateter		mPAB/kalp debisi eğrisi >3 mmHg/L/dk
VQ sintigrafisi	Mismatch perfüzyondefekti	Mismatchperfüzyondefekti
BTPA yada DSA	KTEPH tipik bulguları	KTEPH tipik bulguları
KPET yadaspirometri		Diğer Ac hastalıklarını dışlar
TTE		Sol kalp ve kapak hastalıklarını dışlar
Antikoagülasyon	En az 3 ay	En az 3 ay

**BTPA:** Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, **DSA:** Dijital Substraction anjiyografisi, **KPET:** Kardiopulmoner egzersiz testi, **TTE:** Transtorasik ekokardiografi  
(267 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)



## Soru 26. PH hastalarının preoperatif değerlendirmesinde nelere dikkat edilmeli; Majör cerrahi geçirecek olan hastada cerrahi öncesinde cerrahi sırasında ve sonrasında pulmoner hipertansiyon tedavisinin yönetimi nasıl olmalıdır?

2022 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği PH rehberinde, bu hasta grubunda cerrahi için net öneriler bulunmamakla birlikte 2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kalp dışı cerrahi geçiren hastaların kardiyovasküler değerlendirmesi ve yönetimine ilişkin rehberi referans olarak gösterilmiştir (1,133).

PH, cerrahi uygulanan hastalarda artmış morbidite, peri-operatif komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir (1). PH ile ilişkili morbidite ve mortalite, sağ ventrikülün ard yükteki akut artışlara verdiği hemodinamik yanıtta kaynaklanmaktadır (287). Şiddetli PAH'lı hastalarda, alta yatan hastalığın ciddiyetine, cerrahi prosedüre ve aciliyetine bağlı olarak %3-18 arasında değişen perioperatif mortalite bildirilmiştir. Acil prosedürler ayrıca yüksek komplikasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (288, 289). Ayrıca, olumsuz perioperatif sonuçlarla ilişkili olan hastaya bağlı faktörler olarak; yüksek sağ atriyal basınç ve düşük 6 dakika yürüme testi mesafesi (<399 m) bulunmuştur (288).

PH tanılı hastalarda anestezi ve cerrahinin etkisi ile; akut sağ kalp yetmezliği ve Pulmoner hipertansiyon krizle komplike olma riski mevcuttur. Bu nedenle, cerrahi işlem

kararı, PH konusunda uzman hekim, göğüs hastalıkları uzmanı, kardiyolog, cerrah ve anestezi uzmanı tarafından içeren multidisipliner bir ekip tarafından verilmeli ve bireysel riskler belirlenmelidir. Endikasyon, aciliyet, PH şiddeti, komorbiditeler, cerrahi yöntem, anestezi yöntemi, hasta tercihleri dahil olmak üzere çeşitli faktörleri dikkate alınmalıdır (133).

PH'lı hastalarda peri-operatif risk değerlendirilirken hastayla ve ameliyatla ilgili faktörler göz önünde bulundurulmalı ve genel önerilerde bulunulmamalıdır. Perioperatif mortalite riskini öngörmek için risk skorları geliştirilmiştir (290, 291) (Tablo 17). Ancak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Cerrahi öncesi değerlendirmede, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonunun yapılması önemlidir (133).

Perioperatif risk azaltmak için cerrahi öncesi, Pulmoner vazodilatör tedavilerin optimize edilmelidir. Bazı durumlarda, kısa dönemde bile prostasiklinlere yükseltme gerekebilir. Bazı ilaçlarda, intravenöz alternatiflere (örn. sildenafil) geçiş veya intravenöz veya inhale prostanoidlere geçiş gerektirebilir. Pulmoner vazodilatör tedavilerin nazogastrik tüp yoluyla enteral veya parenteral olarak uygulanması gerekebilir. Kanser rezeksiyonu gibi zamanlamanın önemli olduğu durumlarda cerrahiden önce KTEPH tanılı hastalarda Pulmoner endarterektomi veya balon Pulmoner anjiyoplasti ile tedavi planlanabilir. PH tanılı hastalarda, diüretiklerin ve komorbid durumların optimizasyonu yapılması ve hem işlem öncesi ('prehabilitasyon') hem de işlem sonrası rehabilitasyon programları uygulanması önemlidir. Perioperatif antikoagülasyon da dikkatle planlanmalıdır. Tedavi cerrahiden önce veya sonra kesilmemelidir (292).

**Tablo 17. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda peri-operatif risk değerlendirilirken dikkate alınması gereken hasta ve cerrahi ile ilgili faktörler**

Hastayla ilişkili peri-operatif risk faktörleri	Cerrahi ile ilişkili peri-operatif risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fonksiyonel sınıf &gt;II</li> <li>Azalmış 6DYM</li> <li>Koroner kalp hastalığı</li> <li>Pulmoner emboli öyküsü</li> <li>Kronik böbrek yetmezliği</li> <li>Şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acil Cerrahi</li> <li>Anestezi süresi &gt;3 saat</li> <li>Cerrahi sırasında vazopresör ihtiyacı</li> </ul>

**6DYM:** 6 dakikalık yürüme mesafesi  
(291 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

## Soru 27. Pulmoner hipertansiyon hastaları gebe kalabilir mi?

Gebelikle beraber fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlardan bazıları: plazma hacminde artış, sistemik vasküler rezistansta (SVR) düşme, kardiyak outputta (KO) artış, pulmoner vasküler rezistansta (PVD) düşmedir. KO'daki artış, PVD'deki düşme ile dengelendiği için ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) değişiklik olmaz. Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında ise, pulmoner vaskülopati nedeniyle PVD zaten yüksektir ve fizyolojik değişikliklere uyum sağlamaları daha zor olur. Normalde KO artışına bağlı olarak PVD düşmesi gerekirken gebe PH olgularında bu olmaz. Yüksek plazma hacmi, artmış KO ve PVD, sağ ventrikül (SaV) üzerindeki yükü artırır. Ayrıca PVD/SVD oranındaki artış da SaViskemisine neden olur. Sonuç olarak SaV yetmezliği gelişir. Ayrıca SaV dilatasyonu sol ventrikül fonksiyonunda da bozukluğa neden olur ve sonunda kalp yetmezliği gelişir. Bunlara ek olarak; doğum sırasında ve sonrasında ani volüm değişikliği, hipoksi, asidoz gibi nedenler de morbidite ve mortaliteyi artırır (293).

Gebe PH olgularında ilk dönem çalışmalarında anne ölümleri %56, yenidoğan ölümleri ise %13 gibi yüksek rakamlar raporlanmıştır (294). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, gebe ve fetal kayıp oranları hâlâ yüksek olsa da, iyileşme vardır. Örneğin prospektif bir çalışma olan ROPAC çalışmasında, anne ölümü %5,2, fetal- yenidoğan ölümü %9,3 ve gelişme geriliği %13,8 olarak bulunmuştur. Anne ölümlerinin hepsi doğum sonrası olmuştur. Gebelik sonlandırma oranı %4'tür (295).

Yakın tarihli bir meta-analizde tahmini anne ölüm oranı 11,5 (%95 CI; 7,6-17,2) (%81,6'sı doğum sonrası), fetal kayıp ise 12,6 (%95 CI; 7,8-19,9) bulunmuştur. Gebelik sonlandırma oranı ise %18'dir. Mortalite, sezaryen ile, normal doğuma göre daha yüksek bulunmuştur (296).

Bu çalışma sonuçlarına göre, anne ölümü, fetal gelişme geriliği ve fetal kayıp riskleri devam etmekle beraber, önceki dönemlere göre özellikle gebe mortalitesinde düşme vardır. Bunun sebepleri, hastaların daha erken tanı alması, multidisipliner takip yapılması, tedavideki gelişmeler ve -çalışmadaki gebelik sonlandırma oranlarından

da anlaşıldığı gibi-, ağır olgularda gebeliğin erken sonlandırılmasıdır.

Güncel çalışmalardaki düşen anne ölüm oranları, yeni ESC/ERS rehberini de etkilenmiş görünmektedir.

2015 rehberinde 'PAH olgularının gebe kalmaması önerilir' şeklinde I-C öneride bulunurken (33), 2022 rehberinde öneriler ve gebelere ayrılan bölüm genişletilmiştir (1) (Tablo 18).

Öncekine benzer şekilde PAH hastası doğurgan kadınların gebe kalmaması önerilirken, en önemli fark bu rehberde IC öneri olarak 'Gebelik düşünen veya gebe kalan PAH hastası kadınlara, genetik inceleme, ortak karar alma ve ihtiyaç hâlinde hasta ve yakınlarına psikolojik destek için, kısa süre içinde tecrübeli PH merkezlerinde görüşme ayarlanmalıdır.' önerisi mevcuttur.

Rehber metninde, yeterli kontrol altında olmayan, orta yüksek riskli, sağ kalp yetmezliği bulunan kadınlarda kötü sonuç olasılığı yüksek olması nedeniyle gebeliğin erkenden sonlandırılması önerilirken, iyi kontrol altında olan, düşük risk profilinde, istirahat hâlinde hemodinamisi normal veya normale yakın olan kadınlar için gebelik için açık kapı bırakılmıştır.

Doğurgan yaştaki PH'lu kadınlarda korunma için tüm yöntemler kullanılabilir. Ancak bosentan kullanan olgularda, hormonal korunmanın etkinliği azalmaktadır.

Hasta, gebeliğin devamına karar verirse (293, 297):

1. Multidisipliner bir ekip tarafından takip edilebileceği merkeze yönlendirilmelidir.
2. Yakın takip edilmeli ve hastanın takip sıklığı hastalık ağırlığına göre bireysel olarak karar verilmelidir.
3. Hipoksinin önlenmesi hem anne hem bebek sağlığı için önemlidir. Bu nedenle gebede hipoksemi varsa, oksijen desteği ile düzeltilmelidir.
4. Peripartum dönemde tromboza eğilim olduğu için eğer antikoagulan kullanılmıyorsa, profektik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin düşünülmelidir.
5. Volüm yükü fazla olan olgularda dikkatli diüretik kullanımı düşünülebilir. Diüretik olarak da furosemid tercih edilmelidir.

6. ERA, riociguat ve selexipagteratojenite potansiyelleri nedeniyle kesilmeli ve sınırlı kanıt olsa da, kalsiyum kanal blokörleri, PDE5 inhibitörleri, inhale/iv/subkutan prostasiklin analogları tercih edilmelidir.
7. Planlı doğum yapılmalı. Ancak doğum yöntemi ile ilgili tartışma devam etmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda, sezaryen doğumda mortalitenin daha
- yüksek olduğu görüldü. Entübasyon ve genel anestezi yerine epidural veya spinal-epidural anestezi tercih edilmelidir.
8. Doğum sonrası erken dönem bu hastalar için SaV yetmezliği gelişimi için riskli dönemdir. Bu nedenle doğum sonrası erken dönem bir süre yoğun bakımda takip edilmelidirler.

**Tablo 18. Doğurganlık çağındaki kadınlarla ilgili öneriler.**

PAH hastası doğurganlık çağındaki kadınlar, tanı anında gebelikle ilgili riskler ve belirsizlikler hakkında bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirme, gebe kalmamaları yönünde öneri ve gerekli görülürse psikolojik desteği içermelidir.	I	C
PAH hastası doğurganlık çağındaki kadınlara bireysel ihtiyaçları dikkate alınarak, net anlaşılabilir korunma önerisinde bulunulması önerilir. PAH'da korunma başarısızlığının önemli sonuçları olacağına da farkında olunmalıdır.	I	C
Gebelik düşünen veya gebe kalan PAH hastası kadınlara, genetik inceleme, ortak karar alma ve ihtiyaç hâlinde hasta ve yakınlarına psikolojik destek için, kısa süre içinde tecrübeli PH merkezlerine başvurmaları sağlanmalıdır.	I	C
PAH hastası kadınların gebelik sonlandırma işlemlerinin PH merkezlerinde yapılması ve hasta ve yakınlarına psikolojik destek sağlanması önerilir.	I	C
Çocuk sahibi olmak isteyen PAH hastası kadınlara, evlat edinme ve gebelik öncesi genetik inceleme sonrasında taşıyıcı annelik düşünülebilir.	IIb	C
Pre-klinik çalışmalarda teratojenik potansiyelleri bildirildiği için, ERA ve riociguat kullanımı gebelikte önerilmez.	III	B

(1 Numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)



## KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper Marius M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* . 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012;39(4):945-55. doi: 10.1183/09031936.00078411.
3. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11(1): 2045894020977300. doi: 10.1177/2045894020977300. PMID: 33456755; PMCID: PMC7797595.
4. Kaymaz C, Mutlu B, Küçüköglü MS, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiSty on cInical outcoMe and sUrvival in pulmoNary hypertension Groups (SIMURG). *Anatol J Cardiol* 2017;18(4):242-250. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7549.
5. Okumuş G, Moğolkoç N, Önen ZP, et al. Türk Torak Derneği Pulmoner Hipertansiyon Kayıt Çalışması. TTD 20. Yıllık Kongresi, SS-080, Antalya 2017.
6. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;24:62(25 Suppl):D51-9.
7. 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: 2546–2552.
8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550.
9. 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.
10. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
11. 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: 227–236.
12. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in sclerodermapulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:1083–1091.
13. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;7:116–122.
14. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
15. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
16. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
17. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
18. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S55–S56.
19. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.
20. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886.
21. Bae S, Saggarr R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1335–1342.
22. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1658–1667.
23. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522–3530.

24. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349.
25. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516.
26. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J* 2022;2:103181.
27. Ho JE, Zern EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:17–26.
28. Hasler ED, Muller-Mottet S, Furian M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest* 2016;150:57–67.
29. 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: 276–285.
30. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. *Chest* 2021;159:781–790.
31. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904 [https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018].
32. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018 pii: S0167-5273(18)34347-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083.
33. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
34. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:67.
35. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ* 2013;3:89–94.
36. Yorke J, Armstrong I, Bundock S. Impact of living with pulmonary hypertension: a qualitative exploration. *Nurs Health Sci* 2014;16:454–460.
37. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
38. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790–796.
39. 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.
40. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–880.
41. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest* 2015;148:1043–1054.
42. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163.
43. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:489–495.
44. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–1087.
45. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
46. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
47. Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211029241. doi: 10.1177/21501327211029241
48. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K9–K20.

49. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194–3201.
50. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;58:2004229.
51. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899.
52. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019;28: 190023.
53. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440–1452.
54. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2013;19: 8252–8257.
55. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.
56. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. 2005;52(12):3792–800).
57. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193.
58. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Intern Med J* 2015;45:1134–1140.
59. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7.
60. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017;19:42.
61. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;16:134.
62. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2020;47:888–895.
63. Graf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1416.
64. Yang H, Zeng Q, Ma Y, et al. Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients. *Respir Res* 2018;19:87.
65. 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;186:892–896.
66. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520–528.
67. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D13–D21.
68. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69.
69. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–409.
70. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2778–2788.
71. Seeger W, Adir Y, Barbera` JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D109–D116.
72. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–1301.
73. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586–593.
74. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
75. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
76. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350: 2257–2264.
77. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.



78. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129:192–197.
79. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–1255.
80. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000;41:1043–1048.
81. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, et al. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211046831
82. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;57: 2002828.
83. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
84. Sawada H, Mitani Y, Nakayama T, et al. Detection of pediatric pulmonary arterial hypertension by school electrocardiography mass screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1397–1406.
85. Berger RMF, Beghetti M. Early diagnosis in pulmonary arterial hypertension: the search for the holy grail. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1306–1307.
86. Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nondepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 647–655.
87. Ghigna M-R, Guignabert C, Montani D, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1668–1681.
88. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration* 2017;93:65–77.
89. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:74.
90. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028.
91. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585.
92. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57:473.
93. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516–522.
94. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022. Jun 28:S2213-2600(22)00097-2. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00097-2. Epub ahead of print. PMID: 35777416
95. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441–449.
96. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:490–498.
97. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;50:1700354.
98. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:944–950.
99. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011;1:593–619.
100. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020;318: 131–137
101. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;143:47–55.
102. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:894–899.
103. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131:109.
104. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39:319–328.
105. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1618–1636.
106. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:960–971.
107. Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018;27:170134.



108. Neder JA, Ramos RP, Ota-Arakaki JS, et al. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:604–612.
109. Billings CG, Lewis R, Armstrong IJ, et al. Incremental shuttle walking test distance is reduced in patients with pulmonary hypertension in World Health Organisation Functional Class I. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:172.
110. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–277.
111. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:737–744.
112. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321.
113. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323–337.
114. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60–D72.
115. Cohen-Kaminsky S, Nakhleh M, Perros F, et al. A proof of concept for the detection and classification of pulmonary arterial hypertension through breath analysis with a sensor array. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:756–759.
116. Nakhleh MK, Haick H, Humbert M, Cohen-Kaminsky S. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1601897.
117. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano* 2017;11:112–125.
118. Akbay NO, Bingol Z, Kiyani E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Pulmonary Hypertension: A Follow-Up Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Apr; 24(3): 483–488.
119. E Peña, C Dennie, J Veinot, SH Muñoz. Pulmonary Hypertension: How the Radiologist Can Help *RadioGraphics* 2012; 32:9–32.
120. F Aluja Jaramillo, FR Gutierrez, FG Díaz Telli, et al. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis *RadioGraphics* 2018; 38:357–373.
121. 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 (5):459-63.
122. Wessels JN, de Man FS, Vonk Noordegraaf A. The use of magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension: why are we still waiting?. *Eur Respir Rev* 2020; 26: 200139 [https://doi.org/ 10.1183/16000617.0139-2020].
123. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22(3):695–702.
124. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *E Clin Med* 2021;34:100822.
125. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058–4062.
126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
127. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009047.
128. D’Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022;2102548.
129. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297–3317.
130. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284–2295.
131. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45–51.
132. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest* 2020;158:2568–2578.
133. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924

134. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:545–552.
135. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004757.
136. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:251–256.
137. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;57:2002258.
138. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181.
139. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in patients with idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res* 2021;7:00854-02020.
140. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700889.
141. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;159: 337–346
142. Galie N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; 38: 1147–1155.
143. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2021;7:00837-02020.
144. Hoepfer M, Pausch C, Olsson K, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:2102311
145. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102419.
146. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
147. 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.
148. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105–3111.
149. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 1088–1093.
150. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48: 890–896.
151. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
152. 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.
153. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132: 425–434.
154. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780–788.
155. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
156. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99: 1858–1865.
157. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
158. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439
159. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
160. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.

161. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
162. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–155.
163. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
164. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;177:A965.
165. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142: 1383–1390.
166. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952–958.
167. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
168. Barst RJ, McGoan M, Mc Laughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2125.
169. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.
170. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(Suppl A):A380
171. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.
172. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991 114:464–469.
173. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–237.
174. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
175. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
176. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
177. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
178. 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.
179. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
180. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
181. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–818
182. Ghofrani HA, Simonneau G, D’Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):785-794.
183. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105–113.
184. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–138.
185. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–1496.
186. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.



187. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
188. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–1131.
189. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1–851.e5
190. Galie` N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903
191. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
192. Galie`N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45: 1314–1322.
193. Galie` N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844.
194. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403.
195. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43:1691–1697.
196. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000673.
197. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:300–309.
198. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2020;157:376–383.
199. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:1435–1444.
200. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002;16:1568–1569.
201. Schumacher YO, Zdebek A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747–1748.
202. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47:1518–1534.
203. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5:125–134.
204. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, et al. Pulmonary arterial hypertension: a Pharmacotherapeutic update. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:141–153.
205. O'Connell C, Amar D, Boucly A, et al. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension. *Drug Saf* 2016;39:287–94.
206. A. Waxman, R. Restrepo-Jaramillo, T. Thenappan, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.*, 384 (2021), pp. 325–334, 10.1056/NEJMoa2008470.
207. Lombardi S, Kingman M, Duncan M, et al. Titration of pulmonary arterial hypertension therapeutics: Experience based recommendations. *Respir Med* 2018;143:139–146.
208. Kingman M, Archer-Chicko C, Bartlett M et al. Management of prostacyclin side effects in adult patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017;7(3):598–608.
209. Wei A, Gu Z, Li J et al. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: Insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebocontrolled clinical trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003896. doi: 10.1161/JAHA.116.003896.
210. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146(2):449–475.
211. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107–112.
212. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptive norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:113–118.
213. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50: 99–107.
214. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1071–1078)
215. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2019;11(14):1767–1781.
216. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: A novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacoter* 2015;35(5)5-2-519.



217. Velayati A, Valerio MG, Shen M et al. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy. *Postgrad Med* 2016;128(5):460-473.
218. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333-343.
219. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669-675.
220. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:35-44.
221. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84-92.
222. Fukui S, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Heart* 2016;102(17):1403-1409.
223. Ihle F, Weise S, Waelde A, et al. An integrated outpatient training program for patients with pulmonary hypertension - the Munich Pilot Project. *Int J Phys Med Rehab* 2014;2:1-6.
224. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung* 2014;192(2):321-328.
225. Dalla Vecchia LA, Bussotti M. Exercise training in pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2018;10(1):508-521.
226. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J* 2022. doi:10.1183/13993003.03087-2021. Epub ahead of print.
227. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53: 178-185.
228. 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;31:1073-1086.
229. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, et al. Impact of high priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017;104:404-411.
230. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264-1277.
231. Savale L, Sattler C, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;44:1627-1634.
232. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;50:1700217.
233. Cardio-Oncology: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
234. Küçükoglu SM, Kaymaz C, Alehan D, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: lessons learnt from the large Turkish Nationwide Registry (THALES). *Pulm Circ.* 2021;11(3):20458940211024206. doi: 10.1177/20458940211024206.
235. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best practice and Research Clin Rheum* 2016;30:22-38.
236. 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.
237. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290-98.
238. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1940-6.
239. Tyndall AJ, Bannert M, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from EULAR Scleroderma TRIALS and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
240. Young A, Nagaraja V, Basilio M, et al. Update on screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019;48:1059-67.
241. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine* 2016;95:39 (e4827).
242. 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.
243. Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effect of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:808-14.

244. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, et al. Validation of the 6 minute walk test according to the omeract filter: a systematic literature review by the EPOSS-OMERACT group. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1360-3.
245. Galie N, Muller K, Salise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded randomized and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314-22.
246. Sitbon O, Cahnnick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-33.
247. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:562-9.
248. Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *European Heart Journal Supplements* 2019;(Supplement K)K4-8.
249. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370-78.
250. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007981.
251. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:1-23.
252. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37: 942-954.
253. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40:689-697.
254. J Pepke-Zaba, M Delcroix, I Lang, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
255. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1040-1051.
256. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14: 121-128.
257. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:325-331.
258. Tankut Akay, Cihangir Kaymaz, Ahmet Rüçhan Akar, et al. Raising the bar to ultradisiplinary collaborations in management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021;29(3):417-431.
259. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160108.
260. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension
261. Akay HT, Hatipoğlu A. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. In: Polat A, Akay HT, Köksal C, Bozkurt AK, editörler. *Damar*. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2019. s. 677-87.
262. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, Madani MM, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:307-13.
263. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: Indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139-45.
264. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları - Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021 Bayçınar Tıbbi Yayıncılık Editör: Kürşat Bozkurt.
265. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, Coghlan G, Corris PA, Howard L, Jenkins D, Johnson M, Kiely DG, Ng C, Screatton N, Sheares K, Taboada D, Tsui S, Wort SJ, Pepke-Zaba J, Toshner M. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2020 Jan;18(1):114-122. doi: 10.1111/jth.14649. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31557382.
266. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, et al. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. *Respiration*. 2020;99(7):577-588. doi: 10.1159/000508754.
267. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018. PMID: 30545969; PMCID: PMC6351341.
268. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu (Editörler: Z.Pınar Önen, Gülfer Okumuş- Logos yayıncılık 2020)
269. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J* 2017;81:552-557.
270. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:239-248.

271. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.
272. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595–600.
273. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.
274. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018783996.
275. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019;278: 232–237.
276. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2015; 183:138–142.
277. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022. doi:10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
278. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):154-160.
279. 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.
280. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al: Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;44:16351645.
281. Yıldızeli ŞO, Kepez A, Taş S, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol* 2018;19:273-278.
282. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:763-771.
283. Held M, Kolb P, Grün M, et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration* 2016;91:503-509.
284. Velibey Y. How should the cardiopulmonary exercise test be interpreted in heart failure? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):521-528.
285. FA Klok, KW Van Kralingen, APJ Van Dijk, et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1744-1749.
286. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
287. Bowker D, Banks D. Pulmonary hypertension in noncardiac surgical patients. In: Kaplan JA Cronin B and Maus TM, editors. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p138–164.
288. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
289. Price LC, Montani D, Jais X, et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1294–1302.
290. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021;7:00257-02021.
291. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272S:46–52.
292. Price LC, Martinez G, Brame A, et al. Perioperative management of patients with pulmonary hypertension undergoing non-cardiothoracic, non-obstetric surgery: a systematic review and expert consensus statement. *British Journal of Anaesthesia* 2021; 126 (4): 774e790.
293. Singh I, Horn E, Haythe J. Pulmonary Hypertension in Pregnancy. *Clin Chest Med*. 2021 Mar;42(1):91-99. doi: 10.1016/j.ccm.2020.10.006.
294. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1650–1657.
295. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 Sep;18(9):1119-28. doi: 10.1002/ejhf.594.
296. Jha N, Jha AK, Mishra SK, Sagili H. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct;253:108-116. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.028.
297. Mei JY, Channick RN, Afshar Y. Pregnancy and Pulmonary Hypertension: From Preconception and Risk Stratification Through Pregnancy and Postpartum. *Heart Fail Clin*. 2023 Jan;19(1):75-87.





**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi

No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA

Tel: (312) 490 40 50

E-posta: [toraks@toraks.org.tr](mailto:toraks@toraks.org.tr)

Web: <https://www.toraks.org.tr>