

EDİTORYAL

DÜNYA PULMONER HİPERTANSİYON SEMPOZYUMU

6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Özeti

Nazzareno Galie,¹ Vallerie V. McLaughlin,² Lewis J. Rubin³ ve Gerald Simonneau^{4,5}

¹Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine-DIMES, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy; ²The University of Michigan, Cardiovascular Medicine, Ann Arbor, MI, USA; ³University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA; ⁴Univ. Paris–Sud, AP-HP, Centre de Référence de l’Hypertension Pulmonaire Sévère, Service de Pneumologie, Département HospitaloUniversitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁵INSERM UMR_S999, LabEx LERMIT, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France.

Yazışma Adresi: Nazzareno Galie, Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: nazzareno.galie@unibo.it

ERJ Express. Yayın Tarihi: 14.12.2018 (doi: 0.1183/13993003.02148-2018).

1973 yılından bu yana, Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyum (WSPH) bildirimlerinde, bilimsel gelişmeler ve pulmoner hipertansiyonun (PH) farklı yönleri üzerinde çalışan çeşitli çalışma gruplarının çabasıyla gelecekteki ihtiyaçlar özetlenmektedir (1). 6. WSPH sempozyumuna 124 uzman katılmış olup, bu uzmanlar 13 çalışma grubuna ayrılmıştır. Uzmanlar çalışmalarına Ocak 2017 tarihinde başlamış olup, 27 Şubat – 1 Mart 2018 tarihleri arasında Fransa'nın Nice kentinde 1376 katılımcının hazır bulunduğu toplantıda ortak görüşlerini beyan etmişlerdir. 6. WSPH sempozyumuna, tüm dünyadan hasta dernekleri temsilcilerinin de dahil olduğu, hasta bakış açısı ile ilgili yeni bir çalışma grubu da eklenmiştir.

Çalışma grupları, 6. WSPH sempozyumundan sonra, çalışmalarını özel oturum tartışmalarında sürdürerek, hastalardan alınan geri bildirimler ile birlikte *Avrupa Solunum Dergisinin (European Respiratory Journal-ERJ)* son sayısında 13 makale yayımlamıştır. Daha önceleri her sempozyum sonrasında editör ve tarafsız hakem incelemeleri ve revizyonlarını içeren yayın süreci, güncel makalelerin kalitesini ve zamanlamasını iyileştirmek amacıyla bu bildirimlerle değiştirilmiştir. Mevcut gelişmeleri ve pulmoner vasküler bilim alanında yapılacak sonraki çalışmalar için belirlenen başlangıç noktalarını sunan çalışma gruplarının makalelerinde değindikleri anahtar noktalar aşağıda anlatılmaktadır.

Patoloji ve pato-biyoloji çalışma grubu, kaydedilen güncel gelişmelerin hücresel ve moleküler temelini ve çeşitli PH formları ile ilişkili pulmoner vasküler yeniden şekillenme patolojisini özetlemiştir (2). Bu makalede pleksiform lezyonlar, kompleks lezyonlar ve venöz ve venüler lezyonlar dahil olmak üzere, spesifik pulmoner vasküler lezyonlara ilişkin yeni anlayışlara yer verilmiştir. Bununla birlikte, pulmoner vasküler endotel fonksiyon bozukluğu, pulmoner arter düz kas hücrelerinin birikimi ve adventisyal fibroblastlar ve doğumsal ve edinsel immün sistemin regülasyon bozukluğu gibi son yıllarda hücresel anormalliklerde kaydedilen gelişmeler tartışılmıştır. Son olarak, çeşitli moleküler mekanizmalar keşfedilmiş ve bunlar ileride yapılacak klinik çalışmaların bilimsel dayanağını oluşturabilecek yeni tedavi hedefleri olarak kabul edilmiştir.

Genetik ve genomik çalışma grubu, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı konmuş hastaların yaklaşık %25 ila 30'unda, hastalığın altta yatan nedeninin Mendel kalıtımı olduğunu ve bu patolojinin kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak sınıflandırılması gerektiğini öne sürmüştür (3). Bu makalede, mutasyonlar ve hastalık arasındaki ilişkiler ve hastalık aktarımını etkileyen faktörler irdelenmiştir. Genetik danışmanlık ve genetik testler, sağlıklı mutasyon taşıyıcılarının yönetimi, psikososyal hususlar ve üreme seçenekleri de ele

alınmıştır. DNA dizileme teknolojisinde kaydedilen gelişmeler, geniş ölçekli hasta gruplarında genomik çalışmalara hız kazandırabilir ve hastalığın moleküler sınıflandırmasına katkıda bulunabilir. Bu sayede, yeni ilaçlar için yeni hedefler tespit edilebilir ve mevcut tedavi seçeneklerimizin sayısı artabilir.

Sağ ventrikül ve pulmoner dolaşım patofizyolojisini ele alan çalışma grubu ise, klinik verilerin daha iyi yorumlanmasını sağlamak amacıyla, kardiyopulmoner birimin (hem sağ ventrikül hem de pulmoner vasküler sistemi kapsar) patofizyolojik tanımı üzerinde çalışmıştır (4). Ekokardiyografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile sağ ventrikülün görüntüleme verileri gibi sağ kalp hemodinamisinin de daha iyi anlaşılması üzerinde durulmuştur. Egzersiz ve sıvı yükleme gibi uyarıcı testlere de değinilmiş ve anormal yanıtın klinik önemini daha net anlamak amacıyla ilave sonuç çalışmalarına gereksinim duyulduğuna dikkat çekilmiştir. Son olarak, aşırı basınç yüküne sağ ventrikülün uyumunu sağlayan başlıca moleküler yollar dahil olmak üzere, sağ ventrikül yetmezliğinin patobiyolojisine ilişkin güncel açıklamalara yer verilmiştir.

6. WSPH sempozyumunun en önemli (ve tartışmalı) önerilerinden biri de, hemodinamik tanım ve klinik sınıflandırma çalışma grubu tarafından PH'nin hemodinamik tanımının yeniden tartışmaya açılmasıdır (5). Sağlıklı kişilerden elde edilen verilere göre, normal ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) istirahat sırasında yaklaşık 14.0 ± 3.3 mmHg'dir (6). Bu ortalama değer iki standart sapma üzeri olan >20 mmHg'lik oPAB, anormal pulmoner arter basıncı için bir eşik değeri (>97.5 . persentil) temsil etmektedir. Ancak, artmış oPAB düzeyi, kalp debi artışı veya pulmoner arter kama basıncındaki (PAKB) artış nedeniyle de olabileceği için, pulmoner vasküler hastalık tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle, çalışma grubu, etiyolojiden bağımsız olarak, >20 mmHg oPAB ile ilişkili pre-kapiller PH tanımına ≥ 3 WU pulmoner vasküler direnç (PVD) eklemeyi önermiştir. İleride yapılacak çalışmalarda oPAB düzeyi 21 ila 24 mmHg olan ve PVD ≥ 3 WU olan hastalarda PAH ilaçlarının etkinliği (günümüzde ≥ 25 mmHg oPAB için onaylanan ilaçlar) de değerlendirilmelidir. Verilerin kısıtlı olması nedeniyle, çalışma grubu klinik olarak kullanışlı egzersiz PH tanımı yapmayı reddetti ve bu tanım için ilave sonuç çalışmalarına ihtiyaç olduğunun altını çizdi. PH'nin klinik sınıflandırması klasik beş grup yapısı ile basitleştirildi. Yeni bir başlık olarak "kalsiyum kanal blokerlerine uzun süreli yanıt veren PAH" Grup 1'e eklendi.

PH tanı çalışma grubu, uzman merkezlere sevk öncesi ve sonrası şüpheli PH hastalarının tanısına yönelik metodolojik bir yaklaşım sunarak, tanı algoritmasını gözden

geçirdi (7). Bununla birlikte, yüksek riskli veya kompleks hastalıklı ve eşlik eden hastalığı olan bireyler için hızlı sevk önerildi. Yüksek PH prevalansı ile ilişkili hastalıkları olan asemptomatik hastalar için ise, mevcut tanı araçları ve yeni geliştirilen tanı teknolojileri dikkate alınarak, tarama testleri güncellendi.

PAH hastalarında klinik risk faktörlerinin derecelendirilmesi ve tıbbi tedaviyle ilgili çalışma grubu, bu konulara ilişkin güncel veriler sundu (8). Risk faktörlerinin sınıflandırılmasıyla, ilk tedavi stratejisi ve takip tedavi planı (parantral tedaviyi de içeren kombinasyon tedavisi) arasında güçlü ilişki olduğu vurgulandı ve çok değişkenli risk sınıflandırma yaklaşımıyla hastalık şiddetine göre tedavi stratejisi belirlenmesinin bilimsel dayanağı ele alındı. Klinik, egzersiz, sağ ventrikül fonksiyonu ve hemodinamiyle ilişkili parametreler ve biyobelirteçler kombine edilerek 1 yıllık beklenen mortaliteye göre düşük, orta veya yüksek risk tanımı yapıldı. Sunulan bu kapsamlı tedavi algoritması ile tekli tedavi (hastaların çok az bir kısmında) ve ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi dahil, başlangıç stratejileri irdelendi. Takip değerlendirmelerinde düşük risk (tedavi hedefi olarak kabul edilen) profilinin sağlanamadığı vakalarda, tedavi dozunun artırılması gerekmektedir.

Sağ ventrikül desteği ve akciğer transplantasyonu çalışma grubu, PH ve sağ kalp yetersizliği olan hastalar için, kalp yetersizliğine neden olan veya katkıda bulunan faktörlerin düzeltilmesi, dikkatli sıvı yönetimi ve sağ ventrikül ard yükünü azaltacak ve kalp fonksiyonlarını iyileştirecek yaklaşımlar ile kapsamlı yoğun bakım planı sundu (9). Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, akciğer transplantasyonu yapılacak adaylarda (transplantasyon için köprü niteliğinde) veya kimi zaman sağ taraflı kalp yetersizliğinin geriye döndürülebilir bir nedeni olan hastalarda (iyileşme için köprü niteliğinde) düşünülebilir. Hastalığı ilerlemiş olan olgularda, akciğer transplantasyonu halen önemli bir tedavi seçeneğidir. Hastalar maksimum PAH tedavisine rağmen orta ila yüksek risk kategorisinde ise, bir nakil merkezine sevk edilmelidir. Günümüzde deneyimli merkezlerde PH için akciğer transplantasyonu sonrasında 1 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir.

Klinik çalışma tasarımı ve yeni PAH tedavileri çalışma grubu, son 20 yılda yapılan klinik çalışmaların tasarımlarını ve sonlanım noktalarını irdeleyerek, uluslararası uzmanlar, ilaç endüstrisi ve yasal merciler arasındaki iş birliğinin önemine dikkat çekti (10). Genetik, epigenetik, DNA hasarı, büyüme faktörleri, metabolizma, inflamasyon ve immün-modülasyon, östrojen sinyalizasyonu, oksidatif ve hipoksik stres, serotonin ve humoral modülasyon dahil olmak üzere yeni ilaç hedefleri sunuldu ve özetlendi. Pulmoner arter denervasyonu ve kök hücre tedavileri gibi ek stratejiler de tartışıldı. İleride yapılacak PAH

linik çalışmalarında karşılaşılabilecek zorluklara değinildi ve Faz 1, 2 ve 3 kayıt çalışmalarının özellikleri belirlendi.

Sol kalp hastalığına (SKH) bağlı PH ile ilgili çalışma grubu, SKH'nin eşlik ettiği farklı hemodinamik PH tiplerinin yeni tanı kriterlerini sundu (11). PH'nin genel tanımında yapılan değişiklikler göz önüne alınarak (5), SKH'de önerilen hemodinamik PH tanımı şu şekilde belirlendi: 1) izole post-kapiller PH: >15 mmHg PAKB ve >20 mmHg oPAB ve <3 WU PVD; 2) kombine post- ve pre-kapiller PH: >15 mmHg PAKB ve >20 mmHg oPAB ve ≥ 3 WU PVD. İdiyopatik PAH ve korunmuş sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonulu kalp yetmezliğine bağlı PH'de ayırıcı tanının önemi de vurgulandı. PH-SKH test öncesi olasılık skoru da, ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. PAH'ın kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte isimlendirmesi tercih edilmelidir ve bu risk faktörlerinin fiilen pulmoner vasküler hastalığın nedeni olduğunu belirtmeksizin, ikisinin birlikteliğini kapsamalıdır. Sıvı yükleme ve egzersiz gibi uyarıcı testlerin tanısız yeri tartışılıp, klinik anlamları üzerindeki belirsizlikler de masaya yatırıldı. Son olarak, PH-SKH'de zgn PAH tedavilerinin araştırıldığı çok merkezli randomize çalışmalarda herhangi bir yarar gösterilmemiş olup, bazı güvenlilik endişelerine neden olduğu için, bu tedavilerin PH-SKH'de kullanımı çalışma grubu tarafından halen önerilmemektedir.

Kronik akciğer hastalığına (KAH) bağlı PH ile ilgilenen çalışma grubu, PH'nin sıklıkla KAH'ın çeşitli formları ile (KAH-PH) komplike olduğuna dikkat çekti (12). KAH-PH, daima fonksiyonel kapasitede azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme ve oksijen ihtiyacında ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Farklı etiyolojiler tartışıldı ve hastalığın hemodinamik profili fizyolojik ve görüntüleme çalışmaları ile birlikte karşılaştırıldı. KAH-PH'nin tanımı ve derecelendirilmesi de güncellendi. KAH-PH'de ruhsatlı PAH ilaçlarının risk yarar oranı da ayrıntılı olarak ele alındı. Bu tedaviler etkinlik kanıtlarının kısıtlı olması ve ciddi güvenlilik endişelerinin mevcut olması nedeniyle spesifik tedavi henüz desteklenemese de, bu alanda yapılacak başka çalışmalar kuvvetle önerilmektedir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) alışma grubu, hızlı gelişen bu alanda en son tanı ve tedavi yöntemlerini ele aldı (13). Kronik tromboembolik hastalığın (KTEH) yeni tanımı olarak, istirahat sırasında PH hariç (hemodinamik olarak PH gelişimi hariç) KTEPH benzeri semptomlar ve perfüzyon defektleri olması kabul edildi. Henüz KTEH'de KTEPH tedavi nerileri uygulanmamalıdır; zira bu konuda yapılacak ilave ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Dijital subtraksiyon pulmoner anjiyografi, KTEPH'de damar morfolojisinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmekle birlikte,

girişimsel olmayan tanı yöntemlerindeki gelişmelerle yarış halindedir. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, günümüzde hastaların ameliyat edilebilme durumlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Pulmoner endarterektomi (PEA), bu hastalarda bir tedavi seçeneği olup, ameliyat edilebilirlik kararı PEA cerrahı, PH uzmanı, balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) uzmanı ve radyoloji uzmanının da yer aldığı deneyimli ve birden çok disiplini içeren KTEPH ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Ameliyat edilemeyen olgularda yeni bir seçenek olan BPA, bu konuda özel eğitim almış uzman girişimciler tarafından uygulanmalıdır. KTEPH ekibinin uzmanlık düzeyi, hastanenin daha önce yaptığı işlem sayısı ve işlem sonuçlarına göre belirlenmelidir. Tıbbi tedavinin de semptomları ve hemodinamik parametreleri iyileştirmede destekleyici bir rolü vardır.

Pediyatrik PH çalışma grubu, bu özel alanda çok sayıda hususa değindi (14). Bu hastalarda PH'nin tanımı, erişkin hastalarda önerilen tanım ile aynıdır (5). Tanı yöntemi olarak kardiyak kateterizasyon ve akut vazoreaktivite testi dahil hemodinamik PAH değerlendirmesi üzerinde duruldu. Erişkin ve çocuk hastalarda kullanılan ortak klinik sınıflandırma sisteminde, pediyatrik hastalıkların belirli özelliklerini daha iyi yansıtacak ve pediyatrik PH'nin belirli özelliklerini mevcut sınıflandırmada daha iyi anlatabilecek değişiklikler yapıldı. Neonatal PAH dahil olmak üzere pediyatrik PH'nin birçok özelliği, bilhassa erken doğan bebeklerde ve gelişimsel akciğer hastalıkları olan çocuklarda ve pediyatrik PAH'ın yeni genetik nedenlerini taşıyanlarda vurgulandı. Bu hasta popülasyonunda hedefli PAH tedavisinin kullanımına ilişkin yeterli sayıda klinik çalışma verisi olmamasına karşın, yeni verilere ulaşılmakta ve bu sayede çocuklarda hedef odaklı tedavinin uygun hedefleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu tür veriler sayesinde, ileride yapılacak klinik çalışmaların tasarımları geliştirilecek ve pediyatrik PAH'ta sonuçlar iyileşecektir. Bununla birlikte, Potts şanti dahil, PAH'ın spesifik pediyatrik girişimsel tedavisi üzerinde de duruldu.

Bu sempozyumda yeni oluşturulan bir çalışma grubu tarafından hasta bakış açısının önemi de öne çıkarıldı (15). Hastaların son yıllarda PH alanında yer almasına karşın, hasta araştırmaları bu yönün geliştirilmesi için atılması gereken daha fazla adım olduğunu göstermektedir. Çalışma grubu, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin önemini vurguladı ve özgün anketlerin doğrudan klinik bakımı iyileştirebileceğini hatırlattı. Bu bağlamda, hastalara sözel tıp, ortak karar alma, destek bakımı ve eğitimlerde yer alma gibi çok disiplinli bir yaklaşım sağlayan onaylı uzmanlık merkezlerine erişim izni verilmelidir. Hasta ve yakınlarını desteklemede, en iyi bakım ve tedavilere erişim izni sağlamada, klinik çalışma ve kayıt

çalışmalarının geliştirilmesinde veri sağlamada ve hasta bakış açısı üzerine yoğunlaşmada eğitimin rolü üzerinde de duruldu.

Çıkar Çatışması

N. Galie gönderilen çalışmanın dışında Actelion, Bayer, GSK ve Pfizer'den kurumsal ödenek kişisel ödeme ve MSD'den kişisel ücret; V.V. McLaughlin çalışma sırasında Actelion, Acceleron, Arena ve Bayer'den kurumsal ödenek ve kişisel ödeme, Caremark ve United Therapeutics'ten kişisel ödeme ve Gilead ve Sonovie'den kurumsal ödenek; L. Rubin çalışma sırasında Actelion, Arena, Bellerophon, SoniVie ve Roivant'tan kişisel ödeme ve G. Simonneau Actelion Pharmaceuticals, Bayer Healthcare, Merck ve GlaxoSmithKline'dan kurumsal ödenek, kişisel ödeme ve mali olmayan destek aldığını beyan eder.

Referanslar

- 1 Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: Suppl. 25, D1–D3.
- 2 Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 3 Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 4 Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 5 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 6 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.
- 7 Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 8 Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 9 Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 10 Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 11 Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 12 Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 13 Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 14 Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 15 McGoan MD, Ferrari P, Armstrong I, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.



Pulmoner hipertansiyonun patolojisi ve patobiyolojisi: yenilikler ve güncel araştırmalara dair görüşler

Marc Humbert ^{1,2,3}, Christophe Guignabert ^{1,2}, Sébastien Bonnet^{4,5}, Peter Dorfmueller ^{1,2,6}, James R. Klinger⁷, Mark R. Nicolls^{8,9,10}, Andrea J. Olschewski^{11,12}, Soni S. Pullamsetti ^{13,14}, Ralph T. Schermuly ¹⁵, Kurt R. Stenmark¹⁶ and Marlene Rabinovitch^{8,9,10}

Serilerde Numara 1

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Bildirileri” Editör: N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau

@ERSpublications

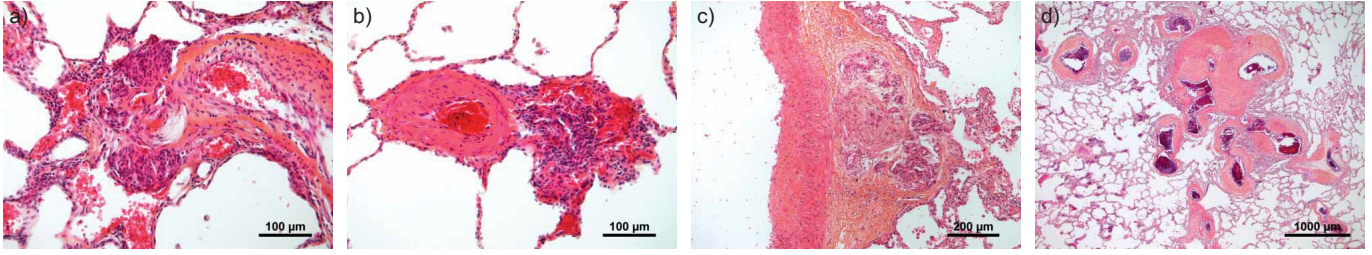
Çeşitli pulmoner hipertansiyon formlarıyla ilişkili pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin hücrel ve moleküler bazında ve patolojisindeki araştırma perspektifleri ve yenilikler <http://ow.ly/cjwp30mgzmH>

Sitasyon: Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, *et al.* Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2018; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>].

ÖZET Klinik ve çevrimsel araştırmalar, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve ağır vasküler yeniden şekillenme (örneğin kronik tromboembolik PH ve pulmoner veno-oklüzif hastalık) ile seyreden diğer pulmoner hipertansiyon (PH) formları dahil olmak üzere PH' e dair bilgi birikimimizin artmasında önemli bir rol oynamıştır. Her ne kadar güncel bilimsel veriler, sağlık hizmetlerini şekillendirmede etkin olsa da tüm bunlara rağmen PH, yüksek mortalite oranları ile tedavisi tam anlamıyla mümkün olmayan bir hastalık olarak göze çarpmaktadır. Bu yazıda, patoloji (çeşitli PH formlarının; pulmoner damarların tutulumuna göre pre ve post-kapillerler olmak üzere katı bir şekilde morfolojik kategorizasyonuna göre) ve çeşitli PH formları ile ilişkili pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunan çeşitli hücrel mekanizmalara dair son bulgular gözden geçirilmiştir. Yine bu yazıda, ilaç araştırma-geliştirme çalışmalarının yönetiminin iyileştirilmesi, desteklenme süreci ve optimizasyonu da tartışılmıştır.

Alınma tarihi: 4 Ekim 2018 | Kabul edilme Tarihi: 08 Ekim 2018

Copyright ©ERS 2018. Bu makale açık erişimdir ve Creative Commons Attribution Ticari Olmayan Lisans 4.0 şartları altında dağıtılmıştır.



Kurumlar: ¹Faculté de Médecine, Université Paris-Sud and Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France. ²INSERM UMR_S 999, Le Plessis-Robinson, France. ³AP-HP, Service de Pneumologie, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ⁴Pulmonary Hypertension Research Group, Centre de Recherche de l'Institut de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec City, QC, Canada. ⁵Dept of Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada. ⁶Pathology Dept, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France. ⁷Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Dept of Medicine, Rhode Island Hospital, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA. ⁸Cardiovascular Institute, Dept of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. ⁹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dept of Medicine, Stanford University School of Medicine/ VA Palo Alto, Palo Alto, CA, USA. ¹⁰The Vera Moulton Wall Center for Pulmonary Vascular Disease, Stanford, CA, USA. ¹¹Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria. ¹²Institute of Physiology, Medical University of Graz, Graz, Austria. ¹³Max Planck Institute for Heart and Lung Research Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany. ¹⁴Justus-Liebig University Giessen, Excellence Cluster Cardio Pulmonary Institute (CPI), Giessen, Germany. ¹⁵University of Giessen and Marburg Lung Centre (UGMLC), Justus-Liebig University Giessen and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Excellence Cluster Cardio Pulmonary Institute (CPI), Giessen, Germany. ¹⁶Developmental Lung Biology and Cardiovascular Pulmonary Research Laboratories, University of Colorado, Denver, CO, USA.

İletişim: Marlene Rabinovitch, Cardiovascular Institute, Dept of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, 269 Campus Drive, CCSR Building, Room 1215A, Stanford, CA 94305-5162, USA. E-mail: marlener@stanford.edu

İletişim: Marc Humbert, Université Paris-Sud, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France. E-mail: marc.humbert@aphp.fr

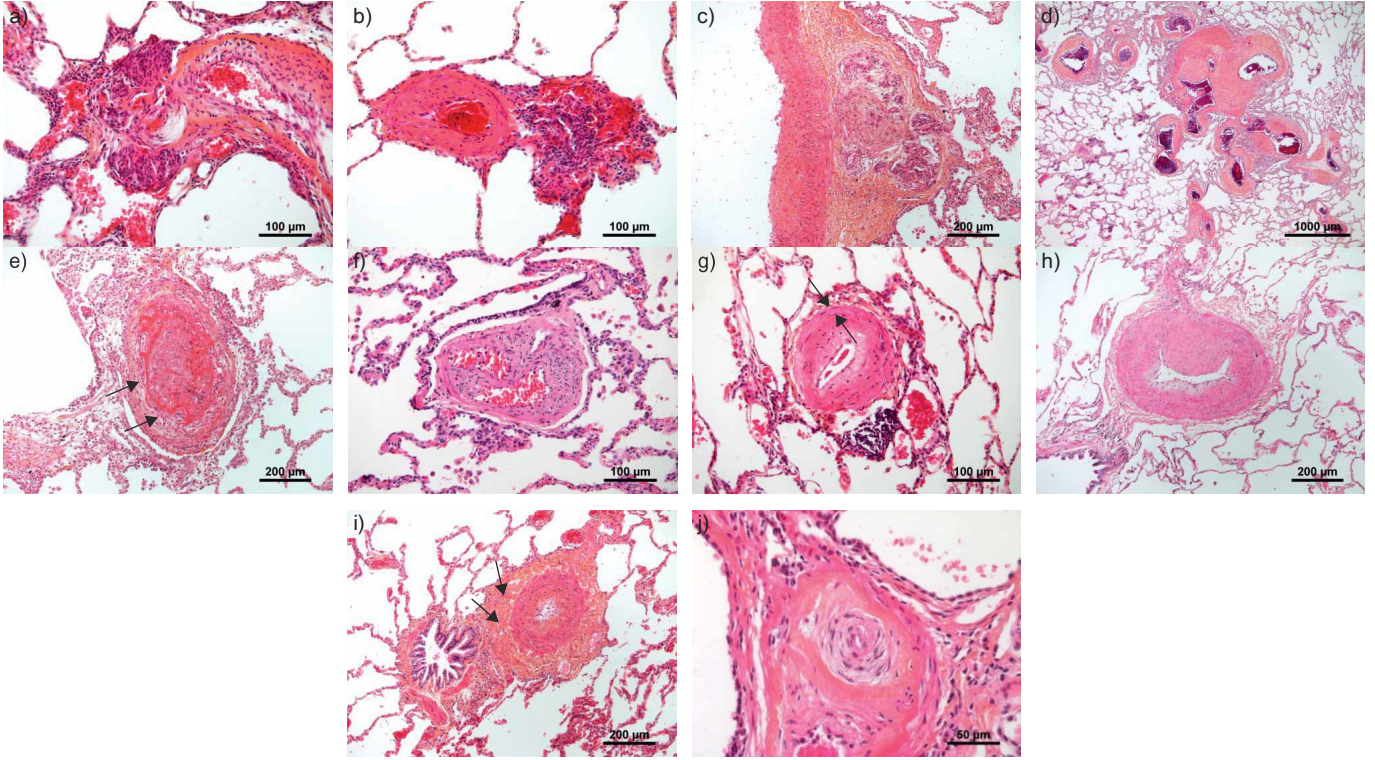
Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), progresif sağ kalp yetersizliği ve fonksiyonel kapasitede azalma ile sonuçlanan pulmoner arter basıncında artış ve pulmoner vasküler dirençde (PVD) yükselmeden sorumlu, pulmoner vasküler yatağın kaybı veya obstrüktif yeniden şekillenmenin neden olduğu pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) ve kronik tromboembolik PH (KTEPH) gibi bir grup ağır klinik durumu içerir. PAH'da pulmoner vasküler yeniden şekillenme sadece pulmoner arter duvarında farklı formlarda vasküler hücrelerin (pulmoner arter düz kas hücreleri (PA-SMC'ler), endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve perisitler) birikmesi ile karakterize edilmez, aynı zamanda pre-kapiller arterlerin kaybı ve abartılı inflamatuvar hücrelerin (B- ve T-lenfositleri, mast hücrelerini, dendritik hücreleri, makrofajları vb.) perivasküler infiltrasyonu ile de karakterizedir. Mevcut PAH tedavileri özellikle pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve inflamasyonu hedeflemediği için; pulmoner arter lümeninin ilerleyici biçimde daralmasının, perivasküler inflamasyonun ve damar kaybının altında yatan patobiyolojik mekanizmaların geri çevrilmesini sağlayacak ve normal pulmoner vasküler yatağın rejenerasyonunu tetikleyecek yenilikçi tedavilere acil bir ihtiyaç vardır.

Patoloji ve laboratuvar tıbbında son gelişmeler

Genel Değerlendirmeler

PH, büyük elastik ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerin sertleşmesine ek olarak, sıklıkla çapı 70 µm ile 500 µm arasında değişen distal musküler tip arterlerde meydana gelen lezyonlara atfedilebilir (mediyal hipertrofi/hiperplazi, intimal veya adventisyel fibroz ve (in situ) trombotik lezyonlar, pleksiform lezyonlar) (şekil 1). Akciğer içindeki yerleşimlerinden dolayı pulmoner venlerden kolayca ayırt edilebilirler. Çünkü hemen her zaman bir hava yolu (bronşiyol) ile birlikte ilerlerler ve bunun yanı sıra iç ve dış lamina elastika tarafından sınırlandırılmış tunika media içeren mikroskobik anatomileri ile de ayrılırlar. Ayrıca, 20 µm ila 70 µm arasında değişen çapta küçük pre-kapiller pulmoner arterler (arteriyoller) de insanlar ve deneysel PH gruplarının hepsinde, kayıp ve obliterasyon, anormal muskülerizasyon ve perivasküler inflamasyon ile sürece dahil olmuşlardır (Şekil 2). Musküler tip arterlerin aksine, aynı boyuttaki küçük post-kapiller venüllerden, dolaylı olarak seri kesit takibi veya uygunsuz, boya veya noktasal enjeksiyon teknikleriyle ayırt edilebilirler. Arterioller mikrovaskülatürden kaynaklanan ve akciğer içindeki en büyük damar yüzeyini temsil eden kapiller kompartıman da sıklıkla etkilenir. Ayrıca tüm PH gruplarında, post-kapiller pulmoner venöz vaskülatürün de farklı yoğunlukta tutulumlarının olduğunu destekler nitelikte kanıtlar artmaktadır. Sol kalp hastalığı ve kronik solunum yolu hastalığına bağlı PH'da post-kapiller tutulumun; akciğer fibrozisi ve amfizem hastalarında parankimal yıkım ve inflamasyon ile, PH'nın genel pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile ilişkili olduğu sol kalp yetersizliği ise post-kapiller basınçta kronik artış ile açıklanabilir. İlginc bir şekilde, kalp yetersizliğindeki PH'nın şiddeti, venöz ve küçük belirsiz damar intimal kalınlaşması ile ilişkilidir, akciğer veno-oklüzif hastalıkta (PVOD) gözlemlenen paterne benzemektedir [1]; interlobüler septa içinde ilerleyen daha büyük pulmoner venler, musküler tip pulmoner arterlerin tam mikroskobik anatomisini taklit eden "arteriyolize" şekilde görünebilir.



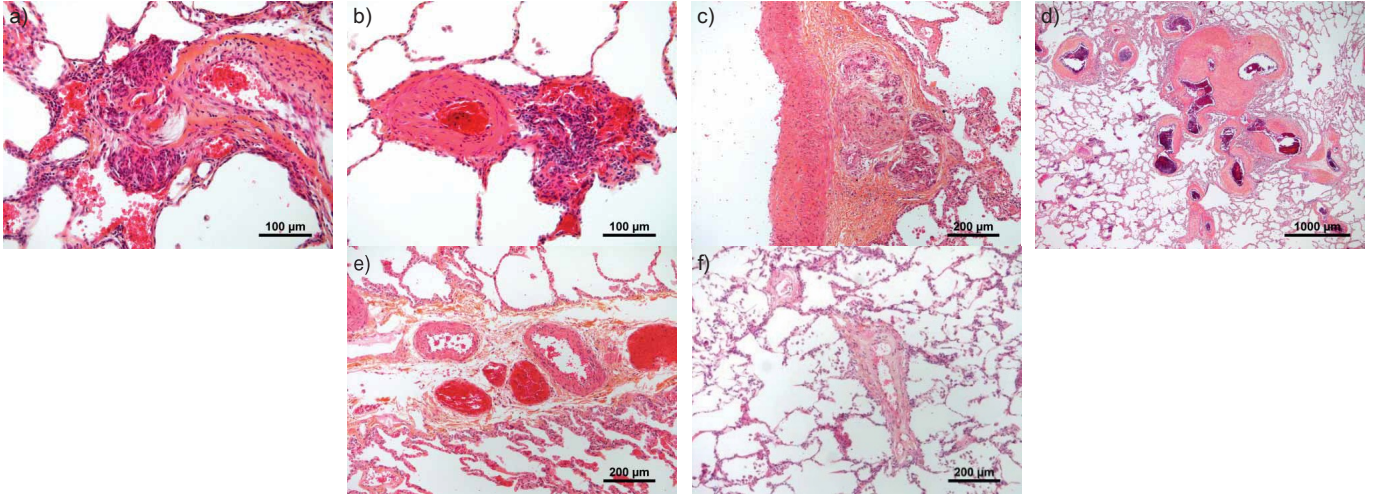
ŞEKİL 1 Pulmoner arter hipertansiyonlu (PAH) hastaların akciğerlerinde tipik olarak saptanan temsili vasküler lezyonlar. a – c) Pleksiform lezyonlar. Pleksiform çekirdeğin a, b) adventisyaya bağlı görünen para-arteriyel pozisyonda olabileceğini veya c) muhtemelen sistemik vaskülatürün (vasa vasorum) dahil olduğunu gösteren sonrakinin çevresi dahilinde bile olabilir. d) PAH'da çoğunlukla kalıtsal kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2 ile ilgili formda bulunabilen milimetrik büyüklükte (aynı zamanda "SiMFis" (tekil milimetrik fibrovasküler lezyonlar) olarak da adlandırılır) atipik fibrovasküler lezyonlar. e) Çekirdeğinde taze fibrin ve çevresinde pek çok fibroblast içeren bir başlangıç düzenleme süreci (oklar) gösteren yeni trombotik lezyon. f) Tamamen organize olmuş trombotik lezyon ("kevgir benzeri lezyon"), çeşitli pleksiform lezyonları belirgin şekilde hatırlatan birkaç rekanalizasyon yolu ile birlikte. g) intima'nın eşmerkezli, laminer olmayan fibrozu; Media (oklar) sadece hafifçe kalınlaşmıştır (damarın alt çevresinde lenfosit bakımından zengin sızıntıya dikkat ediniz). h) İntimadaki eksantrik, yastık benzeri fibrozis, sıklıkla organize bir trombotik lezyon olarak yorumlanır. i) Medianın hiperplazisi ve adventisyaya ait kolajen bakımından zengin fibrozis (oklar). j) Pulmoner arterin progresif tıkanmasına neden olan eşmerkezli olarak düzenlenmiş çoklu fibröz tabakalardan dolayı intima'nın ("soğan-kabuğu lezyonu") konsantrik laminer fibrozisi.

PAH ve KTEPH gibi görünüşte saf pre-kapiller PH formlarında, post-kapiller tutulum mekanizmaları açık değildir, çünkü post-kapiller damarların teorik olarak arteriyel ve kapiller kompartman tarafından artmış kapiller basıncından korunmaları gerekir [2].

Spesifik pulmoner vasküler lezyonların yeni yorumu

Pleksiform lezyonlar / kompleks lezyonlar

Kompleks pulmoner arter lezyonları, sıklıkla yakın topografik ilişkiler ile gözlenen soğan kabuğu lezyonları, pleksiform çekirdek lezyonları ve dilatasyon lezyonları gibi farklı elementleri içerir (şekil 1a – c). Bununla birlikte, PAH'daki bu tipik vasküler değişikliklerin patofizyolojik önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu bağlamda, son raporlar, vasa vasorum ve sırasıyla pulmoner arterlerin adventisyası içinde veya peribronşiyal bağ dokusu içinde bulunan bronşiyal arterler gibi sistemik damarların da pleksiform vaskülopatiye dahil olabileceğini düşündürmektedir (şekil 1c). PAH hastalarından seri kesitlerin dijital üç boyutlu rekonstrüksiyonu ile analizi, pleksiform lezyonların bronşiyal mikrodamarlar ve pulmoner arterler ve venler arasındaki anastomoz yapılarını temsil ettiği şeklindeki şant hipotezini desteklemektedir [3]. Bronşiyal ve pulmoner vasküler yapılar arasındaki şant, bir BMPR2 (kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonu nedeniyle olan kalıtsal PAH (HPAH) ve idiyopatik PAH (IPAH) dahil olmak üzere, PAH hastalarından çıkarılan akciğer dokusu bölümlerinin morfometrik analizi ile tanımlanmıştır [4]. Hipertrofi ve bronşiyal arterlerin dilatasyonu ve BMPR2 mutasyon taşıyıcılarında bronşiyal mikrodamar yoğunluğunda artış, pulmoner venöz yeniden şekillenme ile koreledir [4]. Ayrıca, büyük fibröz vasküler yapılar ("SiMFis" (tekil milimetrik fibrovasküler lezyonlar)) sistemik damar ağını pulmoner arterlere ve venlere bağlar gibi görünmektedir (Şekil 1d). PAH'daki hipertrofik sistemik damar ağının, fonksiyonel olarak primer pulmoner arter tıkanıklığının bypaslamasına izin verecek (Şekil 3) bir rolü olup olmadığı henüz doğrulanmamıştır.



ŞEKİL 2 Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) veya pulmoner veno-oklüzif hastalığı (PVOH) olan hastaların akciğerlerinde mikro damar sisteminde, kılcal damarlarda ve post kapiler damarlarda (pulmoner venlerde) tipik olarak görülen temsili vasküler lezyonlar. a) Hafif derecede inflamatuvar ve fibröz yeniden şekillenme (PAH hastası) gösteren mikrodamarlar (arterler veya venüller). b) PVOH'lu bir hastanın akciğerlerinde immüno boyama ile α -düz kas aktinin temsili görüntüsü, pulmoner damar ağının büyük ölçüde musküler hale geldiğinin altını çiziyor. c) PVOH'lu bir hastada yuvarlak, iyi sınırlanmış interstisyel kalınlaşma alanı; Bu alanlar PVOH'lu hastaların akciğerleri boyunca yamalı olarak dağılmıştır ve muhtemelen bilgisayarlı tomografi taramasında tipik buzlu cam opasitelerine karşılık gelir. d) Daha yüksek büyütmede, (c) 'deki interstisyel kalınlaşmanın sebebinin, alveolar septa içerisinde çok sayıda tabaka oluşturan alveolar kılcal damarların fokal çarpımı olduğu görülür; kılcal hemanjiomatoz benzeri odaklar terimi, bu yamalı interstisyel yapıyı tarif eder. e) PAH'lı bir hastanın pulmoner septal damarlarında musküler hiperplazi ve fibröz remodelling. f) PVOH'lu bir hastada küçük septal damarlarda fibröz intimal kalınlaşma.

Venöz ve venüler lezyonlar

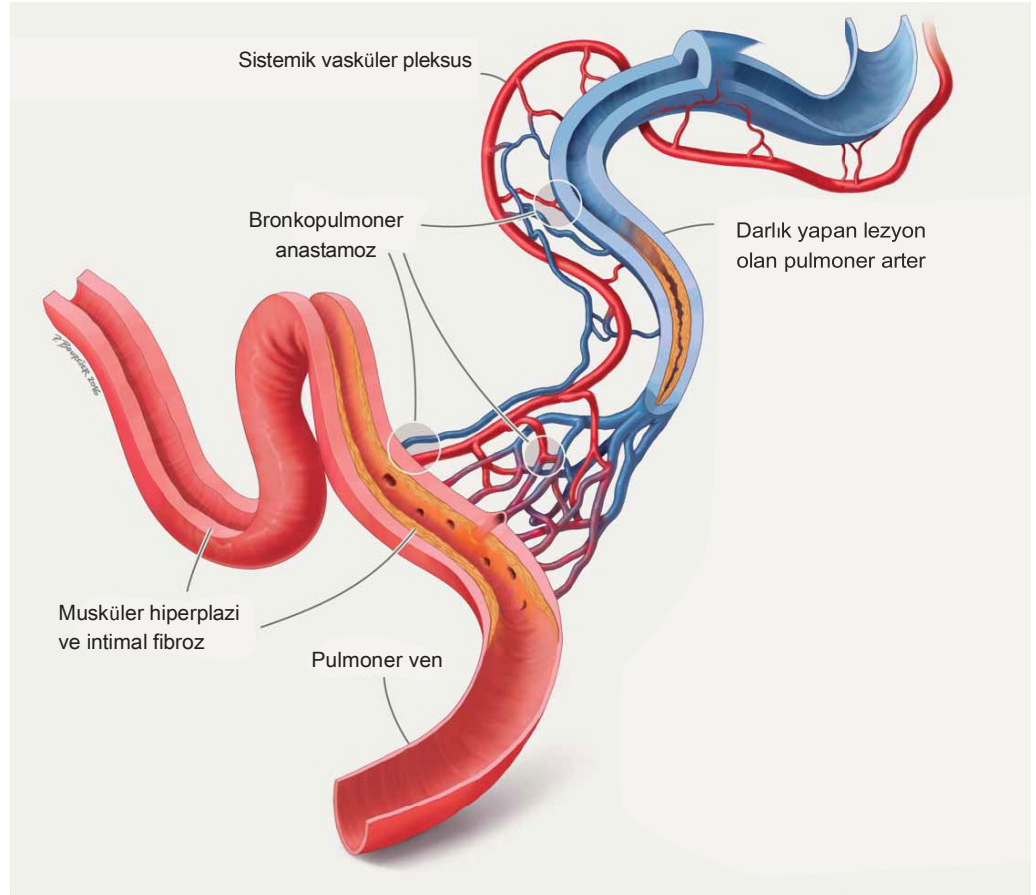
PH hastalarının önemli bir kısmı pulmoner venöz ve venüler yeniden şekillenme gösterir (şekil 2e) [4]; sklerodermalı PAH hastalarından akciğerlerde sıklıkla PVOH-benzeri patoloji görülür [5] ve KTEPH akciğerleri genellikle pulmoner venüller anormallikleri gösterir [2]. KTEPH bu bağlamda özel bir ilgi alanıdır. Her ne kadar birincil olay, yani, elastik ve musküler arterlerin kronik tromboembolik yolla tıkanması, pulmoner vasküler yapının pre-kapiller tarafında ortaya çıkmasına ve artmış PVD'ye katkıda bulunmasına rağmen, aynı zamanda pre-kapiler arteriyoller ve post-kapiller venülleri etkileyen mikrodamarların yeniden şekillenme de mevcuttur [2,6]. Önemli olarak, bronşiyal arter hipertrofisi, KTEPH'de pulmoner venöz yeniden şekillenme ile ilişkilidir ve bronkopulmoner anastomozlarla ilişkili sistemik akciğer damarlarının bu değişikliklere katkıda bulunabileceği kavramını desteklemektedir [2].

PVOH'da, pulmoner vasküler lezyonların, post-kapiller tarafta baskın olduğu düşünülmektedir, ancak arterler de rol oynar [7]. Septal venleri ve pre-septal venülleri etkileyen post-kapiller lezyonlar sıklıkla lümeni tamamen tıkeyabilen gevşek, fibröz intimal yeniden şekillenmeden oluşur. Septal venlerin ve pre-septal venüllerin duvarları düz kas hücre hiperplazisi gösterebilir ve PVOH akciğerlerindeki çapı <70 μ m olan anormal musküler arteriyollerden ayırt etmek zor olabilir [7]. Post-kapiller yeniden şekillenme sıklıkla, fokal olarak dağılılabilen alveolar septal kapiller tabakalarını ikiye ve üçe katlanmasıyla (pulmoner kapiller hemanjiomatozis) ile birlikte pulmoner kapiller anjiyektazi ve kapiller anjioproliferasyon ile ilişkilidir. Şekil 2b-d ve f'ye bakınız.

Hüresel anormallikler ve ortaya çıkan tedavi hedeflerinde son gelişmeler

Pulmoner vasküler endotel disfonksiyonu

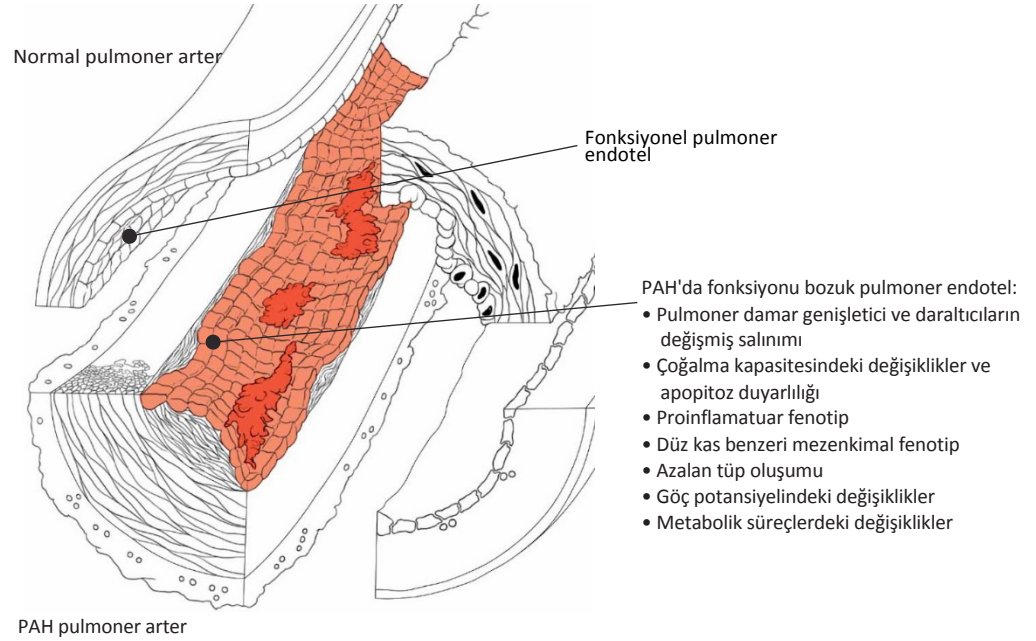
PAH'da, endotel bağımlı vazodilatasyonun vazokonstriksiyon lehine bozulmasını göstermek için pulmoner endotel disfonksiyonu terimi kullanılmıştır, fakat aynı zamanda antikoagulan özelliklerinin azaltılması, aktif metabolik değişiklikler, reaktif oksijen radikallerinin üretimi, adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunu (E- selektin, hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1)) ve farklı kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin lokal olarak adapte edilmeyen salınımını (şekil 4) ifade eder. Bu son değişiklikler, anjiyogenezde ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmede primer rol oynayan onarım mekanizmalarının bozulmasına neden olur [8]. Şimdi, PAH'lı hastalardan elde edilen kültürlenmiş endotel hücrelerinin, in vitro olarak, belki de farklı alt popülasyonları yansıtan, az çok belirgin bazı anormal fenotipik özellikler sağladığı iyi bilinmektedir. Bunlar arasında, in vitro vasküler tüp oluşumu kapasitesinde azalma, artmış aerobik glikoliz ve bazı endotel hücre belirteçlerinin kaybı ve birkaç mezenkimal hücre belirtecinin kazanılması tarif edilmiştir [9-11].



ŞEKİL 3 Pulmoner arter hipertansiyonunda (PAH) hipertrofik sistemik damar yapısının etkisi: açıklayıcı bir yaklaşım. Pulmoner arter (üst ortada, mavi), sistemik arter (kırmızı) ve venöz (mavi) damarları ve mikrodamarları içeren sistemik bir vasküler pleksus ile sarılmıştır. Sistemik pleksus, pulmoner arter, kapiller yatak ve pulmoner ven (sol alt, kırmızı) ile anastomozlar yapar: bu bronkopulmoner anastomozlar, medial kalınlaşma ve intimal fibroz (orta) ile temsil edilen tıkaçıcı bir PAH lezyonunu bypasslıyor gibi görünmektedir. Sonuç olarak, arteriyollere, kılcal damarlara ve pulmoner vene olan sistemik kan akımındaki artış, sonucunun yapısal değişikliklerine yol açar: pulmoner venede musküler hiperplazi ve fokal intimal fibrozis gözlenir. [4] 'den izin ile çoğaltılmıştır ve değiştirilmiştir.

PAH'da, pulmoner entotelyal hücrelerin, E-selektin, ICAM1 ve VCAM1 yüzey ekspresyonunun artması, çeşitli anahtar sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı salıverilmesiyle birlikte yüzey ekspresyonunda bir artış ile karakterize olan pro-inflamatuar bir fenotipik türü bildirilmiştir [12]. Bazı özellikler, aynı hastaların derisinden elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) üretilen endotel hücrelerinde üretilebilir [13, 14]. Yüksek glukoz, insülin direnci, bozulmuş kan akımı ve oksidatif stres gibi çeşitli uyarılar endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bununla birlikte, PAH'daki pulmoner endotelin disfonksiyonundan sorumlu neden ve altta yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, PH / PAH ile ilişkili pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi başlatan ve sürdüren iki endotel yapısı ve fonksiyon düzenleyicisi, yani akışkanın indüklediği yüksek kayma gerilmesinin yanı sıra düşük oksijen gerilimi (kronik hipoksi) üzerine odaklanmıştır. Normal olarak, vasküler endotel hücreleri, yüksek kayma gerilmesine parke taşı görünümünü kaybederek ve akış yönünde uzayarak cevap verir. Bu morfolojik değişikliklerin uyarlanamaması vasküler yeniden şekillenme eğiliminin artmasıyla ilişkilidir. İlginç bir şekilde, Sugan hipoksik sıçan modelinde pulmoner arter bantlanması ile basıncın düşürülmesinin, oklüzif vasküler yeniden şekillenmeyi önlediği ve hatta tersine çevirdiği bildirilmiştir [15]. Bu gözlem, PAH hastalarından izole edilen proksimal pulmoner arter endotel hücreleri olmayan mikrovasküler pulmoner endotel hücrelerinin, in vitro olarak yüksek kayma gerilmesine gecikmiş yapısal uyum gösterdiğini ortaya koyan daha yeni çalışmalardan elde edilen bulgularla tutarlıdır [16]. Kronik hipoksi ayrıca deneysel ve insan PH'sındaki pulmoner damar ağının yapısal olarak yeniden şekillenmesine yol açar. Son çalışmalar, PAH'lı hastalarda pleksiform lezyonlardan gelen pulmoner vasküler endotel hücrelerinin, hipoksik-indüklenebilir faktör HIF1 ve HIF2 hipoksi sensörlerinin bozulmasını kolaylaştıran bir enzim olan proli-4 hidroksilaz 2 (PHD2) ekspresyonunun azalttığını göstererek bu görüşü desteklemiştir. Ayrıca, PHD2 (EGLN1) geninin endotel hücre-hedefli bozulması, obliteratif pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve insan PAH'ında bulunan kompleks lezyonlar gelişmesine neden olmuştur [17].



ŞEKİL 4 Pulmoner arter hipertansiyonunda (PAH) fonksiyonu bozuk pulmoner vasküler endotelin fenotipik yapısı.

Amfetamin ve hipoksi kombinasyonu, apoptoza karşı endotelial eğilimi artırabilir ve glikolitik duruma geçerken HIF1 α 'nın normal metabolik fonksiyonuna müdahale ederek DNA hasarına neden olabilir [18]. Dasatinib, PAH'ı indükleyebilir ve ayrıca pulmoner endotel fonksiyonunun modülatörü olarak ortaya çıkmıştır: yüksek dozlarda dasatinib, artan reaktif oksijen türlerinin üretimi yoluyla pulmoner endotelial hücre fonksiyon bozukluğuna neden olur, böylece kemirgenlerde plevral efüzyon ve PH duyarlılığı artar [19-21]. Yüksek aşındırıcı baskı ve kronik hipoksiye endotel adaptasyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, PH/PAH patogenezi konusundaki anlayışımızı büyük ölçüde artıracak ve yeni tedavi stratejilerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Ayrıca, hem yerleşik vasküler hücreler (PA-SMC'ler, miyofibroblastlar, perisitler) hem de dolaşımdaki hücrelerin (bağışıklık hücreleri) değişmiş pulmoner endotelial iletimiyle ilgili ek görüşler, PH/PAH patogenezinin daha iyi anlaşılması için de ön koşuldur.

Endotel ayrıca bu süreci koordine etmekten sorumlu farklı hücre tipleri arasında değiştirilen sinyalizasyona bağlı olan fonksiyonel bir vasküler ağın gelişimi için de kritiktir. Deneysel ve insan PH/PAH'sında, anjiyogenez, çeşitli pre-anjiyojenik faktör aşırı miktarda ve/veya aşırı üretilse ve hatta PA-SMC'lerde Notch3'ün aşırı ekspresyonu bildirilmiş olsa da, pulmoner vasküler sıklığın azalması ("ölü ağaç" görünümü) paternine yol açan pre-kapiller damarların kaybı ve aşamalı olarak tıkanması ile bozulmaktadır. Bu nedenle, hücre-hücre ve hücre-matriks arayüzlerinde endotel mikro-ortamının, PH/PAH'da akciğer endotel bütünlüğünü ve rejeneratif anjiyojenik kapasitesini nasıl bozduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, dolaşımdaki hücrelerin ve yerleşik vasküler öncülerin katkısı hakkında daha iyi bilgiler sağlanmalıdır [22-28]. Gerçekten de perisitler, sadece damar olgunlaşması ve stabilizasyonu için değil, aynı zamanda endotel filiz oluşumunun ve yeni bir fonksiyonel vasküler yapının üretimi için gerekli olan endotel çoğalmasının önlenmesi için de önemlidir. Deneysel ve insan PH/PAH'da, distal pulmoner arterlerdeki toplam pulmoner perisitlerin sayısı, hastalığın ilerlemesi sırasında büyük ölçüde artmaktadır [26] ve perisit işlevindeki kusurlar da gösterilmiştir [28]. PAH hastalarından izole edilmiş perisitler, Wnt / düzlemsel hücre polarite yolu için önemli olan genleri düşük seviyelerde sergilerler ve Matrigel tüp formasyon deneylerinde değerlendirildiği gibi tüp formasyonu sırasında endotelial hücrelerle birleşmezler [28].

Anormal BMPR2 sinyalizasyonunun, endotel bariyer fonksiyonunu, bozulmuş DNA onarımı ile ilişkili DNA lezyonunun kalıcılığını [29], metabolizmayı, mitokondriyal fizyon ve füzyonu [30, 31] ve ayrıca inflamasyonu ve düzelmesini olumsuz etkileyebileceği açıkça ortaya konmuştur [32-34]. Bu nedenle, BMPR2 sinyalizasyon sistemi ile pulmoner vasküler yeniden şekillenme süreci arasındaki etkileşimi daha iyi anlamak için daha çok çaba sarf edilmelidir.

PA-SMC'lerin ve adventisyel fibroblastların birikmesi

PAH'da, pulmoner arter mikro-ortamının ve çeşitli içsel anormalliklerin ve düzensiz sinyalizasyonun varlığının, yerleşik PA-SMC'lerin ve adventisyel fibroblastların ilerleyici birikimini kısmen açıkladığı bilinmektedir. Son yıllarda, klinik öncesi ve erken dönem klinik çalışmalar PAH patofizyolojisinde yeni ortaya çıkan hedefler bulmuştur. Endotel hücrelerinde olduğu gibi, DNA hasarı yanıt yolları, PAH'da PA-SMC ve fibroblastların hayatta kalmasında kritik bir şekilde yer alır. Hem insan hem de deneysel PH/PAH'da, BMPR2 azalmasını takiben BRCA1 (meme kanseri 1) proteinindeki azalma, DNA hasarındaki artışa cevap olarak poli (ADP riboz) polimeraz 1'in (PARP1) artmasıyla ilişkilidir [35]. PARP1'in PAH PA-SMC'lerde yükselmesi, DNA hasarı sonuçlarını azaltır, mitokondriyal fonksiyonların hayatta kalma moduna uyum sağlaması ile çevresel streslerle başa çıkmasını sağlar [36, 37]. Deneysel PH modellerinde PARP1'in inhibisyonu, mevcut tedavi kombinasyonlarından daha fazla etkinlik göstermiştir ve bu nedenle ABD Gıda ve İlaç İdaresi onaylı PARP1 inhibitörü olaparib, PAH'da (ClinicalTrials. Gov tanımlayıcı NCT03251872) klinik olarak araştırılmaktadır. Bir başka ilerleme ise, PH'li damar yapısındaki hem fibroblastlarda hem de endotel hücrelerinde RNA ekleme faktörü polipirimidin kanal bağlama proteini 1 (PTBP1) düzeyini yükseltmek için miRNA-124'ün baskılanmasıdır [38, 39]. PTBP1'in, heterojen nükleer ribonükleoprotein ailesi ekleme faktörleri ailesinin diğer üyeleri ile birlikte, piruvat kinaz kası (PKM) izoformlarının kesilmesini düzenlediği gösterilmiştir. PTBP1'deki artışlar, dimerik (aktive olmamış halde) durumlarında aerobik ortamlarda bile glikoliz, çoğalma ve apoptoz direncini artıran PKM2 izoformu birikiminin artmasına neden olur. Farmakolojik inhibitörler kullanılarak normal bir PKM2/PKM1 oranının düzeltilmesi, in vitro ve in vivo olarak fibroblast ve endotel hücre proliferasyonunu baskılamıştır. Ek olarak, tümör nekroz faktörü- α 'nın (TNF- α), BMPR2 ekspresyonunu inhibe ettiği ve PA-SMC'lerde "disintegrin ve metaloproteazlar" ADAM10 ve ADAM17 aracılığıyla post-translasyonel bölünmeyi destekleyerek alternatif activin reseptörleri aracılığıyla BMP-aracılı proliferasyonunu desteklediği bulunmuştur [40]. Ayrıca, PA-SMC'lerin yüksek glukoz maruz bırakılması, BMP sinyalizasyonunu azaltan bir E3 ubiquitin-protein ligazı olan SMURF1'in ekspresyonunu artırır ve glukoz alımının bloke edilmesi ile normalize olan mutasyon-negatif PAH türevi PA-SMC'lerdeki sinyalizasyon modellerini taklit eden fosfo-Smad 1/ 5 / 8'i azaltır [41]. Benzer şekilde PA-SMC'lerde ve pulmoner endotel hücrelerinde Smad3 tükenmesinin, miyokard ile ilgili transkripsiyon faktörünün inhibisyonu ile zayıflayan, artmış çoğalmaya ve migrasyona katkıda bulunduğu bulunmuştur [42].

Bu bağlamda, diğer umut eden hedefler de yakın zamanda tanımlanmıştır ve lökotrien B4 (LTB4), interlökin-6 (IL-6) ve leptin reseptörleri ve ayrıca transkripsiyonel koruyucusu C-terminal bağlayıcı protein 1 (CtBP1), büyüme faktörü- β , peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör- γ (PPAR- γ), rapamisin kompleksi memeli hedefi 1 (mTORC1) ve Forkhead box O1 (FoxO1) yollarını içerir [43-47]. PAH'da, hücre dışı matrisin dinamik ve sınırsız bir şekilde yeniden şekillenmesi, sadece hücre hareketliliğini, çoğalmasını, apoptozu ve yerleşik vasküler hücrelerin farklılaşmasını ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasını desteklemekle kalmayan, aynı zamanda damar sertliği üzerinde önemli ölçüde etkiye de sahip olduğu, uyumlu bir ortam oluşturduğu da tespit edilmiştir. [48-51]. Yakın konumlarından dolayı ve pulmoner arter hücreleri ile perivasküler monositler ve makrofajlar arasında karmaşık bir ilişkinin varlığını gösteren bazı kanıtlar bulunduğundan dolayı [52, 53], bu karmaşık ilişkilerin daha eksiksiz bir şekilde anlaşılması gerekmektedir.

Doğuştan gelen ve adaptif immün sistemin düzensizliği

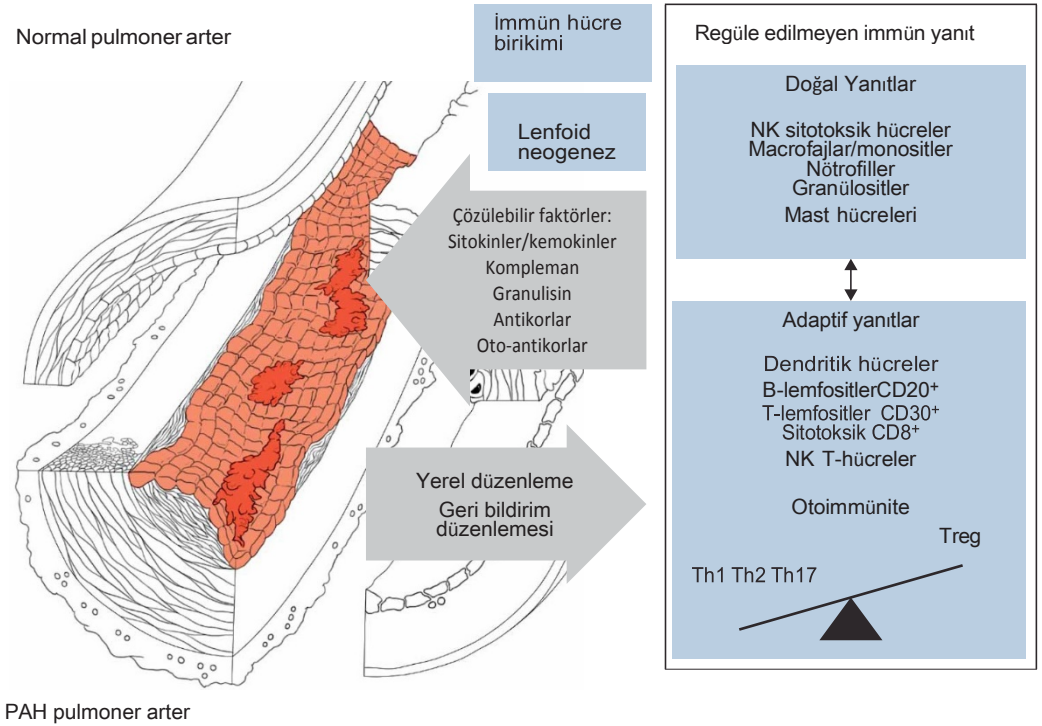
Deneysel PH'da, çeşitli inflamatuvar hücrelerin perivasküler inflamatuvar birikimleri, genellikle, inflamatuvar ve immün sistemlerin kötü adaptasyonunun var olduğu ve yeniden şekillenmeye katkıda bulunduğu fikrini destekleyen yapısal pulmoner vasküler yeniden şekillenme önce gelir. Bu görüşe uygun olarak, PAH'lı hastaların akciğerlerinde küçük lenfoid topluluklarından, büyük lenfosit birikimine kadar yüksek oranda organize lenfoid foliküllerine benzeyen yapılar gözlemlenebilir. Benzer şekilde, dolaşımdaki inflamatuvar mediatör seviyelerinin PAH'da daha kötü bir klinik sonuç ile ilişkili olduğu ve dolaşımdaki hücre alt kümelerinin değişimlerinin gözlenebileceği tespit edilmiştir [54-56]. Sonuç olarak, inflamatuvar süreçleri doğrudan modüle eden tedaviler, PAH'ta son zamanlarda yapılan klinik araştırmaların odağı haline gelmiştir.

Steroid veya aspirin tedavisinin iPAH ve HPAH'da etkili olmaması ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olan prostasiklinin [57], pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi geri çevirmediği gerçeği, immün hücrelerin ve önemli stokin/kemokinlerin oynadığı roller hakkında ek görüşler yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesi için ön koşuldur. Son araştırmalar, pulmoner vasküler hücrelerin, PAH'da pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye katkıda bulunan önemli yerel sinyalizasyon kaynakları olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Gerçekten de, PAH'lı hastalardan gelen PA-SMC'ler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar, çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin ve ICAM1 gibi anahtar inflamatuvar hücre adhezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ile karakterize belirgin bir pro-enflamatuvar karakter sergiler. IL-1, IL-6, LTB4'ün, makrofaj göçü inhibe edici faktör, leptin ve TNF- α 'nın aşırı lokal salgılanması ve FoxO1'in inaktivasyonu, PAH'da pulmoner vaskülatürde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere aracılık etmede bütünüleyici bir rol oynar [12, 40, 43-46, 58].

İmmün yanıtın hatalı uyumunu destekleyecek şekilde PAH hastalarından alınan dokularda, bozulmuş T-regülatör hücre işlevi, T-yardımcı 17 hüresinin immün polarizasyonu [59] ve pulmoner vasküler lezyonlarda dendritik hücrelerin birikmesi gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak, PAH hastalarında, ilişkili bir otoimmün durumun kanıtı olmadan yaygın şekilde dolaşımda otoantikörler saptanır. Ayrıca, PH / PAH akciğerlerinde lenfoid neogenez rapor edilmiştir. Daha da ilerlersek, PAH'da immünite ve tolerans arasındaki dengede değişime yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, PAH yönetimine immüнопatolojik yaklaşımların tanımlanmasına izin verebilir.

PAH'da doğal ve adaptif immün sistemin düzensizliğine ilave katkıda bulunan faktörler arasında: aşındırıcı baskı, kronik hipoksi maruziyeti, BMPR2 sinyallerinde düzensizlik, pulmoner dolaşımın yaşlanması, metabolik düzensizlikler, disfonksiyonel veya yıpranmış mitokondri, dolaşımdaki otoantikörler ve immün kompleksleri vardır. Aslında, çevresel veya genotoksik stresler, vasküler, inflammatuar ve immün hücrelerin aktivasyonu yoluyla pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi destekler. Son zamanlarda, antiviral protein SAMHD1 (SAM alanı ve HD alanı içeren protein 1) içeren perivasküler immün komplekslerinin, PAH perivasküler makrofajları ve dolaşımdaki monositlerinde gözlenen insan endojen retrovirüsü K dizilerinde ve protein ürünlerinde açıklanamayan bir yükselmeye karşı doğal bir immün yanıt olduğu bulunmuştur [60]. Bu anormallikler, başkalarına ek olarak, düzensiz bir immün ve inflammatuar yanıtı devam ettirebilir (şekil 5). Adapte edilmemiş bağışıklık ve inflamasyonun, PH / PAH'da pulmoner endotel disfonksiyonu ve vasküler yeniden şekillenmede aktif bir rol oynadığı ve ayrıca kardiyak fonksiyon üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, PAH'ı tedavi etmek için hangi anti-inflamatuar stratejilerin en uygun olacağını belirlemek için mevcut detaylar ve karmaşıklıklar üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

PAH patogeneğinde otoimmünite ve inflamasyonun belirgin rollerinin olması, spesifik inflammatuar yolları hedef alabilecek daha yeni biyolojik ajanların gelecekteki klinik çalışmaların yolunu açmaktadır. Birkaç klinik çalışma şu anda PAH'taki farklı anti-inflamatuar ajanların etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktadır; bunlar: rituksimab, sistemik skleroz ile ilişkili PAH hastalarında kimerik bir anti-insan CD20 (ClinicalTrials.gov numarası NCT01086540); PAH hastalarında insanlaştırılmış bir anti-IL-6 reseptör antikorunu (ClinicalTrials.gov numarası NCT02676947) tosilizumab; BMPR2 ekspresyonunu yukarı yönlü düzenlediği gösterilen bir kalsinörin inhibitörü ve FKBP12'nin bağlayıcı ortağı (12-kDa FK506-bağlayıcı protein) olan FK506; ve recombinant protein olarak üretilen elastaz inhibitörü.



ŞEKİL 5 Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) ve pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile ilişkili immün bozukluğun şematik gösterimi. NK: doğal öldürücü; Th: T yardımcı; Treg: T düzenleyici.

Moleküler mekanizmalardaki son gelişmeler ve ortaya çıkan tedavi hedefleri

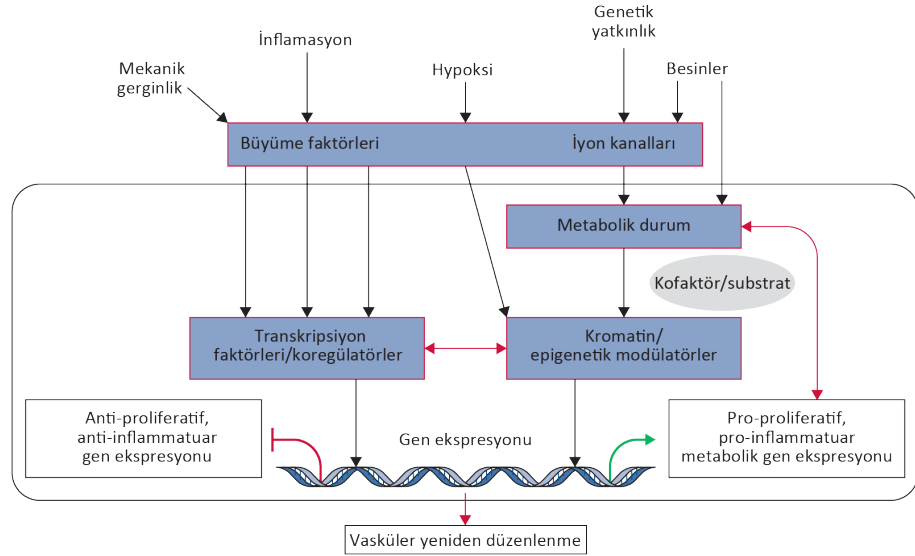
Hala mekanizmaların anlaşılabilmesi açısından katedilmesi gereken uzun bir yol olmasına karşın onlarca yıllık kapsamlı çalışmalar PAH patobiyolojisini, pulmoner vasküler yatağın geri dönüşümsüz yeniden şekillenmesine neden olabilecek veya hızlandırabilecek olan genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle (virüsler, ilaçlar, toksinler, hipoksi ve inflamasyon) ilişkilendirmiştir. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin, daha sonra, çoğalma, farklılaşma/ayırışma ve inflamasyon dahil olmak üzere vasküler hücre fenotipinde anormalliklere yol açan karmaşık bir sinyalizasyon yayılma yolunu aktive eden büyüme faktörlerinin, iyon kanallarının, hormonların ve sitokinlerin düzenlenmesinde bozukluğa yol açtığını öne sürüyoruz. Bu, pulmoner vasküler ağdaki transkripsiyonel düzensizliğin, pulmoner vasküler transkriptomu şekillendiren erken bir olay olabileceğini ve sonuçta anormal hücresel işlemlere ve kötü vasküler yeniden şekillenmeye yol açan gen ürünlerinin hem tükenmesine hem de ektojik aktivasyonuna neden olduğunu öne sürer [61]. Hücrelerin, transkripsiyonel düzensizliğe yol açan çevresel tetikleyicileri nasıl algıladığı ve buna nasıl yanıt verdiği, pulmoner vasküler araştırmaların ana sorusu olmaya devam etmektedir. Son çalışmalar, aşağıdakileri içeren yeni görüşler sunmaktadır: reseptör olmayan kinazların rolü; iyon kanallarının pulmoner arter tonusunu ve vasküler yeniden şekillenme işlemlerini kontrol etme potansiyeli; gen ekspresyon düzenleyicilerinin aktivitesindeki bozulma (yani transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyonel eş-düzenleyiciler); kromatin yeniden biçimlendirme proteinlerinin, kodlama yapmayan ve mikroRNA'ların anormal aktivasyonu ile sonuçlanan epigenetik işlemler; ve transkripsiyon, transkripsiyon sonrası süreçleri ve sinyalizasyon yollarını etkileyen ciddi metabolik bozulmalar (Şekil 6).

Reseptör ve reseptör olmayan kinaz sinyallerinin bozulmuş regülasyonu

PH / PAH'da, farklı büyüme faktörlerinin ve ilgili reseptör tirozin kinazlarının (örneğin fibroblast büyüme faktörü 2, vasküler endotel büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve sinir büyüme faktörü) değişmiş ekspresyonu ve fonksiyonu, inflamatuvar medyatörlerle birlikte (örneğin sitokinler, kemokinler, dolaşımdaki otoantikolar ve immün kompleksler), yerleşik pulmoner vasküler hücrelerin fenotipik değişimlerine katkıda bulunur ve bunların distal pulmoner arterlerin duvarında birikimide mevcuttur.

Ortaya çıkan iyon kanalı hedefleri

PAH'a neden olarak TWIK ile ilişkili aside duyarlı potasyum kanalı 1'i (TASK1) kodlayan KCNK3 (potasyum kanal alt ailesi K üyesi 3) genindeki heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonlarının tanımlanması, kanalopati kavramına ilgiyi arttırmıştır [62].



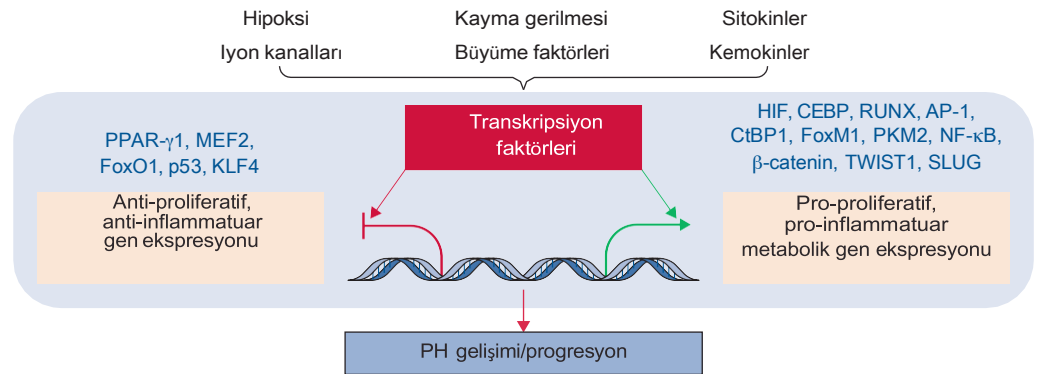
ŞEKİL 6 Pulmoner hipertansiyonda transkripsiyon faktörleri, epigenetikler ve metabolizma arasındaki etkileşim. Büyüme faktörleri, iyon kanalları, hormonlar ve sitokinler, klasik sinyal yollarını aktive eder ve kromatin değiştirici enzimleri lokal kromatine çekecek olan transkripsiyonel faktörleri baskılar. Öte yandan, besin seviyeleri ve hücre metabolizması, hem histonları hem de DNA'yı değiştirmek için bu metabolitleri kullanan kromatin değiştirici enzimlerin substratları olan metabolitlerin seviyelerini etkileyecektir. Bu girdilerdeki çeşitlilik epigenom yeniden şekillenmesini ve transkripsiyonu ve ardından vasküler yeniden şekillenmeyi belirleyecektir.

Voltaj-kapılı potasyum kanallarına ek olarak, PAH patogeneğinde farklı tipte geçici reseptör potansiyel kanallar, kalsiyum sensör proteinleri ve kalsiyum ile aktive edilmiş klorür kanalları da gösterilmiştir [63-67]. Potasyum kanallarının düzensizliği, PAH'da pulmoner vasküler fonksiyonun akut ve uzun süreli düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayabilir [68, 69]. Bu kavram, potasyum kanal fonksiyonunun düzeltilmesinin deneysel PH'yi önleyebildiği veya tersine çevirebildiği gerçeğiyle tutarlıdır. Örneğin, KCNK3'ün in vivo farmakolojik aktivasyonu, monokrotalinin indüklediği PH'da yararlı etkilere sahiptir [69]. İlginç bir şekilde endotelin, serotonin (5-HT), oksidatif stres, BMPR2, dokosaheksaenoik asit ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri, potasyum kanalı aktivitelerinin bilinen modülatörleridir [70]. Ayrıca, voltaj kapılı potasyum kanallarının inhibisyonu, bazı ilaç kaynaklı PH'larda yer alan potansiyel bir mekanizmayı temsil edebilir [19, 71]. Mevcut zorluk, PAH işlevsiz pulmoner vasküler yapıdaki bu iyon kanallarının ekspresyonunu ve/veya aktivitesini eski haline getirmek için küçük moleküllerin veya spesifik stratejilerin tanımlanmasıdır.

Anahtar transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyonel eş-regülatörler

Çok sayıda transkripsiyon faktörü ve transkripsiyonel koaktivatör (tek başına DNA'ya bağlanma aktivitesine sahip olmayan, ancak transkripsiyon faktörünün gen ekspresyonunu aktive etme yeteneğini arttırmak veya baskılamak için bir transkripsiyon faktörüne bağlanabilen bir çeşit protein olarak tanımlanır) PH ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunda yer almıştır. Transkripsiyon faktörlerinden bazıları PPAR- γ , miyosit arttırıcı faktör 2 (MEF2), FoxO, p53, KLF4, HIF'ler, CCAAT arttırıcı bağlayıcı proteinler (CEBP'ler), Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2), aktivatör protein 1 (AP-1), CtBP1, FoxM1, PKM2, NF- κ B, β -katenin, Twist familyası temel sarmal-döngü-sarmal transkripsiyon faktörü 1 (TWIST1) ve SLUG'dır (şekil 7) [45, 51, 72-77]. FoxO1 izoformunun inaktivasyonu, PA-SMC'lerin proliferatif ve apoptoz dirençli fenotipinde rol oynar ve farklı büyüme faktörleri ve inflammatuar mediyatörlerin bilinen bir baskılayıcı mediyatörüdür [45]. Ayrıca, ilgili transkripsiyon faktörü FoxM1, PH'de PA-SMC birikimini teşvik eder [77], bu da FoxO-FoxM1 eksenini hedeflemenin PH tedavisi için uygun bir strateji olabileceğini ortaya koymaktadır. Transkripsiyon faktörü koaktivatörleri de yakın zamanda PH patofizyolojisine dahil edilmiştir. Bunlara PKM2 ve CtBP1 [39, 72] dahildir. Önemli olarak, 2-deoksiglukoz gibi metabolik inhibitörlerle metabolik aktivitenin normalleştirilmesi veya doğrudan CtBP1 ekspresyonunun azaltılması PH fibroblast çoğalmasını ve apoptoz direncini azaltır [72].

PAH'da, Notch3, sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3'ün aktivatörü (STAT3) ve HIPPO merkezi bileşen büyük tümör bastırıcı 1 (LAST1) [78] gibi diğer transkripsiyon faktörlerindeki ve çeşitli büyüme faktörlerindeki anormalliklerde pulmoner vasküler hücrelerde fenotipik değişiklikler meydana gelir. Örneğin, pulmoner endotelial hücrelerde PPAR- γ kaybı, β -katenin ile eksik bir kompleksin ortaya çıkmasına neden olur ve bu durum, azalmış apelin ile sonuçlanır, bu da pulmoner endotelial hücrede sağkalımda bozulmaya ve anjiyogeneze neden olur [79]. Benzer şekilde, Yes-ilişkili protein (YAP)/transkripsiyonel koaktivatör ile birlikte PDZ bağlayıcı motifi (TAZ), PAH'da hücre büyümesi ve göçünün temel düzenleyicileri olarak ortaya çıkmakta ve mekanik uyarıyı düzensiz vasküler metabolizmaya bağlamaktadır [80]. Kronik hipoksiye tepkilerinde farklı olan iki sıçan suşu F344 ve WKY'nin karşılaştırılması, hipoksi ile indüklenen pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin başka bir ana düzenleyicisi olarak çinko taşıyıcı ZIP12'yi kodlayan Slc39a12 genini ortaya çıkarmıştır [81]. Her ne kadar bu farklı stratejilerin genel risk-fayda oranının daha iyi anlaşılmasının değerlendirilmesi gerekse de, bu veriler PH / PAH'daki belirli transkripsiyon faktörlerini ve / veya transkripsiyon faktörü koaktivatörlerini hedeflemeye yönelik potansiyel tedavi ilgisini ortaya koymaktadır.



ŞEKİL 7 Pulmoner hipertansiyonun (PH) patogeneğinde transkripsiyon faktörlerinin ve transkripsiyonel eş-düzenleyicilerin rolü. Tanımlar için ana metne bakınız. Hipoksi, kayma gerilmesi, oksidatif stres, mitojenler ve inflamasyon (sitokinler ve kemokinler) gibi çoklu patolojik uyaranlar, PH'da stimulusa özel transkripsiyonel yanıtlarını belirleyen, transkripsiyon faktörlerinin ve transkripsiyonel eş-düzenleyicilerin yapısını ve aktivasyonunu modüle eden baskılayıcı sinyalizasyon kaskadlarını tetikler.

Epigenetik disregülasyon için ortaya çıkan roller

Superoksit dismutaz 2 ve granülisin genlerinin, histon H1 seviyelerinin, histon deasetilazlarının (HDAC'ler) ve bromodomain içeren protein 4'ün anormal ekspresyon seviyeleri ve bozuk regüle edilen mikroRNA'nın ve uzun kodlayıcı olmayan RNA ağlarının birlikte DNA metilasyonunu değiştirmeleri, PAH patogenezinde çok sayıda epigenetik tutulum seviyesinin göstergesidir. Son zamanlarda, PAH'da HDAC inhibisyonuna klinik ilgi, sitozolik HDAC6'nın hem pulmoner arter yeniden şekillenmesinde hem de sağ ventrikül yetersizliği ile ilişkili olduğu keşfi ile yeniden ortaya çıkmıştır. HDAC6'ya özgü bir inhibitör kullanarak inhibisyonu test edilebilir [82]. Bu nedenle, hastalıklı hücrelerde [61] değiştirilmiş gen ekspresyonunda yer alan mekanizmaların tam olarak anlaşılması, yeni tedavi stratejilerin tasarımı için hayati öneme sahiptir. Bir mitokondriyal deasetilaz olan sirtuin 3 (SIRT3) bulunmayan farelerde, spontan PH gelişir. İlginç bir şekilde, bu fareler, mitokondriyal fonksiyonu baskılayan, birçok mitokondriyal enzim ve komplekslerin asetilasyonunu ve inhibisyonunu arttırmıştır. Ayrıca, fonksiyon kaybı SIRT3 polimorfizmi PAH ile ilişkilidir [83]. Bu çalışmalar, 2-hidroksiglutarat, α -ketoglutarat, sitrat veya asetil-CoA gibi mitokondriyal ürünlerin, transkripsiyon faktörlerini ve epigenetik mekanizmaları düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu metabolizma-epigenetik eksen, pulmoner vasküler ağ ve sağ ventrikülden değişen bir ortama adaptasyonu kolaylaştırır ve potansiyel yeni bir tedavi hedefi sağlar. Özetle, PH / PAH'da moleküler, metabolik, genetik ve epigenetik bağlantılar arasındaki etkileşimin bütünleştirici bir anlayışı tam olmaktan uzaktır, ancak kavramsal temalar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Metabolik yeniden şekillenme ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu

PH / PAH gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan pulmoner vasküler hücrelerde aşırı sinyalizasyon, metabolik düzensizliğin nedeni veya sonucu olabilir. PH / PAH tedavisi için çeşitli metabolik ve sinyalizasyon yolları ilginç hedefler olabilir ve şu anda araştırılanlar, HIF1'in modülasyonu ve fosfoinositid 3-kinaz / protein kinaz B / rapamisin yolunun memeli hedefi, mitokondriyal fosfat ve tensin homologu (PTEN) indüklenmiş kinaz 1 (PINK1), HIPPO ve p53 sinyalizasyon yolları ve mitokondriyal piruvat dehidrojenazın bir inhibitörü olan piruvat dehidrojenaz kinazının (PDK) inhibisyonu (PDH, glikoz oksidasyonunun kapı koruyucu enzimi). PAH hastalarında dikloroasetat kullanımıyla oksidatif metabolizmanın yeniden yapılandırılması belirli hasta alt grubunda etkili olabilir [84]. Klinik cevap eksikliği, PDK'dan bağımsız olarak azalmış PDH fonksiyonunu ve dikloroasetata daha yüksek direnci öngören SIRT3 ve UCP2'nin (ayrılmaz protein 2) fonksiyonel varyantlarının varlığı ile ilişkili bulunmuştur [84]. Son zamanlarda, mitokondriyal ısı şoku proteini 90 birikiminin, PAH hastalarından kültürlenmiş PA-SMC'lerde artmış aerobik glikolize ve mitokondriyal stres yanıtına katkıda bulunduğu bulunmuştur [85]. Farklı inflamasyon süreçleri, yüksek kayma gerilimi, kronik hipoksi ve bazı hormonların bu metabolik düzensizliklere katkısını daha iyi anlamak ve ek ve yeni mekanik hedefleri tanımlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekse bile, metabolizmaya dayalı tedavilerin kullanımı PH / PAH için umut verici olabilir.

Mevcut ve gelecekteki bakış açıları

PH'a katkıda bulunan spesifik süreçleri taklit eden hayvan modeli sistemleri, yeni tedavi hedeflerini keşfetmek ve erken ve geç fazlarda hastalık patogenezinin katkılarını incelemek için değerli olabilir. Bununla birlikte, deneysel olarak uyarılan pulmoner vasküler lezyonların, insan hastalığının tam spektrumunu tekrar özetlemediği ve bu farklı modellerde PH'yı teşvik etmek için kullanılan uyaranlara cevaplarda, türler, yaş, cinsiyet ve çevresel farklılıkları olduğu da açıktır. Ek olarak, hayvanlarda immün sistemin anatomik ve fonksiyonel gelişiminde insanlara göre farklılıklar vardır. İnsan doku numunelerinin veya iPSC'lerin PAH hastalarından endotel hücreleri veya SMC'leri üretmek için kullanımı, PAH tedavisini kliniğe taşımanın bir yolunu sağlamada hayvan çalışmalarını tamamlamalıdır. PH modelini açıkça sınırlamakla birlikte, tahmini fayda ve anlamsal verimliliğini iyileştirmesi gereken birkaç önlem vardır: 1) araştırma problemini mümkün olduğu kadar kesin bir şekilde tanımlamak; 2) mevcut her PH modelinin güçlü ve zayıf yönlerini tanımlamak; ve 3) en iyi nasıl kullanılabilirliklerini tanımlamak. Hayvanların randomize edilmesinde, her iki cinsiyette de dikkate alınmasında ve hemodinamik ve yapısal son noktalarla ilgili körlüme gözlemlerde iyileştirmeler yapılabilir [86-88].

Yeni yollar, kritik transkripsiyon faktörleri, mikroRNA'lar, biyobelirteçler ve PAH'ın metabolik mediyatörleri ve daha iyi hedefli tedaviler geliştirmeye yardımcı olabilecek kesişme noktaları bulmak için büyük veri setlerinin sorgulanmasıyla önemli gelişmeler mümkündür. Yerleşik veri setlerine sahip biyoinformatik yaklaşımlar, yeni veya yeniden yapılandırılmış tedaviler bulmak ve bunları iletmek için kullanılabilir bir PAH düşündürücü ve uzaklaştırıcı ip uçları oluşturabilir. Aşındırıcı baskı seviyelerinin dikkate alınmasına ek olarak, hücre matrisinin doğası ve hücre etkileşimlerinin doğası da dahil edilmelidir. Bu nedenle, damar duvarının her üç katmanını kullanan ve bu hücreler tarafından üretilen hücre dışı matrisi taklit eden mühendislik sistemleri en bilgilendirici sistemler olacaktır. Üç boyutlu baskı gibi yeni fırsatlar şimdi oldukça geniş damar ağları oluşturabilir.

Heyecan verici klinik öncesi keşiflerin klinik testlere dönüştürülmesi, PAH gibi nadir bir hastalık için özel zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Birincisi, sınırlı sayıda hastadan dolayı, laboratuvarından alınan yeni yaklaşımlar, standart bakım tedavisi üzerine yardımcı olarak kullanılmalıdır. Araştırmacılar için ek bir zorluk, tüm PH/PAH türlerini güvenli bir şekilde hedeflemek için ortak yollar veya patofizyolojik süreçler bulmaktır. Bu araştırma hattında, kamuya açık “PAH-omics” veri veritabanlarından (en yaygın olarak transkriptomlar) ve havuzlanmış PAH kayıtlarından elde edilen verilerin analizi, yeni tedavileri ortaya çıkaran ortak gen modüllerini keşfetmeye yönelik umut verici yaklaşımları temsil edebilir. Bir başka çekici yaklaşım, ortak yollardan, hastaları “cevap veren” ve “cevap vermeyen” fenotipik gruplara geçirmek olabilir. Burada, zorluk, yardımcı tedaviye özellikle uygun olan, başlangıçta zaten küçük olan bir grup içindeki hasta gruplarını keşfetmektir.

Çıkar çatışması: M. Humbert, Actelion ve Merck'ten kişisel ücretler ve gönderilen eserin dışında Bayer ve GSK'dan kişisel ücretler almıştır. C. Guignabert'in açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. S. Bonnet'in açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. P. Dorfmüller, gönderilen çalışmaların dışında MSD, Bayer, Actelion ve Roche'tan kişisel ücretler almıştır. J.R. Klinger, gönderilen çalışma dışında United Therapeutics'ten hücre dışı veziküller ile ilgili bir hayvan çalışması için bağış almıştır. M.R. Nicolls'in açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. AJ Olschewski'nin açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. S.S. Pullamsetti'nin açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. R.T. Schermuly'nin açıklayacak hiçbir şeyi yoktur. K.R. Stenmark, mevcut çalışma dışında ContraFect'ten kişisel ücret, Pfizerden danışma kurulu çalışmaları için kişisel ücret, Actelion'dan Yönetim Komitesi Üyesi (Entelligence Ödülleri Programı) üyeliğine ilişkin kişisel ücret ve Janssen Araştırma ve Geliştirme'nin bilimsel danışma kurulu çalışması için kişisel ücret almıştır. M. Rabinovitch, PAH tedavisi için FK506'nın kullanıldığını bildirmektedir. Leland Müttevelli Heyeti Stanford Junior Üniversitesi, görevlisi. Patent PCT / US2012035793.

Referanslar

- Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, *et al.* Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 2017; 137: 1796–1810.
- Dorfmüller P, Gunther S, Ghigna MR, *et al.* Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
- Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, *et al.* Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 574–576.
- Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, *et al.* BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1668–1681.
- Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 1518–1534.
- Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571–576.
- Nossent EJ, Antigny F, Montani D, *et al.* Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 647–655.
- Huertas A, Guignabert C, Barbera JA, *et al.* Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700745.
- Hopper RK, Moonen JR, Diebold I, *et al.* In pulmonary arterial hypertension, reduced BMPR2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition via HMG1 and its target Slug. *Circulation* 2016; 133: 1783–1794.
- Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation* 2015; 131: 1006–1018.
- Stenmark KR, Frid M, Perros F. Endothelial-to-mesenchymal transition: an evolving paradigm and a promising therapeutic target in PAH. *Circulation* 2016; 133: 1734–1737.
- Le Hires M, Tu L, Ricard N, *et al.* Proinflammatory signature of the dysfunctional endothelium in pulmonary hypertension: role of the macrophage migration inhibitory factor/CD74 complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 983–997.
- Gu M, Shao NY, Sa S, *et al.* Patient-specific iPSC-derived endothelial cells uncover pathways that protect against pulmonary hypertension in BMPR2 mutation carriers. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 490–504.
- Sa S, Gu M, Chappell J, *et al.* iPSC model of pulmonary arterial hypertension reveals novel gene expression and patient specificity. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 930–941.
- Abe K, Shinoda M, Tanaka M, *et al.* Haemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2016; 111: 16–25.
- Szulcek R, Happe CM, RolN, *et al.* Delayed microvascular shear adaptation in pulmonary arterial hypertension. role of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 cleavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1410–1420.
- Dai Z, Li M, Wharton J, *et al.* Prolyl-4 hydroxylase 2 (PHD2) deficiency in endothelial cells and hematopoietic cells induces obliterative vascular remodeling and severe pulmonary arterial hypertension in mice and humans through hypoxia-inducible factor-2alpha. *Circulation* 2016; 133: 2447–2458.
- Chen PI, Cao A, Miyagawa K, *et al.* Amphetamines promote mitochondrial dysfunction and DNA damage in pulmonary hypertension. *JCI Insight* 2017; 2: e90427.
- Guignabert C, Phan C, Seferian A, *et al.* Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2016; 126: 3207–3218.
- Daccord C, Letovanec I, Yerly P, *et al.* First histopathological evidence of irreversible pulmonary vascular disease in dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701694.
- Montani D, Bergot E, Gunther S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
- Aliotta JM, Pereira M, Amaral A, *et al.* Induction of pulmonary hypertensive changes by extracellular vesicles from monocrotaline-treated mice. *Cardiovasc Res* 2013; 100: 354–362.

- 23 Aliotta JM, Pereira M, Wen S, *et al.* Exosomes induce and reverse monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice. *Cardiovasc Res* 2016; 110: 319-330.
- 24 de Mendonca L, Felix NS, Blanco NG, *et al.* Mesenchymal stromal cell therapy reduces lung inflammation and vascular remodeling and improves hemodynamics in experimental pulmonary arterial hypertension. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 220.
- 25 Dierick F, Hery T, Hoareau-Coudert B, *et al.* Resident PW1⁺ progenitor cells participate in vascular remodeling during pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2016; 118: 822-833.
- 26 Ricard N, Tu L, Le Hire M, *et al.* Increased pericyte coverage mediated by endothelial-derived fibroblast growth factor-2 and interleukin-6 is a source of smooth muscle-like cells in pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 129: 1586-1597.
- 27 Yan L, Chen X, Talati M, *et al.* Bone marrow-derived cells contribute to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 898-909.
- 28 Yuan K, Orcholski ME, Panaroni C, *et al.* Activation of the Wnt/planar cell polarity pathway is required for pericyte recruitment during pulmonary angiogenesis. *Am J Pathol* 2015; 185: 69-84.
- 29 Li M, Vattulainen S, Aho J, *et al.* Loss of bone morphogenetic protein receptor 2 is associated with abnormal DNA repair in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 1118-1128.
- 30 Chen NY, Collum SD, Luo F, *et al.* Macrophage bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR2) depletion in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and group III pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 311: L238-L254.
- 31 Diebold I, Hennigs JK, Miyagawa K, *et al.* BMPR2 preserves mitochondrial function and DNA during reoxygenation to promote endothelial cell survival and reverse pulmonary hypertension. *Cell Metab* 2015; 21: 596-608.
- 32 Sawada H, Saito T, Nickel NP, *et al.* Reduced BMPR2 expression induces GM-CSF translation and macrophage recruitment in humans and mice to exacerbate pulmonary hypertension. *J Exp Med* 2014; 211: 263-280.
- 33 Soon E, Crosby A, Southwood M, *et al.* Bone morphogenetic protein receptor type II deficiency and increased inflammatory cytokine production. A gateway to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 859-872.
- 34 Hwangbo C, Lee HW, Kang H, *et al.* Modulation of endothelial BMPR2 activity by VEGFR3 in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 135: 2288-2298.
- 35 Ranchoux B, Meloche J, Paulin R, *et al.* DNA damage and pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E990.
- 36 Meloche J, Le Guen M, Potus F, *et al.* miR-223 reverses experimental pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309: C363-C372.
- 37 Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, *et al.* Role for DNA damage signaling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 786-797.
- 38 Caruso P, Dunmore BJ, Schlosser K, *et al.* Identification of microRNA-124 as a major regulator of enhanced endothelial cell glycolysis in pulmonary arterial hypertension via PTBP1 (polypyrimidine tract binding protein) and pyruvate kinase M2. *Circulation* 2017; 136: 2451-2467.
- 39 Zhang H, Wang D, Li M, *et al.* Metabolic and proliferative state of vascular adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension is regulated through a microRNA-124/PTBP1 (polypyrimidine tract binding protein 1)/pyruvate kinase muscle axis. *Circulation* 2017; 136: 2468-2485.
- 40 Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, *et al.* TNF α drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling. *Nat Commun* 2017; 8: 14079.
- 41 Barnes JW, Kucera ET, Tian L, *et al.* Bone morphogenetic protein type 2 receptor mutation-independent mechanisms of disrupted bone morphogenetic protein signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55: 564-575.
- 42 Zabini D, Granton E, Hu Y, *et al.* Loss of SMAD3 promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension via MRTF disinhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1411-1421.
- 43 Huertas A, Tu L, Thuillet R, *et al.* Leptin signalling system as a target for pulmonary arterial hypertension therapy. *Eur Respir J* 2015; 45: 1066-1080.
- 44 Qian J, Tian W, Jiang X, *et al.* Leukotriene B4 activates pulmonary artery adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 1227-1239.
- 45 Savai R, Al-Tamari HM, Sedding D, *et al.* Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension. *Nat Med* 2014; 20: 1289-1300.
- 46 Tamura Y, Phan C, Tu L, *et al.* Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2018; 128: 1956-1970.
- 47 Yung LM, Nikolic I, Paskin-Flerlage SD, *et al.* A selective transforming growth factor-beta ligand trap attenuates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1140-1151.
- 48 Jia D, He Y, Zhu Q, *et al.* RAGE-mediated extracellular matrix proteins accumulation exacerbates HySu-induced pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 586-597.
- 49 Chang YT, Chan CK, Eriksson I, *et al.* Versican accumulates in vascular lesions in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2016; 6: 347-359.
- 50 Tojais NF, Cao A, Lai YJ, *et al.* Codependence of bone morphogenetic protein receptor 2 and transforming growth factor-beta in elastic fiber assembly and its perturbation in pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1559-1569.
- 51 Ruffenach G, Chabot S, Tanguay VF, *et al.* Role for Runt-related transcription factor 2 in proliferative and calcified vascular lesions in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1273-1285.
- 52 Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, *et al.* Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E2677-E2686.
- 53 Pugliese SC, Kumar S, Janssen WJ, *et al.* A time- and compartment-specific activation of lung macrophages in hypoxic pulmonary hypertension. *J Immunol* 2017; 198: 4802-4812.
- 54 Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis: evidence from vascular pathology in pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2078-2087.
- 55 Harbaum L, Baaske KM, Simon M, *et al.* Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 72.

- 56 Ozpelit E, Akdeniz B, Ozpelit ME, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *J Int Med Res* 2015; 43: 661-671.
- 57 Wang JW, Vu C, Poloso NJ. A prostacyclin analog, cicaprost, exhibits potent anti-inflammatory activity in human primary immune cells and a uveitis model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33: 186-192.
- 58 Parpaleix A, Amsellem V, Houssaini A, *et al.* Role of interleukin-1 receptor 1/MyD88 signalling in the development and progression of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 470-483.
- 59 Hautefort A, Girerd B, Montani D, *et al.* T-helper 17 cell polarization in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015; 147: 1610-1620.
- 60 Saito T, Miyagawa K, Chen SY, *et al.* Upregulation of human endogenous retrovirus-K is linked to immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 1920-1935.
- 61 Rhodes CJ, Im H, Cao A, *et al.* RNA sequencing analysis detection of a novel pathway of endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 356-366.
- 62 Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, *et al.* A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351-361.
- 63 Song S, Ayon RJ, Yamamura A, *et al.* Capsaicin-induced Ca²⁺ signaling is enhanced via upregulated TRPV1 channels in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic PAH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312: L309-L325.
- 64 Fernandez RA, Wan J, Song S, *et al.* Upregulated expression of STIM2, TRPC6, and Orai2 contributes to the transition of pulmonary arterial smooth muscle cells from a contractile to proliferative phenotype. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308: C581-C593.
- 65 Song S, Carr SG, McDermott KM, *et al.* STIM2 (stromal interaction molecule 2)-mediated increase in resting cytosolic free Ca²⁺ concentration stimulates PSMC proliferation in pulmonary arterial hypertension. *Hypertension* 2018; 71: 518-529.
- 66 Hong Z, Chen KH, DasGupta A, *et al.* MicroRNA-138 and microRNA-25 down-regulate mitochondrial calcium uniporter, causing the pulmonary arterial hypertension cancer phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 515-529.
- 67 Allawzi AM, Vang A, Clements RT, *et al.* Activation of anoctamin-1 limits pulmonary endothelial cell proliferation via p38-MAPK-dependent apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 58: 658-667.
- 68 Lambert M, Boet A, Rucker-Martin C, *et al.* Loss of KCNK3 is a hallmark of RV hypertrophy/dysfunction associated with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 880-893.
- 69 Antigny F, Hautefort A, Meloche J, *et al.* Potassium channel subfamily K member 3 (KCNK3) contributes to the development of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016; 133: 1371-1385.
- 70 Nagaraj C, Tang B, Nagy BM, *et al.* Docosahexaenoic acid causes rapid pulmonary arterial relaxation via KCa channel-mediated hyperpolarisation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1127-1136.
- 71 Nagaraj C, Tang B, Balint Z, *et al.* Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. *Eur Respir J* 2013; 41: 85-95.
- 72 Li M, Riddle S, Zhang H, *et al.* Metabolic reprogramming regulates the proliferative and inflammatory phenotype of adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension through the transcriptional corepressor C-terminal binding protein-1. *Circulation* 2016; 134: 1105-1121.
- 73 Calvier L, Chouvarine P, Legchenko E, *et al.* PPARgamma links BMP2 and TGFbeta1 pathways in vascular smooth muscle cells, regulating cell proliferation and glucose metabolism. *Cell Metab* 2017; 25: 1118-1134.
- 74 Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L, *et al.* The endothelial prolyl-4-hydroxylase domain 2/hypoxia-inducible factor 2 axis regulates pulmonary artery pressure in mice. *Mol Cell Biol* 2016; 36: 1584-1594.
- 75 Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, *et al.* Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1alpha. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 314-324.
- 76 Pullamsetti SS, Kojonazarov B, Storn S, *et al.* Lung cancer-associated pulmonary hypertension: role of microenvironmental inflammation based on tumor cell-immune cell cross-talk. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaai9048.
- 77 Bourgeois A, Lambert C, Habbout K, *et al.* FOXM1 promotes pulmonary artery smooth muscle cell expansion in pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med* 2018; 96: 223-235.
- 78 Kudryashova TV, Goncharov DA, Pena A, *et al.* HIPPO-integrin-linked kinase cross-talk controls self-sustaining proliferation and survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 866-877.
- 79 Vattulainen-Collanus S, Akinrinade O, Li M, *et al.* Loss of PPARgamma in endothelial cells leads to impaired angiogenesis. *J Cell Sci* 2016; 129: 693-705.
- 80 Bertero T, Oldham WM, Cottrill KA, *et al.* Vascular stiffness mechanoactivates YAP/TAZ-dependent glutaminolysis to drive pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2016; 126: 3313-3335.
- 81 Zhao L, Oliver E, Maratou K, *et al.* The zinc transporter ZIP12 regulates the pulmonary vascular response to chronic hypoxia. *Nature* 2015; 524: 356-360.
- 82 Boucherat O, Chabot S, Paulin R, *et al.* HDAC6: a novel histone deacetylase implicated in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep* 2017; 7: 4546.
- 83 Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, *et al.* Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans. *Cell Metab* 2014; 20: 827-839.
- 84 Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, *et al.* Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaao4583.
- 85 Boucherat O, Peterlini T, Bourgeois A, *et al.* Mitochondrial HSP90 accumulation promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 90-103.
- 86 Bonnet S, Provencher S, Guignabert C, *et al.* Translating research into improved patient care in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 583-595.
- 87 Bonniaud P, Fabre A, Frossard N, *et al.* Optimising experimental research in respiratory diseases: an ERS statement. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702133.
- 88 Provencher S, Archer SL, Ramirez FD, *et al.* Standards and methodological rigor in pulmonary arterial hypertension preclinical and translational research. *Circ Res* 2018; 122: 1021-1032.



Pulmoner Hipertansiyonun Genetik ve Genomikleri

Nicholas W. Morrell¹, Micheala A. Aldred², Wendy K. Chung³,
C. Gregory Elliott⁴, William C. Nichols⁵, Florent Soubrier⁶,
Richard C. Trembath⁷ ve James E. Loyd⁸

Serilerde Numara 2

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Bildirileri” Edited by N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau

Kurumlar: ¹University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's and Papworth Hospitals, Cambridge, UK. ²Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA. ³Columbia University Medical Center, New York, NY, USA. ⁴Intermountain Medical Center and University of Utah, Salt Lake City, UT, USA. ⁵Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA. ⁶Dept of Genetics, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁷Division of Genetics and Molecular Medicine, School of Basic and Medical Biosciences, King's College London, London, UK. ⁸Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA.

İletişim: Nicholas W. Morrell, Dept of Medicine, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Box157, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge, CB2 0QQ, UK. E-mail: nwm23@cam.ac.uk

İletişim: James E. Loyd, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Dept of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, 1611 21st Avenue South, T-1218 Medical Center North, Nashville, TN 37232, USA. E-mail: jim.loyd@vanderbilt.edu

@ERSpublications

Pulmoner hipertansiyon genetiği ve genomikleri ve patobiyoloji üzerine araştırma bakış açısı ve tekniğin bilinen hali <http://ow.ly/dkkq30mgDo2>

Sitasyon: Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>].

ÖZET 2000'den bu yana, pulmoner arter hipertansiyonunun (PAH) genetik ve genomik konusundaki anlayışımızda önemli ilerlemeler olmuştur, ancak keşfedilmeyi bekleyen halen çok şey vardır. Mevcut bilgilere dayanarak, idiyopatik PAH tanısı alan hastaların yaklaşık %25 ila 30'unun durumları için alta yatan bir Mendel genetik nedeni vardır ve kalıtsal PAH (HPAH) olarak sınıflandırılmalıdır. Burada, PAH'nin bilinen genetik ve genomik itici güçlerini, bunların patobiyolojiye sağladığı öngörülerini ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için sağlanan fırsatları özetliyoruz. Ek olarak, HPAH'da gözlemlenen eksik penetrasyonu belirleyen faktörler tartışılmaktadır. Şu anda mevcut genetik test ve danışmanlık yaklaşımları ve genetik tanının PAH'lı hastanın klinik yönetimi üzerindeki etkisi sunulmaktadır. DNA sekanslama teknolojisindeki ilerlemeler, büyük kohortlar ölçeğinde genomik çalışmalar yürütme yeteneğimizi hızla genişletiyor. Gelecekte, bu tür çalışmalar PAH'a genetik katkının daha ayrıntılı bir resmini ortaya koyacak ve potansiyel olarak bu hastalığın moleküler bir sınıflandırmasını sağlayacaktır.

Alınma tarihi: 05 Ekim 2018 | Kabul tarihi: 09 Ekim 2018

Copyright ©ERS 2018. Bu makale açık erişimdir ve Creative Commons Attribution Ticari Olmayan Lisans 4.0 şartları altında dağıtılmıştır.

Giriş

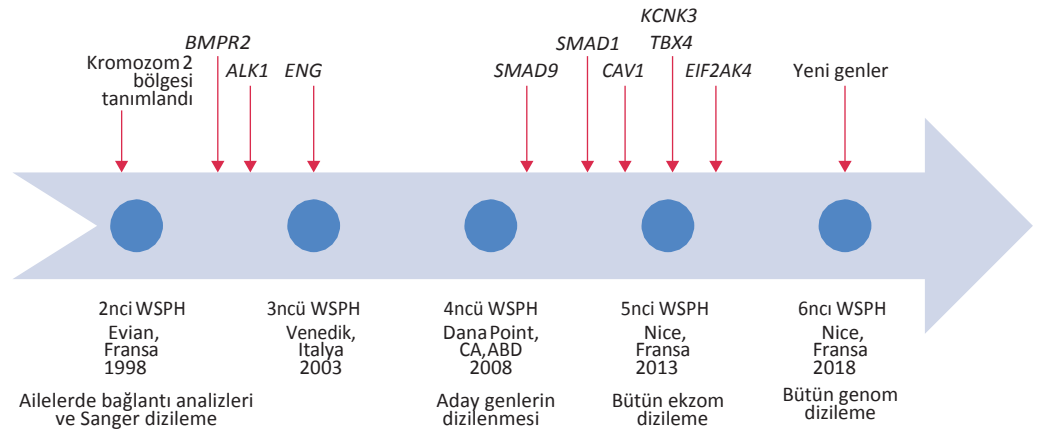
1900'lerin ortasından sonraki yarım yüzyıl boyunca, kalp kateterizasyonu ilk kez klinisyenlere pulmoner hemodinamiği güvenli bir şekilde ölçebilme imkânı sağladığında, idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu (IPAH, o zamanlar primer pulmoner hipertansiyon (PPH) olarak adlandırılan) gizemli bir orijini olan ölümcül bir pulmoner vasküler hastalık olarak tanındı. Bu yüzyılın başlarında, PAH'lı ailelerde spesifik genetik yatkınlığın varlığı anlaşılmaya başlandı ve bu bilgi 2003'te 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda PAH sınıflandırmasını revize ettirici itici gücü teşkil etti. 2000'den bu yana, araştırmacılar PAH genetiği ve genomu bilgisini arttırmaya katkıda bulunmuştur. Genetik analizdeki teknolojik gelişmeler, ailelerde ve büyük hasta kohortlarında, genomun kodlama bölgelerinin (bütün ekzom analizi (WES) veya bütün genomun (bütün genom analizi (WGS), ucuz ve hızlı dizilimini mümkün kılmıştır (Şekil 1). İnsan genetiğinden edindiğimiz bakış açısı, PAH'ın patobiyolojisi hakkındaki farkındalığımızı, yeni potansiyel ilaç hedeflerini belirlememizi ve hastaların ve ailelerinin bakımı ile ilgili onları bilgilendirmemizi arttırmıştır.

Yenilikler veya Modern Zaman

Mendel Kalıtımı

Diğer altta yatan bozukluklarla ilişkili olmayan hastaların %6-10'unda PAH için aile öyküsü vardır [1]. 2000 yılında, bu tür ailelerin genetik analizi, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) üst ailesinin bir üyesi olan kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi şifreleyen gen olan *BMPR2*'de heterozigot germ hattı mutasyonlarını tanımladı [2, 3]. Daha sonra IPAH'da da mutasyonlar tespit edildi [4]. Artık, PAH'lı ailelerin yaklaşık %70-80'inin ve IPAH vakalarının %10-20'sinin *BMPR2*'deki mutasyonlardan kaynaklandığı iyi bilinmektedir [5].

BMP reseptörü sinyal aracılarını kodlayan genlerin analizi, *SMAD1*, *SMAD4* ve *SMAD9*'daki nadir sekans dizilim varyantlarının tanımlanmasına yol açtı imkanı sağladı [6, 7]. Büyük kohortlarda ek *SMAD9* mutasyonlarının belirlenmesi PAH'daki rolünü doğrulamıştır [8]. Ek olarak, PAH tanısı konulan birden fazla aile üyesine sahip *BMPR2*-negatif bireylerin ekzom sekanslaması, caveolin-1'i kodlayan ve BMP reseptörlerini fiziksel olarak kolokelize etmek için işlev gören *CAV1*'de, mutasyonlar ortaya koydu [9]. *CAV1*'de nadir görülen bir mutasyon, genç bir çocukta hem lipodistrofi hem de PAH ile ilişkilendirilmiştir. *KCNK3* (potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 3) mutasyonları da ekzom dizilim analizi ile tanımlandı ve bu gen pulmoner vasküler tonusu belirlemek üzere membran potansiyeline katkıda bulunan bir potasyum kanalını kodlamaktadır [10]. Çocukluk çağında ve (nadiren) erişkin başlangıçlı PAH'da dizi karşılaştırmalı hibridizasyon ve sekanslama tekniğiyle küçük patella sendromuyla da ilişkili bir gen olan *TBX4*'te (T-box 4) kopma ve işlev kaybı mutasyonları tanımlandı [11]. *TBX4*'teki mutasyonlar çocuklarda PAH'ın en sık görülen genetik nedenleri arasındadır ve PAH'ın yaşamın erken döneminde ortaya çıktığında en azından kısmen bir gelişimsel akciğer hastalığı olduğunu düşündürmektedir [12, 13]. Şiddetli PAH'ın kalıtsal hemorajik telanjiektazi (HHT)'yi aktaran ailelerde de görülebilmesi, PAH'da *ACVRL1* (aktifin reseptör benzeri kinaz 1 (ALK1)) ve *ENG* (endoglin) mutasyonlarının da rolü olduğunu düşündürmektedir [14-16].



ŞEKİL 1 Pulmoner arter hipertansiyonunda genetik keşif öyküsü. WSPH: Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu.

TABLO1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon genlerinin hastalık gelişiminde oynadıkları nedensel rolün kanıt düzeyine göre sınıflandırılması

Yüksek kanıt seviyesi	Düşük kanıt seviyesi
<i>BMPR2; EIF2AK4; TBX4; ATP13A3; GDF2; SOX17; AQP1; ACVRL1; SMAD9; ENG; KCNK3; CAV1</i>	<i>SMAD4; SMAD1; KLF2; BMPR1B; KCNA5</i>
Kanıtlar, <i>de novo</i> mutasyon, eş gruplama çalışmaları, replikasyon ile ilişkilendirme ve fonksiyonel çalışmaları içerir.	

Yakın geçmişte, yetişkin başlangıçlı (>18 yaş) İPAH, ailesel PAH (FPAH) ve anoreksijen ile ilişkili PAH'lı hastaların dahil olduğu bir ortak Avrupa kohortunda büyük bir araştırma yapıldı [8]. Binden fazla hastanın dahil olduğu bu çalışma, BMPR2 (%15,3), TBX4 (%1,3), ACVRL1 (%0,9), ENG (%0,6), SMAD9 (%0,4) ve KCNK3 (%0,4) genlerinde nedensel mutasyonların varlığını doğruladı. CAV1, SMAD1 veya SMAD4 genlerinde ise, muhtemelen yetişkinlerde bu genlerdeki mutasyonların nadir olması nedeniyle hiçbir patojenik kodlama varyantı tanımlanamadı. Aynı çalışma, ATP13A3 (ATPase 13A3; %1,1), SOX17 (SRY-box 17; %0,9), AQP1 (aquaporin 1; %0,9) ve GDF2 (büyüme farklılaşması faktörü 2 / BMP9; %0,8) gibi yeni PAH genlerinde mutasyonlar tanımladı ve daha fazla doğrulama gerektiren ilave genler olabileceğini de öne sürdü. Tüm bu genlerdeki mutasyonlar, otozomal dominant geçişlidir ve daha az penetrasyon gösterir, bu da mutasyon taşıyan bazı kişilerin PAH kliniği göstermeyeceği anlamına gelir. İPAH vakalarında, mutasyon, etkilenmemiş bir ebeveynenden kalıtsal olarak gelebilir veya *de novo* oluşabilir. Ebeveyn örneklerinin mevcut olduğu durumlarda *de novo* bir mutasyonun meydana geldiğini belirlemek, patojeniteyi belirlemede yardımcı olabilir. Bilinen risk genlerinde mutasyon olmayan pediatrik İPAH hastaları arasında, ekzom sekanslama *de novo* öngörülen istenmeyen varyantların 2 kat daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur. Yeni genlerdeki *de novo* varyantları çocuklarda başlayan İPAH vakalarının %19'unu açıklayabilir [12]. PAH genleri için gözlenen eksik penetrasyon, ek genetik, epigenetik ve/veya çevresel faktörlerin hastalık riskine / ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

2014 yılında, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4'ü şifreleyen bir gen olan EIF2AK4'teki biallelik mutasyonlar, kalıtsal pulmoner kapiller hemanjiomatoz (PCH) [17] ve pulmoner veno-tıkaçıcı hastalığın (PVOD) [18] bir nedeni olarak tanımlandı. PVOD ve PCH nadir ve patolojik olarak farklı PAH formlarıdır. Kalıtsal PVOD ve PCH, diğer PAH biçimlerinin aksine otozomal resesiftir ve neredeyse tamamen aktarılır. Görünüşe göre sporadik PVOD veya PCH tanısı konan bireylerin neredeyse %25'i biallelik EIF2AK4 mutasyonları da taşıyabilir [17, 18]. Biallelik patojenik EIF2AK4 mutasyonlarının tespiti, akciğer biyopsisi gerektirmeden PVOD / PCH'nin kesin ve doğru moleküler teşhisini sağlar [19].

İPAH'lı hastalarda bugüne kadar bildirilen genlerin bir özeti tablo 1'de gösterilmektedir. Belli başlı bazı genlerde meydana gelen ve hastalığın oluşumuyla ilgisi gösterilmiş mutasyonların, klinik tarama ve hastalık yönetiminde kullanılmadan önce, nedensel rolü için yüksek düzeyde kanıt bulunması gerekir.

Sık genetik varyasyonlar

İPAH'in etiolojisine veya klinik seyrine katkıda bulunan yaygın genetik varyasyonun rolü daha az tanımlanmıştır. Bugüne kadar PAH ile ilişkili varyantları tanımlamak için sadece bir genom çapında ilişki çalışması yayınlanmıştır (n = 625 olgu). Bu çalışma 18q22.3'te lokalize CBLN2'de (serebellin 2 prekürsör) hastalıkla anlamlı bir ilişki olduğunu saptadı, riskli allelinin PAH gelişimi için 1.97 ($p = 7.47 \times 10^{-10}$) odds oranına sahip olduğu görüldü [20]. Bir başka büyük çalışma, STRIDE çalışmasında (sitaxsentan) Avrupa kökenli 715 PAH'lı hastada endotelin sinyal yolunu etkileyen endotelin sinyal yolağı genlerindeki polimorfizm ile klinik sonlanım arasındaki ilişki değerlendirildi. G-proteini y alt birim geni GNG2'deki tek bir nükleotid polimorfizmi (rs11157866) ile fonksiyonel sınıf ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde iyileşmeden oluşan kombine bir sonlanım noktası arasında bir ilişki tanımlandı [21]. Daha küçük bir çalışmada, endotelial hücre apoptozisini indüklemeye ve endotelial hücre proliferasyonunu inhibe etme kapasitesine sahip güçlü bir antianjiyogenik protein olan serum endostatin seviyeleri, kötü fonksiyonel durum ile korelasyon göstermiş ve grup 1 hastalarda güçlü bir mortalite belirleyicisi olmuştur. Buna karşılık, endostatini şifreleyen COL18A1'deki hatalı bir varyant (rs12483377), düşük protein seviyesi ve azalmış mortalite ile ilişkiliydi [22]. Mitokondriyal metabolizma anormallikleri PAH'da şimdilerde iyi tanımlanmıştır. Yakın tarihli bir çalışma, mitokondriyal genomdaki varyantların PAH gelişim riskini etkilediğini öne sürmüş, geçmişe ait en eski insan haplogrubu olan haplogrup L'in hastalıkla ilişkili en düşük grup olduğunu ortaya koymuştur[23]. Son olarak, 2761 sağlıklı erişkinin dahil edildiği bir çalışmada, östradiol metabolizmasındaki (CYP1B1 (sitokrom P450 1B1)) ve androjen reseptör genlerindeki varyantlar sağ ventrikül fonksiyonuyla ilişkili bulunmuştur [24]. PAH'daki ciddi cinsiyet eşitsizlikleri ve CYP1B1 varyantlarının BMPR2 mutasyon taşıyıcılarında [25] hastalık penetrasyonunu modüle edebileceğine dair daha önceki kanıtlar göz önüne alındığında [25], bu varyantların PAH'da sağ ventrikül yeniden şekillenmesinde olası bir rol oynayabileceği konusunda daha fazla çalışmayı gerekli kılmaktadır.

Mutasyonlar ve hastalık arasında patobiyoloji bağları

PAH mutasyonları ve hastalık patobiyolojisi

BMPR2, çok sayıda hücrenin yüzeyinde eksprese edilir, ancak özellikle tip I reseptörleri, ALK1 veya ALK2 ile bir kompleks oluşturduğu formuyla pulmoner vasküler endotelium üzerinde eksprese edilir. ALK1/*BMPR2* reseptörü kompleksi, spesifik olarak dolaşımdaki BMP ligandlarına, BMP9 ve BMP10'a cevap olarak sinyal verir, ENG'i ko-reseptör olarak kullanır [26, 27]. ALK1 ve ENG ayrıca pulmoner endotelde de yüksek oranda üretilir ve pulmoner endoteldeki yüksek seviyelerde *BMPR2* / ALK1 sinyalizasyonu için bu gereksinim, *BMPR2* mutasyonlarının akciğere özgü etkilerine katkıda bulunabilir. BMP9 (*GDF2* tarafından kodlanan) dolaşımdaki vasküler durgunluk faktörü olarak işlev görür, endotel hücrelerini apoptoz ve aşırı proliferasyondan korur ve vasküler geçirgenliği inhibe eder. *BMPR2*'nin kaybı endotel disfonksiyonunu kolaylaştırır ve endotel-mezenkimal dönüşümünü arttırmaktadır. *ALK1* ve *ENG*'deki mutasyonların da (genellikle HHT ile ilişkili) PAH'a neden olabileceği göz önüne alındığında, genetik kanıtlar, pulmoner endotel hücrelerinin PAH patobiyolojisinde önemli bir tetikleyici hücre tipi olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, *BMPR2* fonksiyonunun diğer hücre tiplerinde (örneğin, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve immün hücreler) kaybı da hastalık patobiyolojisine katkıda bulunabilir. Örneğin, *BMPR2* mutasyonlarına sahip pulmoner arter düz kas hücreleri hiperproliferatif ve antiproliferatif Smad1/5 sinyalizasyonunun kaybı ile BMP'lerin büyüme baskılayıcı etkilerine karşı dirençlidir [28].

Daha az yaygın olan diğer PAH mutasyonları da BMP yolu ile ilişkilidir. Smad8 (*SMAD9* geni tarafından kodlanan), Smad1 ve 5 ile birlikte BMP sinyalizasyonunun baskılayıcı mediyatörüdür. *SMAD9*'un heterozigot mutasyonları, muhtemelen Smad1 / 5 işlevi fazlalığı olması nedeniyle Smad4 üzerinden kanonik BMP sinyalizasyonunda nispeten az bir etkiye sahiptir [29]. Bununla birlikte, mikroRNA olgunlaşmasını [30] destekleyen Smad4'ten bağımsız bir yolla ilişkili olarak *SMAD9* mutasyonları, bu şekilde düzenlenen mikroRNA'ların PAH patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürerek şekilde anlamlı bir fonksiyon kaybına öncülük eder [29]. Pulmoner arter endotel hücrelerinin *SMAD9*'un somatik heterozigot delesyonunu taşıdığı konjenital kalp hastalığı (KKH) ile ilişkili PAH'lı bir olguda da benzer sonuçlar görülmüştür [31].

Aynı zamanda genel kontrol olarak baskılanamayan 2 (*GCN2*) olarak da bilinen EIF2AK4, besin yoksunluğuna cevap olarak amino asit metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan ökaryotik başlangıç faktörü 2'nin α alt ünitesini fosforile eden bir serin / treonin protein kinazdır. EIF2AK4, yüklenmemiş transfer RNA'ya bağlanarak amino asit eksikliğini algılar. Bu kinazın fonksiyon kaybının PVOD / PCH gelişimini nasıl uyardığıyla ilgili moleküler ve hücresel mekanizmalar aktif inceleme altındadır. *Eif2ak4*^{-/-} faresinde, azalmış otofaji ve artmış oksidatif strese ve bunların inflamazom aktivasyonu ve inflamasyon üzerine etkilerine sekonder olarak bağırsakta strese neden olacak artmış bir inflamatuvar yanıt gözlemlenmiştir [32]. Kalıtsal PVOD hastalarının akciğer damarlarında gözlenen intimal fibrozis ve endotelial hücre proliferasyonunda da benzer mekanizmaların yer alıp almadığının gösterilmesi gerekmektedir. Alternatif olarak, EIF2AK4'te bialelik fonksiyon kaybı TRIB3'ün (Tribbles-benzeri protein 3) azalmasına neden olur ve bu molekülün azalmış üretiminin BMP aracılı hücresel yanıtı inhibe ettiği gösterilmiştir [33]. Bu hipoteze göre, EIF2AK4'te fonksiyon kaybı, BMP sinyalini azaltarak, *BMPR2* veya *SMAD9* mutasyonlarına benzer sonuçlar doğuracaktır.

CAV1, kaveolanın (plazma zarının şişe şeklinde girintileri) ana bir protein bileşenidir ve endotel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. BMP reseptörleri, plazma membranının diğer bölgelerinin yanı sıra kaveolalarda da lokalizedir ve çalışmalar BMP sinyalizasyonunun başlatılması için kaveola'nın gerekli olduğunu göstermektedir [34]. *CAV1* kaybı, *BMPR2* membran lokalizasyonunu ve sinyalizasyonunu azaltır [35]. Aksine, *BMPR2* mutasyonları kaveolar kaçak kusurlarına ve hücre içi lokalizasyona yol açabilir [36]. Son olarak, kalıtsal bir mutasyon olmadığında bile, PAH'lı akciğer dokularında *BMPR2* ve *CAV1* ekspresyon seviyelerinin azalması dikkat çekicidir [37, 38].

Hastalık penetrasyonunu etkileyen faktörler

Patojenik *BMPR2* mutasyonlarının açıkça PAH'a neden olmasına rağmen, hastalık fenotipinin aktarımı eksiktir. En iyi tahmin, erkek taşıyıcılardaki aktarımın %14 civarında olduğu, kadınlarda ise %42 civarında olduğudur [39]. Bu nedenle, kadın cinsiyet, muhtemelen östrojen metabolizmasının etkisine bağlı olarak, PAH'da *BMPR2* mutasyonlarının aktarımını etkileyen en önemli faktördür [25]. Penetrasyonu etkileyen ek faktörler genetik, epigenetik ve/veya çevresel olabilir. Genetik faktörler etkilenmemiş allelden [40] vahşi tip *BMPR2*'nin ekspresyon seviyesini, TGF- β [41] ekspresyon seviyelerini etkileyen genetik varyantları veya *BMPR2* [42] 'nin alternatif birleşmesini içerebilir. Etkilenmiş ve etkilenmemiş *BMPR2* mutasyon taşıyıcılarından elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde yapılan çalışmalar, BMP yolağını değiştirici genlerin ekspresyonu arasındaki farklılıklar gibi genetik arka planın penetrasyona katkıda bulunabileceğini göstermiştir [43]. Etkilenmiş ve etkilenmemiş mutasyon taşıyıcılarında penetrasyonun genetik ve çevresel düzenleyicilerinin daha sistematik olarak arandığı ek geniş ölçekli longitudinal çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Her ne kadar şimdiye kadar hiçbir çalışmada insanlarda BMPR2 mutasyonlarının penetrasyonunu etkileyen potansiyel çevresel faktörler ele alınmamış olsa da, çeşitli çalışmalar lipopolisakarit [44], Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) [45] ve 5-lipoksijenaz [46] gibi inflamatuvar mediatörlerin, genetiği değiştirilmiş farelerde ve hastadan türetilmiş pluripotent kök hücrelerde PH gelişimini sağlayabildiğini öne sürmüştür [47]. TNF- α , doğrudan BMPR2 mRNA'sını ve protein ekspresyonunu baskılar. Ek olarak, BMPR2 düzenleyicisi bölgenin hipermetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar da rol oynayabilir [48]. miR-21 [49] ve miR-17-92 gibi bazı mikroRNA'ların, proteinin ekspresyon seviyelerini değiştirmek üzere BMPR2 mRNA'yı hedef aldığı gösterilmiştir [50].

Penetrasyona etkileyebilecek diğer bir faktör, akciğer vasküler hücrelerindeki somatik mutasyondur [51]. Birçok grup tarafından PAH hastalarının akciğerlerinden elde edilen endotel ve düz kas hücrelerinde kontrollere kıyasla daha fazla DNA hasarı tanımlanmıştır [51-53]. BMPR2 fonksiyon kaybı, DNA onarım mekanizmasında yetersizlikle ilişkilidi [54], ancak IPAH ve ilişkili PAH vakalarından elde edilen hücrelerde de artmış DNA hasarı belirdi ve bu hasarlar metamfetamin kullanımı gibi çevresel maruziyetler tarafından tetiklenmiş olabilirler [55]. DNA hasarının akciğer içindeki rolünü ve hastalık patogeneziye katkısını anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Genetik danışmanlık/test ve sağlıklı mutasyon taşıyıcılarının yönetilmesi

Genetik danışmanlık

PAH genlerinde mutasyonlar IPAH ve FPAH, anoreksijen ile ilişkili PAH, PVOD / PCH ve konjenital kalp hastalığıyla ilgili ilişkili PAH ve pediatrik IPAH hastalarında tanımlanmıştır. Bu gruplardaki tüm hastaları genetik bir durumun olasılığı hakkında bilgilendirmek ve aile üyelerine PAH riskini artıran, taramaya ve erken teşhise olanak veren bir mutasyon taşıyabileceklerini bildirmek tıbbi bir zorunluluktur. Genetik test yapılmasa bile, zamanında ve doğru bir tanı konulabilmesi için aile üyelerinin erken belirti ve semptomlar hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Bir hastada bir mutasyon saptanırsa, semptomatik hasta HPAH olarak yeniden sınıflandırılmalıdır.

Eksik penetrasyon, genetik risk altındaki aile bireyleri için sağkalım soruları, üreme ile ilgili sorular, genetik ayrımcılığa ilişkin endişelerin yanı sıra genetik tabanlı hastalıklara eşlik edebilecek olan suçluluk ve utanç gibi psikososyal sorunlarının ele alınabilmesi amacıyla PAH tanısı için genetik testten önce genetik eğitim ve danışmanlık yapılmalıdır. Etkilenen bireyin test öncesi genetik eğitimi, PAH'la ilgili hekimler ve / veya genetik uzmanları tarafından yapılabilir ve konuya odaklanmış eğitim videolarıyla kolaylaştırılabilir (örneğin, www.youtube.com/watch?v=36rlvtj_Qrs). Genetik danışmanlar veya tıbbi genetikçiler de dahil olmak üzere profesyonellerle derinlemesine genetik danışma, asemptomatik aile üyeleri için genetik testten önce kritik öneme sahiptir. Aileler ayrıca üreme seçeneklerini düşünmek istiyorlarsa bir genetik danışmana ve/veya klinik genetik uzmanına yönlendirilmelidir. Ulusal bir referans merkezinin PAH'daki genetik danışma deneyimi, asemptomatik aile üyelerinde genetik testlere olan potansiyel ilgiyi göstermektedir [56].

Ailedeki genetik testler, o aileyle ilişkili mutasyonları tanımlamak için mümkün olduğunca etkilenen bireyle başlamalıdır. Aksi takdirde, etkilenmemiş aile bireylerinde saptanan negatif bir genetik test sonucu bilgilendirici olmayacaktır. Ailesel mutasyon biliniyorsa ve etkilenmemiş bir aile üyesinde bu mutasyon için negatif test sonucu saptanırsa, bu kişi için PAH riski genel popülasyonla aynıdır (Kuzey Amerika'da 1 milyonda 1 civarında). Bu, aile üyesine çok büyük bir psikolojik rahatlama sağlayabilir ve PAH taraması için ileri değerlendirme gereksinimini ortadan kaldırabilir.

Genetik testler

Genetik testler, hastalığın etiyolojisinin açıklanmasına yardımcı olabilir ve diğer aile üyeleri ve gelecekteki çocuklar için risk seviyesini belirleyebilir. Klinik genetik testler Kuzey Amerika ve Avrupa'da mevcuttur ve test için materyaller dünyanın diğer yerlerinden Amerika veya Avrupa genetik laboratuvarlarına gönderilebilir. Mevcut test maliyeti, bir ailenin ilk üyesini analiz etmek için yaklaşık 1.000 ile 1500 ABD Doları arasında değişmektedir. Aileye özgü mutasyon saptanmasında ise diğer aile üyelerinin test edilmesi ABD'de 300-500 USD tutarındadır. Dahil edilen genlerin tam sayısı, test maliyeti ve test için sigorta kapsamı ülkeye ve sigorta hizmeti sağlayıcısına göre değişir. PAH için genetik testlerin en sık belirtilen nedeni, çocuklar hakkında ve çocuklara bilgi sağlamaktır ve pediatrik başlangıçlı PAH için de teste ilgi oldukça yüksektir [57].

Hedeflenmiş sekanslama

PAH ile ilişkili genlerin sayısı arttıkça, bu genlerin her birinin ayrı ayrı test edilmesi zorlaşmıştır. Yeni nesil dizilemenin ortaya çıkışı, aynı anda birkaç geni sorgulamak için gen panellerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Birkaç farklı teknoloji ve platform mevcuttur ve çoğu klinik bazda sunulmaktadır (www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0152171/). Ek olarak, bu genlerin birçoğu, bir veya daha fazla ekzonun delesyon veya duplikasyonunu tespit etmek için dozaj değişiklikleri amacıyla analiz edilebilir. Bu tür mutasyonlar BMPR2 ve TBX4'te yaygındır. Çok düzeyli ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu gibi uygun bir metodoloji kullanılmalıdır, çünkü bu tür mutasyonlar sekanslama ile kolayca tespit edilememektedir. Genetik keşifler ilerledikçe içerik değiştiğinden, test sırasında panelde bulunan genlerin kontrol edilmesi önemlidir.

Tüm ekzon sekanslama veya tüm genom sekanslama

Eğer güncel bir PAH gen paneli, ailesel PAH'lı bir hastada veya bir çocukta patojenik bir varyantı tanımlamakta başarısız olursa, potansiyel olarak yeni genleri tanımlamak için tüm genom sekanslama (WES) tekniği uygulanabilir. Pediatrik başlangıçlı PAH durumunda, test ideal olarak, de novo varyanların basitçe tanımlanmasına izin verecek şekilde çocuk ve her iki ebeveyni içermelidir. Bu üçlü yaklaşım hem CAV1 hem de KCNK3 genlerini tanımlamak için kullanıldı [9, 10]. En büyük üçlü analizler, çocukluk çağında başlayan IPAH'ın %19'unun de novo mutasyonlara bağlı olduğunu göstermektedir [12]. Ekzom dizilimi, panel gen testinden önemli ölçüde daha pahalıdır ve şu anda Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Derneği tarafından önerilen ve kalıtsal kanser ve ani kardiyak ölüm genleri dahil, tıbbi olarak etkilenilebilir veya potansiyel olarak hayat kurtarıcı olan 59 genden oluşan panelden öğrenilecek tesadüfi veya ikincil bulgular hakkında tartışabilecek bir genetik uzman tarafından istenmelidir [58].

Bir hastanın genomunda kodlama yapmayan bölgelerdeki varyantların tanımlanmasına olanak sağlayan, ancak klinik olarak rutin olarak kullanılmayan tüm genom sekanslama (WGS) yönteminin kullanımı ufukta görülmektedir. Ekzom ve genom dizilimi, yeni genlerin tanımlanmasıyla zaman içinde tekrarlanabilir yeniden analiz etme avantajına sahiptir.

Sekanslanan verinin yorumlanması

WES ve WGS ile ilgili temel problem, herhangi bir bireyde tanımlanan çok sayıda farklı değişkendir. Hatalı ve kodlayıcı olmayan değişkenlerin fonksiyonel sonuçlarını ve anlamlarını yorumlamak özellikle zordur. Bu nedenle, yeni genler içinde potansiyel olarak patojenik varyantların belirlenmesi, referans allel frekanslarının geniş veritabanlarına göre filtrelenmesini ve muhtemel fonksiyonel etkilerinin biyoinformatik olarak tahminini gerektirir. Aileler içindeki ayrıştırma çalışmaları, penetrasyonun genellikle eksik olduğunu ve etkilenmemiş taşıyıcıların olabileceğini kabul ederken özellikle varyant de novo ise veya etkilenen diğer aile üyelerinden PAH kliniğiyle ayrılırsa, bazen önemi belli olmayan varyantlar (VUS) ortaya çıkartabilir [58]. Etkilenmemiş aile bireylerini genetik olarak risk sınıflandırmasına dahil etmek için yalnızca patojenik veya muhtemel patojenik (VUS değil) olarak sınıflandırılan genetik varyantlar kullanılabilir.

Psikososyal düşünceler ve üreme seçenekleri

Genetik test sonuçları bazı bireylerde iyilikten daha fazla zarara neden olabilir, çünkü eksik geçişli mutasyonlara bağlı herediter PAH formlarının önlenmesini veya farklı yollarla tedavi edilmesi mümkün kılacak etkili bir yöntem yoktur. Bir ailede mutasyon tanımlamak, çocuklarına mutasyon geçirmiş olan ebeveynde suçluluk duygularıyla ilişkilendirilebilir. İstihdam etmede ve sigortalama işlemlerinde genetik ayrımcılıkla ilgili endişeler de mevcuttur. Genetik ayrımcılığa karşı yasal güvenceler ülkeye göre değişiklik gösterebilir. ABD'de, Genetik Bilgi Ayrımcılık Yasası, sigortalı üyelerini sağlık sigortası kapsamı veya maliyeti bakımından da ve istihdam bakımından da ayrımcılığa karşı korur, ancak yaşamdaki ayrımcılığa karşı koruyamaz, uzun süreli bakım veya genetik yatkınlığa dayanan engellilik sigortasını kapsamaz. Evrensel sağlık hizmetlerine sahip ülkelerde, genetik ayrımcılıkla ilgili endişeler büyük değildir ve genetik test alım oranları daha yüksektir.

Patojenik mutasyon taşıyanlar için üreme seçenekleri, evlatlık edinme, donör gametlerin kullanımı, doğum öncesi testler, implantasyon öncesi genetik tanıyla birlikte in vitro fertilizasyon (IVF) veya PAH genetik tanısını hesaba katmama alternatiflerini içermektedir. Tüp bebek ve pre-implantasyon genetik tanısı için erişilebilirlik ve sigorta kapsamı ülkeye göre değişmekle birlikte, hastaya maliyeti nedeniyle sigorta kapsamında çoğu zaman mevcut değildir.

Genetik ve Genomiklerin Pratik Uygulanması

PAH Hastalarında genetik tanının yararı nedir?

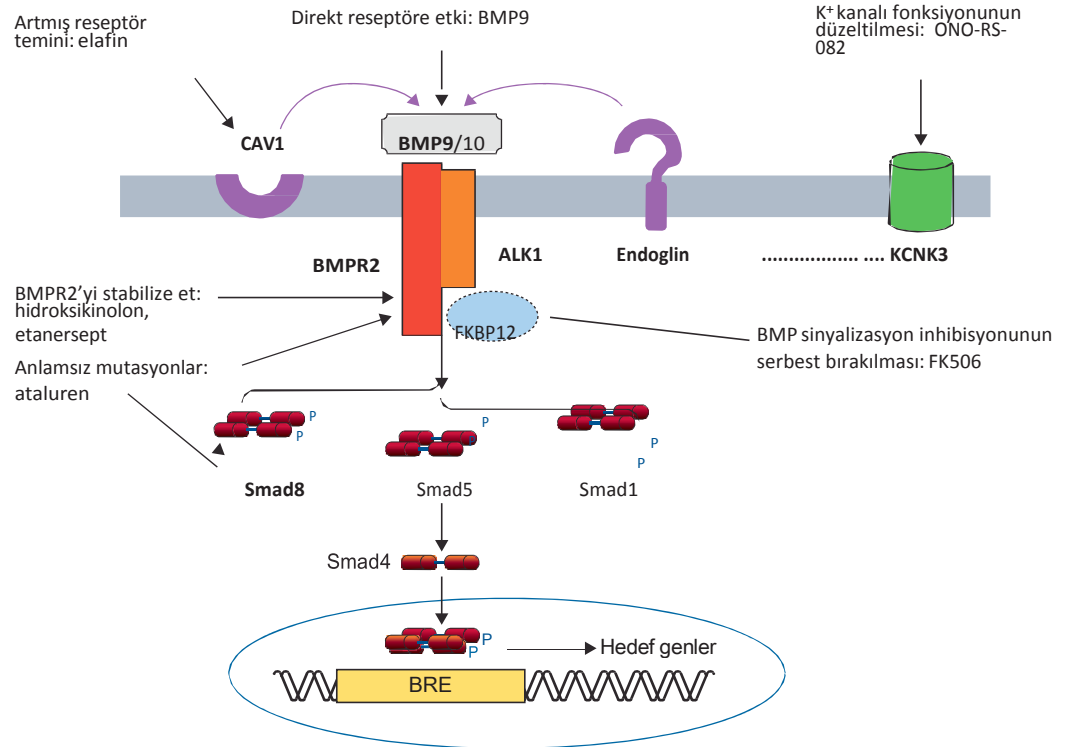
Patojenik PAH mutasyonları, tedaviyi ve prognozu etkileyen hastalık özellikleri ile ilişkilidir. Örneğin, BMPR2 veya ACVRL1 mutasyonları ile ilişkili HPAH, daha genç yaşta ortaya çıkar, daha ciddi hemodinamik anormallikler, akut vasoreaktivite pozitifliği için çok düşük bir olasılık ile birlikte mevcut modern tedavi yöntemlerine rağmen azalmış sağ kalım ile ilişkilidir [59, 60]. Kalıtsal PVOD formu olan hastalar da ilk tanı sırasında mutasyon taşımayanlardan daha gençtir, ancak 3 yıllık olaysız sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur [61].

Çeşitli çalışmalar aşikar biçimde patojenik EIF2AK4 mutasyonlarının tespitinin özellikle faydalı olduğunu göstermiştir. PVOD/PCH tanısı PH ile uğraşan klinisyenleri, radyologları ve patologları zorlamaktadır. Biallelik EIF2AK4 mutasyonlarının tanımlanması, akciğer biyopsisi olmadan kalıtsal PVOD/PCH tanısının doğrulanmasına izin verir ve sadece mevcut PAH tedavilerine iyi yanıt vermeyen bu özel PAH formunu tanımlamakla kalmayıp aynı zamanda bu ilaçlar kullanıldığında pulmoner ödemin gelişebileceğini de tahmin etmemizi sağlar [61]. Ayrıca IPAH veya HPAH tanısı olan hastaların bir alt grubu da biallelik patojenik EIF2AK4 mutasyonları taşıyabilir. Bu bireyler hastalığın 50 yaşın altında ortaya çıkması ve akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) tahmin edilenin %50'sinin altında olması ile karakterizedir [62-64]. Bu nedenle, klinisyenlere tedaviye rehberlik etmek ve aile üyelerinde de risk değerlendirmesi uygulamak için düşük DLCO'lu genç PAH hastalarında EIF2AK4 mutasyonlarını test etmelerini öneriyoruz [63].

Genomik çalışmalardan elde edilen bulgular, aynı zamanda hastalık sürecini ve tedavi yanıtlarını daha iyi anlamak için de kullanılmaya başlanmıştır. HEMNES ve ark. [65], kalsiyum kanal bloker tedavisine iyi cevap veren PAH alt fenotipine sahip hastalarda, periferik kanda özgün bir RNA ekspresyonunu tanımladılar ve bunu ilaca yanıt vermeyi öngörmede invazif olmayan bir yaklaşım olarak kullanmayı önerdiler. WES yöntemi kullanılarak, bu alt fenotipin altında yatan genetik varyantlar da tanımlandı [66]. Daha önce tartışıldığı gibi, PAH riski, sağkalım ve/veya tedaviye farmakogenomik cevapla ilişkili yaygın genetik varyantlar tanımlanmıştır. Son zamanlarda, *SIRT3* ve *UCP2*'de sık görülen fonksiyonel varyantların, PAH hastalarında [67] dikloroasetat tarafından piruvat dehidrojenaz kinazın inhibe edilmesine yanıtı öngördürebileceği bir faz 2 klinik çalışmasında gösterilmiş ve bu ilaçla gelecekteki hassas tıp çalışmalarının önünün açılacağı vurgulanmıştır.

Genlerden Tedavilere

Genetik çalışmalarda vurgulanan moleküler yollar, şimdilerde birkaç yeni tedavi yaklaşımın konusu olmuştur (şekil 2). LONG ve ark. [68], heterozigot *BMPR2* eksik farelerde BMP9 verilmesinin faydalı etkilerini rapor etmiş, bağlanan molekül dozunu artırarak *BMPR2* haployetmezliğini düzeltmenin, insanlarda PAH için hedefe yönelik bir tedavi oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir. Reseptör düzeyindeki yaklaşımlar, tam uzunluktaki proteini [69] düzeltmek için ataluren kullanarak anlamsız mutasyonların üretim sonrası anlamsal çevirisini veya klorokinle *BMPR2*'nin lizozomal parçalanmasını yavaşlatarak hücre yüzeyindeki reseptör yoğunluğunu arttırmayı içerir [70, 71]. Her iki yaklaşım da, deneysel modellerde in vitro olarak BMP sinyalizasyonunu düzeltmiş ve lizozomal blokaj PH'yi tersine çevirmiştir. Etanersept ile TNF- α 'nın inhibisyonu sadece inflamasyonu hedeflemekle kalmaz, reseptör yıkımını ve *BMPR2*'nin proteozomal yıkımını da azaltabilir [45].



ŞEKİL 2 Genlerden tedavilere: Pulmoner arter hipertansiyonunda (PAH) bireysel ilaç yaklaşımları. BMP(R): kemik morfogenetik proteini (reseptörü); BRE: BMP'ye duyarlı eleman; CAV1: caveolin-1; FKBP12: 12-kDa FK506 bağlayıcı protein. Endotel hücrelerinde BMP sinyalizasyonu, ALK1/BMPR2 reseptör kompleksi vasıtasıyla BMP9 ve BMP10 ligandlarına aracılık eder. Endoglin aksesuar reseptörü olarak görev yapar. Sinyalizasyona reseptör Smad'sın (Smad1, 5 ve 8) fosforilasyonu aracılık eder, bunlar daha sonra Smad4 ile birleşir ve düzenleyici bölgelerde BRE'leri içeren genleri düzenleyerek çekirdeğe hücre çekirdeğine geçer. CAV1, reseptör kolokalizasyonunu kolaylaştırırken, KCNK3, pulmoner vasküler tona katkıda bulunan bir potasyum kanalını kodlar. Kalıtsal PAH'da mutasyona uğrayan genler koyu renkli işaretlenmiştir. Bu yollara yönelik potansiyel tedavi yaklaşımları şunları içerir: BMP9 ligandının dışarıdan verilmesi, fonksiyonel BMPR2 reseptörünün mevcudiyetini arttırmak (hidroksiklorokin, etanersept), fonksiyonel BMPR2 veya Smad8 proteininin düzeltilmesi için anlamsız mutasyonlarının okunmasının teşvik edilmesi (ataluren), BMP tip 1 reseptörleri (FK506), FKBP12'nin salınması suretiyle inhibisyonu ile aşağı akış sinyalizasyonunu arttırmak, CAV1 aracılı reseptör yapımını (elafin) teşvik etmek veya KCNK3 kanal iletkenliğini geri kazandırmak (ONO-RS-082).

Elafin, CAV1 üzerinden reseptör yapımını teşvik ederek ve BMP sinyalini arttırarak deneysel PH'ı tersine çevirir [72]. BMPR2 baskılanmasının ve FK506'nın BMP sinyalizasyonunu arttırdığı gösterilmiş ve BMP sinyalizasyonunu baskılayan FK-bağlayıcı protein 12'nin engellenmesinin deneysel PH'ı tersine çevirdiği bulunmuştur [73]. Faz 2a klinik çalışmaları PAH'da düşük doz FK506'nın güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini ortaya koymuştur [74]. BMP yolunun ötesinde, KCNK3 mutasyonları, en azından bazı mutasyonlar için fosfolipaz A2 inhibitörü ONO-RS-082 ile geri kazanılabilen potasyum kanal iletkenliğinin azalmasına yol açar [10]. Bu çalışmalar, temel genetik çalışmaların, potansiyel tedavi yöntemlerine dönüştürülmesinde kaydedilen gözle görülebilir bir ilerlemenin altını çizmektedir. Altta yatan mutasyonların doğrudan düzeltilmesi şu anda zor olsa da, gen düzenleme teknolojilerindeki hızlı gelişmeler, akciğer damarlarında hedeflenen mutasyonun düzeltilmesini gelecekte gerçekçi bir olasılık haline getirebilir.

Önerilen Gelecek Adımlar

Bu farklı genomik yaklaşımlar, PAH hasta bakımını iyileştirmek için moleküler tıbbın kullanımının ileriye dönük potansiyelini vurgulamaktadır. ABD ve Avrupa'da halen birçok büyük ölçekli genetik/genomik çalışmaları yürütülmektedir. PAH için ABD Ulusal Biyolojik Örnek ve Veri Deposu ("PAH Biobank"; www.pahbiobank.org), 3000 grup 1 PAH hastası için genetik veri (hedeflenmiş DNA dizilimi, WES ve genom bazlı tek nükleotid polimorfizmi) üretiyor. İngiltere'deki BRIDGE Projesi, WGS verilerinin üretildiği nadir hastalıklardan biri olarak PAH'ı içermektedir (<https://bridgestudy.medschl.cam.ac.uk/pah.shtml>). Avrupa'lı 1250'den fazla IPAH/ailesel PAH hastası, hastalığa katkıda bulunan altta yatan genetik çeşitliliği araştırmak için analiz edilmektedir. Ek olarak, ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri PVDOMICS girişimi, derin klinik fenotiplemeyi çoklu "omic" analizleriyle birleştirerek geleneksel Dünya Sağlık Örgütü grupları arasında yeni moleküler sınıflandırmaları tanımlamayı amaçlamaktadır [75]. Ancak bu tür kohort ve girişimlerle, hastalığın daha eksiksiz şekilde genomik olarak anlaşılmasını sağlamak üzere PAH'ın altındaki genetik faktörlerin çeşitliliğini keşfetmeye yetecek güce sahip olmaya başlayacağız. İdeal olarak, bu yöntemler yeni ilaçlar için ek yeni hedeflerin belirlenmesine yol açacaktır. Ayrıca bu PAH için önleme stratejilerini ve PAH'ın genetik sınıflandırmasına dayanan prognozun öngörülmesini kolaylaştırabilir.

Çıkar çatışması: N.W. Morrell, mevcut çalışma dışında Morphogen-IX'ten bağış ve kişisel ücretler almıştır. M.A. Aldred, çalışmanın yürütülmesi sırasında NIH'den burs almıştır. W.K. Chung'ın açıklayacak bir şeyi yok. C.G. Elliott, Bayer ve Bellerophon'dan yürütme komitesi çalışması için kişisel ücretler, Actelion'dan kayıt ve veri güvenliği izleme için bağış ve kişisel ücretler almıştır ve ücreti işverene (Intermountain Healthcare) ödenmek üzere, Lung LLC'nin son nokta kararını veren bir danışmandı. W.C. Nichols'un açıklayacak bir şeyi yok. F. Soubrier'in açıklayacak bir şeyi yok. R.C. Trembath'ın açıklayacak bir şeyi yok. J.E. Loyd'ın açıklayacak bir şeyi yok.

Referanslar

- Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 194–197.
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*. *Nat Genet* 2000; 26: 81–84.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene *PPH1*) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–744.
- Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II. *J Med Genet* 2000; 37: 741–745.
- Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. *BMPR2* mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 129–137.
- Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385–1389.
- Shintani M, Yagi H, Nakayama T, et al. A new nonsense mutation of *SMAD8* associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009; 46: 331–337.
- Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9: 1416.
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336–343.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351–361.
- Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. *TBX4* mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500–506.
- Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11: e001887.
- Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126.
- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325–334.

- 15 Harrison RE, Berger R, Haworth SG, *et al.* Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435–441.
- 16 Chaouat A, Coulet F, Favre C, *et al.* Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446–448.
- 17 Best DH, Sumner KL, Austin ED, *et al.* *EIF2AK4* mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145: 231–236.
- 18 Eyries M, Montani D, Girerd B, *et al.* *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
- 19 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 20 Germain M, Eyries M, Montani D, *et al.* Genome-wide association analysis identifies a susceptibility locus for pulmonary arterial hypertension. *Nat Genet* 2013; 45: 518–521.
- 21 Benza RL, Gomberg-Maitland M, Demarco T, *et al.* Endothelin-1 pathway polymorphisms and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1345–1354.
- 22 Damico R, Kolb TM, Valera L, *et al.* Serum endostatin is a genetically determined predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 208–218.
- 23 Farha S, Hu B, Comhair S, *et al.* Mitochondrial haplogroups and risk of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2016; 11: e0156042.
- 24 Ventetuolo CE, Mitra N, Wan F, *et al.* Oestradiol metabolism and androgen receptor genotypes are associated with right ventricular function. *Eur Respir J* 2016; 47: 553–563.
- 25 Austin ED, Cogan JD, West JD, *et al.* Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J* 2009; 34: 1093–1099.
- 26 David L, Mallet C, Mazerbourg S, *et al.* Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood* 2007; 109: 1953–1961.
- 27 Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, *et al.* Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *J Biol Chem* 2009; 284: 15794–15804.
- 28 Yang X, Long L, Southwood M, *et al.* Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2005; 96: 1053–1063.
- 29 Drake KM, Zygumunt D, Mavrikis L, *et al.* Altered microRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1400–1408.
- 30 Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, *et al.* SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 2008; 454: 56–61.
- 31 Drake KM, Comhair SA, Erzurum SC, *et al.* Endothelial chromosome 13 deletion in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension dysregulates SMAD9 signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 850–854.
- 32 Ravindran R, Loebbermann J, Nakaya HI, *et al.* The amino acid sensor GCN2 controls gut inflammation by inhibiting inflammasome activation. *Nature* 2016; 531: 523–527.
- 33 Chan MC, Nguyen PH, Davis BN, *et al.* A novel regulatory mechanism of the bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway involving the carboxyl-terminal tail domain of BMP type II receptor. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 5776–5789.
- 34 Bonor J, Adams EL, Bragdon B, *et al.* Initiation of BMP2 signaling in domains on the plasma membrane. *J Cell Physiol* 2012; 227: 2880–2888.
- 35 Wertz JW, Bauer PM. Caveolin-1 regulates BMPRII localization and signaling in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 557–561.
- 36 Prewitt AR, Ghose S, Frump AL, *et al.* Heterozygous null bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations promote SRC kinase-dependent caveolar trafficking defects and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *J Biol Chem* 2015; 290: 960–971.
- 37 Atkinson C, Stewart S, Upton PD, *et al.* Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672–1678.
- 38 Achcar RO, Demura Y, Rai PR, *et al.* Loss of caveolin and heme oxygenase expression in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 696–705.
- 39 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.
- 40 Hamid R, Cogan JD, Hedges LK, *et al.* Penetrance of pulmonary arterial hypertension is modulated by the expression of normal *BMP2* allele. *Hum Mutat* 2009; 30: 649–654.
- 41 Phillips JA III, Poling JS, Phillips CA, *et al.* Synergistic heterozygosity for TGFbeta1 SNPs and *BMP2* mutations modulates the age at diagnosis and penetrance of familial pulmonary arterial hypertension. *Genet Med* 2008; 10: 359–365.
- 42 Cogan J, Austin E, Hedges L, *et al.* Role of *BMP2* alternative splicing in heritable pulmonary arterial hypertension penetrance. *Circulation* 2012; 126: 1907–1916.
- 43 Gu M, Shao NY, Sa S, *et al.* Patient-specific iPSC-derived endothelial cells uncover pathways that protect against pulmonary hypertension in *BMP2* mutation carriers. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 490–504.
- 44 Soon E, Crosby A, Southwood M, *et al.* Bone morphogenetic protein receptor type II deficiency and increased inflammatory cytokine production. A gateway to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 859–872.
- 45 Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, *et al.* TNFalpha drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling. *Nat Commun* 2017; 8: 14079.
- 46 Song Y, Jones JE, Beppu H, *et al.* Increased susceptibility to pulmonary hypertension in heterozygous *BMP2*-mutant mice. *Circulation* 2005; 112: 553–562.
- 47 Kiskin FN, Chang CH, Huang CJZ, *et al.* Contributions of *BMP2* mutations and extrinsic factors to cellular phenotypes of pulmonary arterial hypertension revealed by iPSC modeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 271–275.

- 48 Liu D, Yan Y, Chen JW, et al. Hypermethylation of *BMPR2* promoter occurs in patients with heritable pulmonary arterial hypertension and inhibits *BMPR2* expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:925–928.
- 49 Qin W, Zhao B, Shi Y, et al. *BMPRII* is a direct target of miR-21. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009;41:618–623.
- 50 Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenetic protein receptor type II through a novel STAT3–microRNA cluster 17/92 pathway. *Circ Res* 2009;104:1184–1191.
- 51 Federici C, Drake KM, Rigelsky CM, et al. Increased mutagen sensitivity and DNA damage in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:219–228.
- 52 Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, et al. Role for DNA damage signaling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:786–797.
- 53 de Jesus Perez VA, Yuan K, Lyuksyutova MA, et al. Whole-exome sequencing reveals *TopBP1* as a novel gene in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1260–1272.
- 54 Li M, Vattulainen S, Aho J, et al. Loss of bone morphogenetic protein receptor 2 is associated with abnormal DNA repair in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:1118–1128.
- 55 Chen PI, Cao A, Miyagawa K, et al. Amphetamines promote mitochondrial dysfunction and DNA damage in pulmonary hypertension. *JCI Insight* 2017;2:e90427.
- 56 Girerd B, Montani D, Jais X, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016;47:541–552.
- 57 Jones DL, Sandberg JC, Rosenthal MJ, et al. What patients and their relatives think about testing for *BMPR2*. *J Genet Couns* 2008;17:452–458.
- 58 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424.
- 59 Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of *BMPR2* mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377–1383.
- 60 Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an *ACVRL1 (ALK1)* mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851–861.
- 61 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.
- 62 Shi R, Ling X, Li X, et al. Tuning hexagonal NaYbF₄ nanocrystals down to sub-10 nm for enhanced photon upconversion. *Nanoscale* 2017;9:13739–13746.
- 63 Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of *EIF2AK4* mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017;136:2022–2033.
- 64 Best DH, Sumner KL, Smith BP, et al. *EIF2AK4* mutations in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2017;151:821–828.
- 65 Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015;131:401–409.
- 66 Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:464–475.
- 67 Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci Transl Med* 2017;9:eaa04583.
- 68 Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2015;21:777–785.
- 69 Drake KM, Dunmore BJ, McNelly LN, et al. Correction of nonsense *BMPR2* and *SMAD9* mutations by ataluren in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:403–409.
- 70 Dunmore BJ, Drake KM, Upton PD, et al. The lysosomal inhibitor. *Hum Mol Genet* 2013;22:3667–3679.
- 71 Long L, Yang X, Southwood M, et al. Chloroquine prevents progression of experimental pulmonary hypertension via inhibition of autophagy and lysosomal bone morphogenetic protein type II receptor degradation. *Circ Res* 2013;112:1159–1170.
- 72 Nickel NP, Spiekeroetter E, Gu M, et al. Elafin reverses pulmonary hypertension via caveolin-1-dependent bone morphogenetic protein signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1273–1286.
- 73 Spiekeroetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates *BMPR2*. *J Clin Invest* 2013;123:3600–3613.
- 74 Spiekeroetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1602449.
- 75 Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circ Res* 2017;121:1136–1139.

Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül ve pulmoner dolaşım patofizyolojisi: güncelleme

Anton Vonk Noordegraaf¹, Kelly Marie Chin², François Haddad³, Paul M. Hassoun⁴, Anna R. Hemnes⁵, Susan Roberta Hopkins⁶, Steven Mark Kawut⁷, David Langleben⁸, Joost Lumens^{9,10} ve Robert Naeije^{11,12}

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tutanakları” Serisi No: 3

N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau tarafından yayına hazırlanmıştır

Katılımcılar: ¹Amsterdam UMC, Amsterdam Vrije Üniversitesi, Akciğer Hastalıkları, Amsterdam Kardiyovasküler Bilimler, Amsterdam, Hollanda. ²Güney Batı Teksas Üniversitesi, Akciğer ve Yoğun Bakım Bölümü, Dallas, Teksas, ABD. ³Stanford Üniversitesi ve Stanford Kardiyovasküler Enstitüsü, Kardiyovasküler Cerrahi Bölümü, Palo Alto, CA, ABD. ⁴Johns Hopkins Üniversitesi, Akciğer ve Yoğun Bakım Bölümü, Baltimore, MD, ABD. ⁵Vanderbilt Üniversitesi Tıp Merkezi, Allerji, Akciğer ve Yoğun Bakım Bölümü Medical Center, Nashville, TN, ABD. ⁶California Üniversitesi, Tıp Fakültesi, San Diego, La Jolla, CA, ABD; ⁷Penn Kardiyovasküler Enstitüsü, Pennsylvania Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Tıp ve Klinik Epidemiyoloji ve Biyoistatistik Merkezi, Philadelphia, PA, ABD. ⁸Pulmoner Vasküler Hastalıklar Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Yahudi Genel Hastanesi ve McGill Üniversitesi, Montreal, QC, Kanada. ⁹Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi, CARIM Kardiyovasküler Hastalıklar Okulu, Maastricht, Hollanda; ¹⁰Bordeaux, Üniversitesi LIRYC (Kalp Ritmi ve Modelizasyonu Enstitüsü), Bordeaux, Fransa. ¹¹Eraasme Üniversitesi Hastanesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Brüksel, Belçika. ¹²Kalp-Solunum Sistemi Egzersiz Fizyolojisi Laboratuvarı, Brüksel Serbest Üniversitesi, Motor Bilimler Fakültesi Brüksel, Belçika

Yazışma adresi: Anton Vonk Noordegraaf, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Pulmonary Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands. E-mail: a.vonk@vumc.nl

ÖZET Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların kaderini sağ ventrikül fonksiyonu belirler. Sağ kalp yetersizliği art yük artışının sonucu olması nedeniyle, ventrikül ve pulmoner damar sisteminden oluşan kardiyo-pulmoner birimin tam bir patofizyolojik tanımının yapılması, klinik verilerin doğru bir şekilde yorumlanması için gereklidir. Burada sağ kalp ile sağ kalbi etkileyen yükler arasındaki fonksiyonel etkileşimleri de içerecek şekilde bu birimin ve bileşenlerinin tanımlarını sunmaktayız. Bu fizyolojik tanım, sağ kalp kateterizasyonu verilerinin ve bunun yanı sıra ekokardiyografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen görüntüleme verilerinin yorumlanmasında bir iskelet oluşmasını sağlamaktadır. Son olarak, sağ ventrikülün basınç aşırı-yüküne moleküler uyumu ile ilgili önemli yolaklar da dahil, sağ kalp yetersizliği patofizyolojisi hakkında edinilen son bilgilerle bir güncelleme sunulmaktadır. Bu sonuçlara göre gelecekte yapılacak araştırmalar için yön gösterilmektedir.

Kardiyo-pulmoner birim: parçalarının toplamından fazlası

Sağ ventrikül fonksiyonu, ciddi pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında sonlanımı etkilemesi nedeniyle büyük klinik önem taşır [1, 2]. PH' da sağ kalp yetersizliğinin yalnızca kalp kasının hastalığının bir sonucu olmayıp artmış (arteriyel) art yükün bir sonucu olduğu gerçeği dikkate alındığında, sağ kalp yetersizliği incelenirken kardiyopulmoner birimin tam bir tanımına gerek vardır (şekil 1a ve b). Kardiyopulmoner birim iki ana fonksiyonel alt sistemden yani sağ ventrikül ve pulmoner damarlardan oluşur ve her ikisinin de kendine has yapısal özellikleri vardır (şekil 1b). Ventrikül basınç-hacim döngüsü analizi sağ ventrikül fizyolojisinin anlaşılmasında merkezi öneme sahipken, basınç-akım analizi pulmoner hemodinamiklerin anlaşılmasında merkezi öneme sahiptir. Kasılma, sertlik ve her ne kadar daha az bilinmekte ise de ventrikül gevşeme zamanı sabiti (τ) sağ ventrikül yapısal özelliklerini oluştururken (hepsi yükten bağımsızdır); pulmoner damar sistemi için ise direnç ve uyum, devamlı ve pulsatil yükün yapısal özelliklerini belirler.

Ventrikülün yapısal özellikleri ile yükü arasındaki etkileşimler global fonksiyonu belirler ve genel olarak bir yandan kalp debisi (KD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile diğer yandan da basınç (ortalama, sistolik ve diyastolik basınç) ile tanımlanır. Pulmoner dolaşımın tamamındaki basınç gradiyenti de bu kategoriye girer. Sağ ventrikülün arteriyel yüke enerji transferi "eşleşme" terimini kullandığımız özel bir etkileşim formudur. Pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) ventriküler adaptasyon sürecinin fizyolojik olarak tanımlanmasında eşleşme kavramı özel önem taşımaktadır: Sağ ventrikül uyumunun iyi olması durumunda sıklıkla ventrikülo-arteriyel eşleşme korunurken, sağ ventrikülün kötü uyumu durumunda ventrikülo-arteriyel eşleşme farklı oranlarda etkilenir (Şekil 2). Bu kavramlar takip eden bölümde ayrıntılarıyla tartışılacaktır.

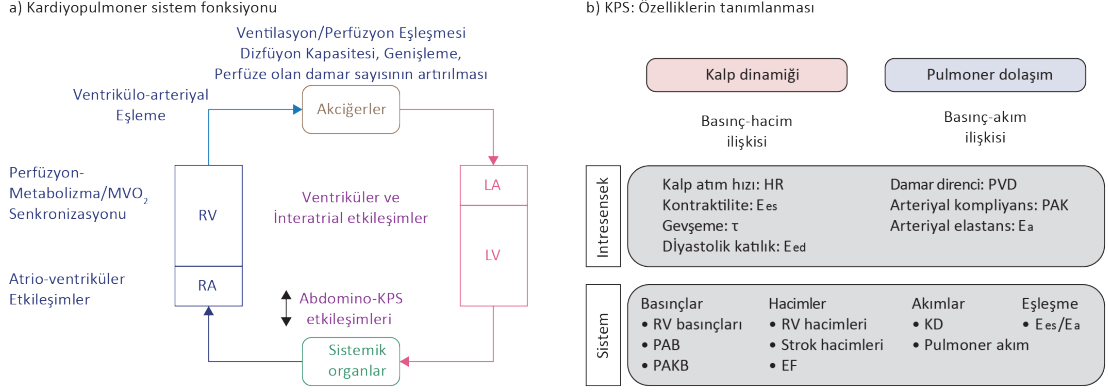
Bir alt sistemin yapısal özelliği ve global fonksiyonu ya da sistem özellikleri arasındaki bu ayrımın önemli fizyolojik sonuçları vardır. Örneğin PAH hastalarında sağ ventrikül EF' deki (RVEF) azalmaya karşın, ventriküler elastans (yani sistol sonu elastans [Ees]) ile ölçülen sağ ventrikül kasılması genellikle artmıştır ve azalmamıştır [3].

Tanımlar

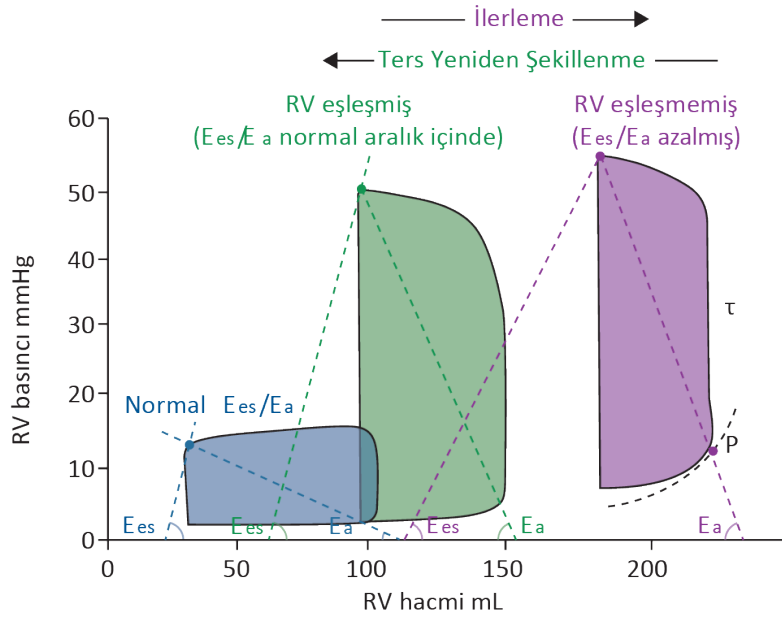
Bu bölümde sağ ventrikül adaptasyonu ve sağ ventrikül yetersizliği alanı ile ilgili önemli kavramların standardize edilmesine yardımcı olabilecek bazı tanımlar sunulmaktadır.

- PH' da *sağ kalp yetersizliği* sağ kalp fonksiyonunda, istirahatte ya da egzersiz, büyüme ve gelişme ya da gebelik gibi fizyolojik olarak zorlayıcı koşullarda yetersiz kan akımı ve/veya doluş basıncında artışla sonuçlanabilecek bir azalma ile belirlenen klinik bir

sendrom olarak tanımlanabilir. Sağ kalp yetersizliğinin başlıca semptomları arasında nefes darlığı ve bitkinlik ve bunun yanı sıra yüklenme vardır. Kalp yetersizliğinin şiddeti sıklıkla New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıfına göre ya da yüklenme derecesine göre alt kategorilere ayrılmaktadır.



ŞEKİL 1 Kardiyopulmoner sistem (KPS): a) fonksiyon ve b) özelliklerin tanımlanması. MVO₂: miyokart oksijen tüketimi; RV: sağ ventrikül; RA: sağ atrium; LA: sol atrium; LV: sol ventrikül; Ees: sistol sonu elastans; τ : ventrikül gevşeme zamanı sabiti; Eed: diyastol sonu elastans; PVD: pulmoner damar direnci; PAK: pulmoner arteriyel kompliyans; Ea: arteriyel elastans; PAB: pulmoner arteriyel basınç; PAKB: pulmoner arteriyel kama basıncı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; KD: kalp debisi. Alt sistemler (ya da birimler: kalp ve ilgili yükü) ventrikül basınç-hacim ilişkisinden ve pulmoner basınç-akım ilişkisinden kaynaklanabilen yapısal fonksiyonları ile tanımlanır. Sistem parametreleri kardiyopulmoner etkileşimin sonucudur.



ŞEKİL 2 Sağ ventrikül (RV) basınç-hacim analizi. Üç farklı evrede basınç-hacim döngüsü: normal (mavi), pulmoner hipertansiyon (yeşil) ve sağ ventrikül yetersizliği (mor). Ees: sistol sonu elastans; Ea: arteriyel elastans; τ : ventrikül gevşeme zamanı sabiti. $P = \alpha(e^v - 1)$ diyastolik basınç-hacim ilişkisini tanımlar. [11]'den izin alınarak kopyalanmış ve değiştirilmiştir.

- PH' da sağ ventrikül uyumu bir uçta uyumlu diğer uçta kötü uyumlu ventrikül olan bir süreci temsil eder. PH' da uyum sağlamış bir sağ ventrikül atım hacminin (SV), sistolik fonksiyonun ve normal doluş basınçlarının korunduğu hafifçe dilate bir sağ ventrikül ile tanımlanırken kötü uyumlu bir sağ ventrikül azalmış atım hacmi ve sistolik fonksiyonun ve artmış doluş basınçları ve dilate bir sağ ventrikül ile tanımlanır. Sonraki bölümdeki tartışıldığı gibi uyumlu ventriküllerde ventrikülo-arterial eşleşme korunurken kötü uyumlu ventriküllerde genellikle eşleşme yoktur (Şekil 2).

- Alt sistem fonksiyonu (kardiyak ya da pulmoner damar sisteminin yapısal özellikleri): yükten bağımsız olarak sağ ventrikül tanımı (Ees ve diyastol sonu elastans [Eed]) ya da sağ ventrikül fonksiyonundan bağımsız olarak pulmoner vasküler yük [pulmoner arteriyel direnç (PVD), ya da arteriyel elastans (Ea) ve pulmoner arteriyel kompliyans (PAK)].

- İki alt sistemin etkileşimden kaynaklanan sistem fonksiyonu yani ventriküler pompa ve art yükü. SV, KD, basınç ve ekokardiyografi ya da kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (KMR) ile elde fonksiyonel görüntüleme parametrelerinde etkileşim

sonuçları. RVEF ya da SV/sağ ventrikül sistol sonu hacmi (ESV) gibi sistolik fonksiyon tanımları da fonksiyonel etkileşimin sonucudur ve eşleşmeyi temsil etmez.

- *Eşleşme*: sağ ventrikül fonksiyonu pulmoner vasküler yüküne adapte olduğu yani enerji transferinin en etkili olduğu koşul. Bu eşleşme sistolik ve arteriyel elastans (E_{es}/E_a) ile tanımlanır (şekiller 1b ve 2).

Her ne kadar bu makale sağ ventriküle odaklansa da ventriküllerin birbirine bağımlılığının PH'da önemli bir rol oynadığına dikkat edilmelidir. Sağ ventrikülün sol ventrikülle ortak bir septumu olması, ortak miyokart lifleri ile çevrili olmaları ve (sıkı bir şekilde değil) genişleyebilir bir perikardiyum bulunmaları nedeniyle yalnızca sağ ventrikül değil sol ventrikül de PH'ya katılır (şekil 1a) [4, 5]. Ventriküller arasındaki bu bağımlılık PH'da erken sol ventrikül diyastol sırasında septumun hızla sola doğru eğilmesi ile görünür hale gelir. Bu tipik septum hareket anormalliği, bağımsız sağ ventrikül duvar kasılmasının septuma ve sol ventrikül serbest duvarına göre uzayarak, ventriküller arasında gevşemenin eşleşmesini bozmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Bu durumda septum PH zemininde sağ ve sol ventrikül doku yükü arasındaki dengesizliği haber veren bir haberci gibi davranmakta, sağ ventrikül dokusunun aşırı yükünü yansıtmaktadır. Erken diyastolde septumun sola doğru bu hızlı hareketine aynı zamanda geç sağ ventrikül ejeksiyonu sırasında septum ve sol ventrikül miyokardında gerilme eşlik eder ve bu gerilme sağ ventrikülün mekanik etkisizliğine neden olur ve sol ventrikülün olması gerekenden az dolmasına [9] ve küçülmesine [10] yol açar. PH'da septal eğim genellikle metriktir ve hem ventriküller arasındaki basınç gradyentini ve ventriküllerin göreceli boyutunu, hem de kasılmadaki uyum bozukluğunu yansıtmaktadır [7].

Sağ ventrikülün yükten bağımsız olarak değerlendirilmesi

Sağ ventrikül fonksiyonu basınç-hacim ilişkisi (şekil 2) [11] ile tanımlanabilir ve bu nedenle sağ ventrikül hacimlerinin ve basınçlarının ölçüm (özellikle fizyoloji incelemeleri için olmak üzere) PH'da sağ ventrikülün değerlendirilmesi için yararlıdır. Sağ ventrikül fenotiplemesini yapısal görüntüleme, hemodinamikler, moleküler görüntüleme ve biyo-belirteçlerle bir araya getiren bir yaklaşıma şematik bir genel bakış Ek Şekil S1a'da verilmektedir.

Sistol

Ventrikül E_{es} , sağ ventrikülün yükten bağımsız tanımı ve günümüzde referans olarak kullanılan kasılma ölçütüdür; miyositin kasılma gücüne ve kalp kası kitlesine (hipertrofi) bağlıdır [12, 13].

Ees' nin elde edilmesi basınç-hacim döngüsüne dayanır (şekil 2). Ees' nin değerlendirilmesi için en iyi yöntem ventrikül dolumunu azaltmaktır; örneğin Vena Cava' nın kısmi olarak tıkanması ve sonucunda oluşan döngü serisini analiz etmektir [14]. Sistol sonu basınç (Pes)-hacim noktalarının birbirine bağlanması Pes-hacim ilişkisini verir ve eğimi Ees' dir. Bu yaklaşımın girişimsel olması ve klinikte yapılamaması nedeniyle tek-atım yöntemleri geliştirilmiştir [13, 15]. PAH hastalarında Ees' nin 5 katına kadar artabilmesi sağ ventrikülün çalıştığını ve yüksek oranda kasılabilir olduğunu gösterir [16]. Ek olarak farmakolojik (genellikle dobutamin) ya da fizyolojik strese (egzersiz) elastans yanıtı kasılabilir rezervin değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir. Normal sağ ventrikül Ees genellikle egzersiz ile artar [3]. Basınç yükü fazla olan ventrikülde her ne kadar başlangıç normalden daha yüksek olsa da egzersizle ya da dobutamin infüzyonuna yanıt olarak artışın derecesi duyarsızlaşmayı göstermektedir [3, 17]. Daha ileri olgularda egzersizde kasılma rezervi yoktur ve hatta azalabilir [3].

Diyastol

Uygulamada sağ ventrikülün diyastolik özelliklerinin temsilcileri olarak sıklıkla sağ atrium basıncı ve santral venöz basınç kullanılır; 1991'de yapılan ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri orijinal arşiv çalışmasından başlayarak sağ atrium basıncı tutarlı bir şekilde PAH' ın sonucu ile ilgili bulunmuştur [18]. Yükten bağımsız ölçümlerin kullanımının hacim durumuna ya da dolum koşullarındaki değişikliklere yanıt verme durumunun daha iyi anlaşılmasına olanak sağlama avantajı vardır. Ventrikül Eed, diyastol fonksiyonunu yükten bağımsız olarak temsil eder ve en iyi tanımını kısmi vena cava tıkanması ile elde edilen basınç-hacim döngüleri ile belirlenen bir diyastolik elastans eğrisi verir. İlişki eğriseldir ve en uygun tanım ilişkiyi $P=\alpha(e^{\beta V}-1)$ formülüyle (α ve β eğriye uyarlama sabiteleri) diyastolik basınç-hacim noktalarından geçen bir üstel eğriye uyarlayarak elde edilir (Şekil 2) [11, 19]. Tek-atım yöntemi Eed' yi belirlemek için geliştirilmiştir [20, 21]. Eed artık $Eed=\alpha\beta e^{\beta V_{ed}}$ şeklinde hesaplanmakta olup V_{ed} diyastol sonu hacimdir (EDV) [21]. Daha karmaşık β hesaplamasının yanı sıra diyastolik katılık PAH' da sonucu öngörür [21].

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonu hastalığın şiddetiyle [20] ve aynı zamanda Ees [21, 22] ile yakından ilişkilidir. Ciddi PH' da sağ ventrikülün diyastolik katılığına fibroz ve azalmış fosforilasyon gibi özel biyolojik değişiklikler eşlik eder [20]. Her ne kadar Eed, Ees ile ilişkili olsa da diyastolik adaptasyon kapasitesi PH hastalarında değişken kalmaya devam etmektedir ve yaklaşmakta olan sağ ventrikül yetersizliğinin bir biyo-belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı tam olarak belirlenememiştir.

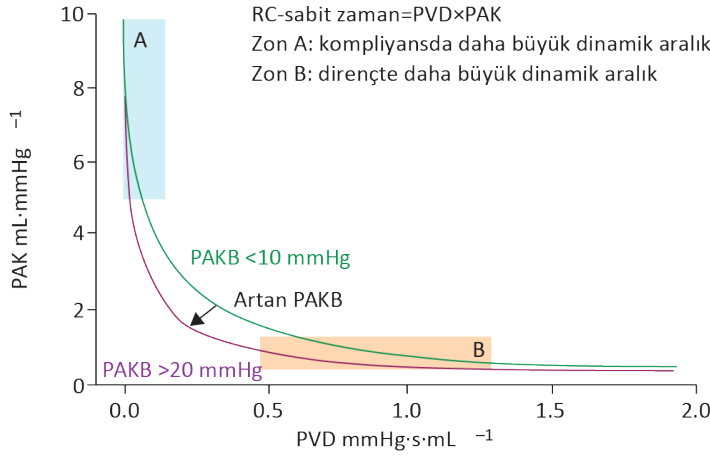
Kalpten bağımsız olarak pulmoner dolaşımın değerlendirilmesi

Pulmoner vasküler direnç

Pulmoner dolaşımı analiz ederken, yükün devamlı ve pulsatil bileşenlerinin ayrımını yapmak yararlı olur. Arteriyel yükün ana bileşenleri PVD ve toplam PAK' dır. Pulmoner sistemde iki bileşen arasında ters bir ilişki vardır (ileriye bakınız). PVD, $PVD=(oPAB-PAKB)/KD$ şeklinde hesaplanırken oPAB, ortalma pulmoner arteriyel basınç ve PAKB, pulmoner arteriyel kama basıncıdır. Toplam yükün ölçümü basınç-hacim döngüsünden $Ea=Pes/SV$ şeklinde hesaplanabilir (şekil 2). Pes mevcut değilse $Ea\sim oPAB/SV$ kullanılması önerilmiştir [23]; bununla birlikte özellikle daha yüksek basınç aralıklarında Pes oPAB ile olduğundan daha düşük tahmin edilebildiğinden bu tahmin dikkatle kullanılmıştır [24].

Pulmoner kapiller akım dinamik bir süreçtir. Bazal durumlarda her bir kapillerde akım aralık olur. Belli bir kapillerin taşıdığı akımda artış olasılığı durumunda perfüze olan kapiller sayısında artış olur. Hem perfüze olan kapillerlerde artış hem de gerilme akciğerin pulmoner arteriyel kan akımına uyumunda rol oynarlar. Bazal ya da orta derecede artmış kan akımlarında perfüze olan kapiller sayısında artış belirgindir [25, 26]. Çok yüksek bölgesel akım ve basınçlarda, lokal olarak kapillerlerin tamamının perfüze olmasından sonra kapiller gerginlik belirgindir [26–29]. Akciğerde perfüze olan kapiller sayısında artış ve kapiller gerginlik bölgesel farklılıklar gösterir ve yer çekimi, arteriyel ve post-kapiller venöz basınçlar, hava yolu basınçları ve hastalık durumlarının hepsinin bunda etkileri vardır [30–34].

Pulmoner dolaşım bir bütün olarak incelendiğinde, (sağlıklı) pulmoner dolaşımında arterler ve venler genişleyebilir olduğundan, “pulmoner vasküler basınç farkı-akım ilişkisi doğrusaldır ve başlangıç noktasından geçer” varsayımı doğru değildir. O halde artık basit formül geçerli değildir ve PVD iki parametre kullanılarak tanımlanabilir: α (pulmoner dolaşımla ilgili genişleyebilirlik katsayısı) ve $R0$ (referans direncin genellikle istirahatteki direnç olduğu varsayılır) [35, 36]. α erken pulmoner vasküler yeniden modellenmenin belirlenmesi için anlamlı olabilir ve egzersiz kapasitesi, sağ ventriküler fonksiyonu ve sonuç ile ilgili olup [37] istirahatte ve egzersizde pulmoner vasküler basıncın ve akımın doğru ölçümlerini gerektirir. Bu nedenle halen PH için sevk edilen hastaların standart hemodinamik değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmemektedir.



ŞEKİL 3 Direnç-kompliyans ilişkisi: pulmoner vasküler direnç (PVD) ile pulmoner arteriyel kompliyans (PAK) arasındaki ilişki RC-zaman sabit değeri (yani $PVD \times PAK$ ürünü) ile tanımlanır. PAKB: pulmoner arteriyel kama basıncı. İzin alınarak [11]'den kopyalanmış ve modifiye edilmiştir.

Pulmoner arteriyel kompliyans

Pulmoner dolaşımın pulsatil yükü sıklıkla PAK kullanılarak değerlendirilir. PAK'ı hesaplamak için en iyi yöntem "nabız basıncı" (PP) olarak adlandırılır ve sistolik ve diyastolik basınçlarını en iyi öngören uyum değerini tahmin etmek için girdi olarak akım dalgası ve direncin kullanıldığı iki elemanlı Windkessel modeline dayanmaktadır [38]. PAK'ın elde edilmesi için daha basit ve kabul edilen bir yöntem SV/PP oranının hesaplanmasıdır [39]. Bu oran sistolde periferik dolaşımında herhangi bir artış olmaksızın büyük elastik arterlerde SV'nin azaldığını varsayar. Bununla birlikte, perifere doğru sürekli bir akım vardır ve ejeksiyon sırasında vasküler hacim artışı azaltılmaktadır ve sonuç olarak PAK gerçekte olduğundan daha fazla tahmin edilir [40]. Değişik şiddet seviyelerinde PH oluşturulan girişimde bulunulmamış deney hayvanlarında SV/PP ile PAK'ın %60 ile %80 arasında fazla tahmin edildiği gösterilmiştir [40, 41]. Bu olduğundan yüksek tahmin durumu büyük olasılıkla hastanın durumuna bağlıdır. KMR ile belirlenmiş proksimal periferik arteriyel kompliyans PAK'ın %20'si civarındadır [42] ve sistemik arteriyel damar sistemi ile karşılaştırıldığında daha küçük damarların katkısının daha büyük olduğunu göstermektedir.

Pulmoner dolaşımın zaman sabitesi

Önceki bölümlerde istikrarlı ve pulsatil bileşenleri ayrı ayrı tanımladık, bununla birlikte daha önce bahsedildiği gibi, bunlar ters bir ilişki ile birbirlerine yakından bağlıdır. Diyastolde PAP

azalma eğrisi PVD ve PAK ile belirlenir. Birleşik etki PVD ve PAK'ın ürünü olarak formüle edilebilir ve bu nedenle arteriyel zaman sabiti olarak (RC-zaman) adlandırılır [43].

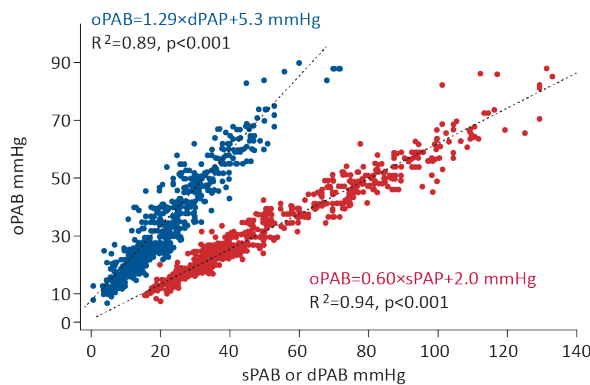
PVD ve PAK arasındaki ters ilişki ilk kez 1971'de bildirilmiştir [44]. Yakın zamanda bir dizi çalışma PVD ve PAK arasında ters bir ilişki olduğunu ve geniş bir PH şiddeti, etiyoloji ve tedavi yelpazesinde RC-zamanının sabit olduğunu göstermiştir (Şekil 3) [41, 45, 46]. Kalp yetersizliği olan hastalarda PAKB arttığında RC-zamanının azalıyor olması dikkate değerdir [47, 48]. Gerçek şudur ki PVD kama basıncını hesaba katarken SV/PP olarak hesaplanan kompliyans hesaba katmaz ve post-kapiller PH'da RC-zamanının değişmesine yol açar.

PVD ve PAK arasındaki ters ilişkiye bağlı olarak, PAK'da dinamik aralık hafif pulmoner vasküler hastalık (PVH) olan hastalarda daha büyük olurken (Şekil 3'de A zonu), daha ileri PVH olan hastalarda PVD' de dinamik aralık daha büyük olacaktır (Şekil 3'de B zonu). Bu nedenle, erken fazdaki hastalıkta PVH'deki değişiklikleri saptamakta PAK daha duyarlı olabilir. Ayrıca doğrusal tahmin modellerinin kullanıldığı birçok çalışmada geniş bir PVD aralığında PAH' ın sonucunu [49–52] bağımsız olarak öngördüğü saptanmıştır [53, 54]. Pulmoner damar sisteminin bu dikkat çekici yapısal özelliğinin bir başka sonucu da normal gönüllülerde ve olabilecek her tür etyolojide PH hastalarında [55, 56] PAKB' dan bağımsız olarak sistolik PAB (sPAB), diyastolik PAB (dPAB) ve oPAB arasında sıkı bir ilişki olduğunu belirlemesidir (Şekil 4) [57]:

$$sPAB=1.61 \times oPAB$$

ve

$$dPAB=0.62 \times oPAB$$



ŞEKİL 4 Ortalama, sistolik ve diyastolik pulmoner arteriyel basınç (mPAB, sPAB and dPAB) ilişkileri: pulmoner dolaşımında göreceli basınç değerleri birbirine sıkıca bağlıdır. İzin alınarak [57]'den kopyalanmış ve modifiye edilmiştir.

İlk bağıntı oPAB' in aşağıdaki formül kullanılarak Doppler ekokardiyografi ile tahmin edilen sPAB' a dayanarak hesaplanabileceği anlamına gelmektedir:

$$oPAB=0.62 \times sPAB$$

oPAB'ın bu yolla hesaplanan PH tanısal incelemeleri için sevk edilen hastalarda oPAB' in tahmin edilmesini sağlamaktadır [58]. Ekokardiyografiye dayanan çalışmalarda PH' yi tanımlamak için farklı sağ ventrikül basıncı eşikleri kullanılmıştır (örneğin 30, 35 ya da 40 mmHg). Formüle göre orta seviyede ventriküler dışarı akım yolu gradiyenti ve <15° insonasyon açısı varsayıldığında 40 mmHg seviyesindeki sağ ventriküler sistolik basıncı ile oPAB'ın en iyi tahmini 25 mmHg olacaktır.

Kardiyopulmoner birimin değerlendirilmesi

Fonksiyonel etkileşim

Klinikte yüküyle bağıntılı olarak sağ ventrikül fonksiyonunun tanımının prognostik değeri yüksektir. Ekokardiyografi ya da KMR ile ölçülen görüntüleme parametrelerinin çoğunluğu sağ ventrikül ile damar yükünün arasındaki etkileşimin sistemdeki fonksiyonunu yansıtmaktadır. Şu an için sağ ventrikül fonksiyonu ile en fazla ilgili olabilecek ölçümler hakkında öneride bulunulamamaktadır. Tercihen çok merkezli ve ileriye dönük olmak üzere *önsel* olarak belirlenmiş ilgilenilen değişkenler listesi ile daha fazla klinik araştırma gereklidir. Ölçümlerin yalnızca prognostik kapasitelerine ya da klinik kötüleşmeyi öngörmelerine dayanarak yeterli ölçümler olarak nitelendirilmedikleri, tekrar üretilebilir olmaları ve PH' da ihtisaslaşmış merkezlerde kolay değerlendirilebilir olmaları gerektiği gözden kaçırılmamalıdır.

Bununla birlikte sağ ventrikül EDV ve ESV' nin doğrudan ve dolaylı olarak ölçümlerinin, SV' nin türetilmesinin ve doluş basınçlarının en önemli prognostik bilgileri içerdiğine dair yeterli kanıt vardır. Bu uyumu sağlayan ve sağlayamayan sağ ventrikülden elde edilen basınç-hacim döngüleri ile açıklanabilir. Uyumu sağlayan sağ ventrikülden PH' da artan art yük hipertrofiye neden olur ve ventrikül boyutları ve SV az ya da çok korunurken kasılma artar [2, 4, 11, 59], buna karşın ilerleyici sağ ventrikül yetersizliğinde sağ ventrikül ilerleyici şekilde dilate olur ve SV düşer.

$SV/ESV=EF/(1-EF)$ formülünde gösterildiği gibi SV/ESV ile RVEF arasında ters bir ilişki olduğu dikkate alınmalıdır. Gerçekten de VANDERPOOL ve ark. [22] PH hastalarında bu ters ilişkinin var olduğunu göstermiştir [22]. Dolayısıyla, hem SV/ESV hem de RVEF benzer prognostik bilgi içermektedir ve eşleşmenin değil fonksiyonel etkileşimin parametreleri olarak kabul edilmelidir. RVEF ve SV/ESV'nin PAH hastalarında sonucu eşit derecede öngördükleri gösterilmiştir [60].

Kısalan sağkalımlar için titizlikle tanımlanan kestirim değerleri EF için 0.35 [60, 61] ve SV/ESV için 0.54 [22, 60] olmuştur. Her ne kadar teorik olarak RVEF ve SV/ESV oranının öngörme potansiyelinin benzer olması gerekirse de ikisi arasındaki hiperbolik ilişki nedeniyle SV/ESV oranı erken değişikliklere daha duyarlı olabilir [62]. Üstelik ESV'nin doğru bir şekilde belirlenmesi daha zordur. Bu iki parametrenin geniş ölçekli olarak birebir karşılaştırmaları bu konuyu çözebilir.

Eşleşme

Eşleşme ventrikülden arteriyel yüke enerji transferi anlamına gelir ve Ees/Ea oranı ile hesaplanabilir. Eğer ventrikülden yüke maksimum enerji transferi olursa değer 1 ile 2 arasında olacaktır (Şekil 2).

PAH hastalarında, sağ ventrikül hacimlerinin KMR ile ölçümlerine ve sağ ventrikül basınçlarının sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçümlerinde dayanarak Ees/Ea oranı tek atımlık olarak hesaplanarak eşleşme durumu bildirilmiştir [63]. Ees/EA oranının tek atımlık ölçümleri, deneysel hayvan çalışmalarında örneğin tek bir kez verilen prostasiklinin inotropik olmadığını [64] ve β -bloker ilaçların sağ ventrikülo-arteriyel eşleşmeyi bozabileceğini (tek uygulama) [11] ya da iyileştirebileceğini (kronik kullanım) [64] göstermiştir.

Kontrollerle karşılaştırıldığında PH'da Ees/Ea oranı düşmüştür ve kasılma adaptasyonunun ("homeometrik") yetersiz olduğunu ve sağ ventrikül yetersizliğinin yakın olduğunu gösterir. Bulgular gerek PAH gerekse kronik tromboembolik PH hastalarından oluşan küçük gruplarda ve sistemik değerlere benzer sağ ventrikül basıncı olan bir hasta hakkındaki olgu bildirimiyile doğrulanmıştır [3, 65–68]. Bu çalışmalarda Ees/Ea tek atım yöntemiyle [3, 63, 65, 67] ya da Valsalva manevrası yoluyla venöz dönüşün azaltılmasıyla elde edilen birden fazla basınç-hacim döngüsü kullanılarak ölçülmüştür [66, 68]. Ees/Ea istirahatte korunmuş ya da azalmış ancak egzersizde tutarlı bir şekilde azalmıştır. Egzersizde Ees/Ea oranının azalmasına sağ ventrikül EDV' de artış eşlik etmiştir [68].

İstirahat koşullarında eşleşme ventrikül uyumu sağlayabildiği sürece korunmuştur (şekil 2). Yalnızca basınç aşırı yükünün geç evrelerinde eşleşmeme oluşmuştur [11, 21]. Bu nedenle eşleşme erken hastalık durumunu belirlemek için duyarlı bir parametre değildir. Her ne kadar egzersiz sırasında ölçülen eşleşme daha önemli klinik bilgiler içerebilirse de bu ölçümlerin karmaşıklığı klinik kullanımını sınırlandıracaktır.

Pulmoner hemodinamiklerin pratik değerlendirilmesi

sPAB, SV ve KD gibi tek değişkenler sağ ventrikülle yükünün arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu tek bir değişkenle örneğin KD ile kalp gibi alt sistemler ya da arteriyel yük hakkında kantitatif bilgi elde edilemeyeceği anlamına gelmektedir. Bu nedenle egzersiz sırasında PAB' ta bir değişiklik sağ ventrikül kasılma gücünün bir ölçümü olarak kabul edilemez .

Basınçların doğru bir şekilde ölçümü

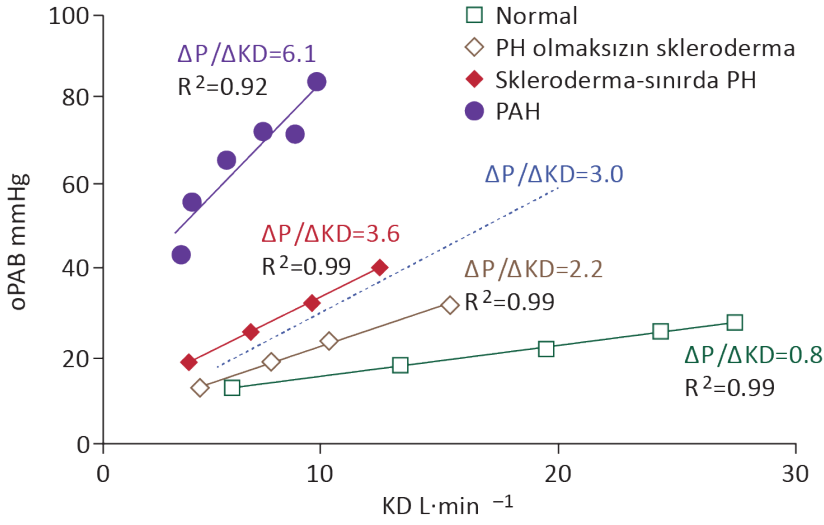
İstirahatte ve özellikle egzersiz sırasında PAB ve PAKB ölçümü solunum basıncındaki dalgalanmalar nedeniyle teknik açıdan güçtür. Egzersiz sonunda dinamik aşırı havalanma ve/veya akciğer hacminde azalma nedeniyle ekspirasyon sonunda PAWP' daki yapay artışlardan kaçınmak için birkaç solunum döngüsü boyunca pulmoner vasküler basınç eğrilerinden elde edilen değerlerin ortalamasının alınması tercih edilir [69]. 2015 Avrupa Kardiyoloji/Avrupa Solunum Derneği PH kılavuzu ölçümlerin kateterizasyon laboratuvarlarının çoğunluğunda standart işlem olarak uygulandığı şekliyle, istirahat sırasında ekspirasyon sonunda yapılmasını önermekte ancak egzersiz sırasında solunuma bağlı fazik değişiklikler aşırı olduğunda birkaç solunum döngüsünde yapılan ölçümlerin ortalamalarının alınmasına izin vermektedir [1, 70].

Pulmoner dolaşımın provokasyonu

Egzersiz ile pulmoner dolaşım provokasyon testi ile ya da sıvı ile provokasyon testi bazı merkezlerde on yıllardır klinik uygulamada kullanılmakla birlikte yeni standardize edilmiştir.

Egzersiz

Bundan böyle artan dinamik egzersiz provokasyonu sırasında normal oPAB üst sınırı $KD < 10 \text{ L} \cdot \text{dakika}^{-1}$ de 30 mmHg olarak belirlenmiştir ve 3 WU toplam pulmoner dirence ($TPD = oPAB/KD$) denk düşmektedir (Şekil 5) [37, 71, 72]. Yakın zamanda egzersize bağlı olarak oPAB' da $KD < 10 \text{ L} \cdot \text{dakika}^{-1}$ de $> 30 \text{ mmHg}$ artışların "egzersiz PH" olarak adlandırılması önerilmiştir [69].



ŞEKİL 5 Ortalama pulmoner arteriyel basınç (oPAB)–kalp debisi (KD) ilişkisi: sağlıkta ve hastalıkta $\Delta P/\Delta KD$ oranı. PH: pulmoner hipertansiyon; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon. İzin alınarak [71]’den kopyalanmış ve modifiye edilmiştir.

“Egzersiz PH’ nin” nedeni kalp yetersizliğinde olduğu gibi PAKB artışının yukarı akıma iletilmesi ya da PVH’ de, akciğer mekanizmalarının bozulması ya da hipoksida olduğu gibi PVD’ de artış olabilir [37, 69, 71]. Bu ayırıcı tanı klinik olasılığa ve nihai olarak PAKB’ nin ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının ölçülmesine dayanmaktadır. Egzersiz sırasında normal PAKB’ nin üst sınırının genellikle 15 ile 20 mmHg arasında olduğu düşünülmektedir ancak çok yüksek KD kapasitesi olan atletlerde ve yaşlı gönüllülerde daha yüksek değerler kaydedilebilir [73]. Bazıları normalin üst sınırı olarak 20 mmHg değerinin makul olduğunu düşünmektedir [74]. Bununla birlikte kalp yetersizliği tanısı için daha yüksek bir kestirim değeri olan 25 mmHg önerilmiştir [75]. Aynı şekilde oPAB için akıma göre düzeltilmiş ölçüm daha uygun olabilir ancak özel olarak bu konuya yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Egzersiz sırasında normalde TPD %30’ a kadar arttığı için PAKB/KD eğimleri 2 mmHg·L⁻¹·dakika⁻¹ değerini aşmamalıdır. Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan egzersiz testi çalışmalarındaki kontrol gruplarında ortalama 1 mmHg·L⁻¹·dakika⁻¹ civarında PAKB/KD eğimleri bildirilmiştir [71, 74, 75].

Sıvı provokasyon

Sol ventrikül diyastolik kompliyansında değişikliğe yol açan herhangi bir durumda ya da mitral kapak hastalığında sıvı provokasyonu PAKB’ da hızlı bir artışa yol açar [76]. Sıvı yükleme sağlıklı gönüllülerde yaş, cinsiyet, infüze edilen sıvının miktarı ve infüzyon hızı ile ilişkili olarak PAKB’ da artışa yol açar [77]. Güvenlilik ve stres etkililiği arasında en iyi uzlaşma olarak 5-10 dakikada 500 ml serum fizyolojik verme ve anormal PAKB ile normal PAKB arasında ayrımı için

optimal PAKB değerinin 18 mmHg olduğu konusunda bir görüş birliği oluşmaktadırl [76–80]. Bu görüş, PH için sevk edilen ve <5 dakika içinde 7 mL·kg⁻¹ serum fizyolojik (70 kg'lık bir hastada 0.5 L'ye denk düşmektedir) verilerek provokasyon yapılan 212 hasta hakkındaki bir raporla desteklenmiştir [80]. Sağlıklı olup ortalamadan uzak değerleri olan gönüllü sayısını sınırlamak için [80], 20 mmHg'lik bir kestirim değeri tercih edilebilir. Hem egzersiz hem de sıvı yükleme sistemik venöz dönüşü artırır ancak egzersizin sempatik venöz sistem aktivasyonu, toraks içi basınc değişiklikleri ve karma venöz ve arteriyel hipoksemi dahil ek etkileri vardır. Bu farklılıklar olasılıkla her birinin latent hastalığın tanısındaki etkililikleri üzerinde etkisi bulunmaktadır [81].

Sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde girişimsel olmayan değerlendirmenin yükselen rolü

Ekokardiyografi (iki boyutlu, üç boyutlu, speckle-tracking ekokardiyografi) ya da KMR gibi girişimsel olmayan yöntemlerle sağ ventrikül fonksiyonunun tahmin edilmesi gözlemsel çalışmalarda hızla yaygınlık kazanmaktadır ve başka yayınlarda incelenmiştir [82]. Speckle-tracking strain teknolojisi her iki yöntemle de bölgesel strain ölümlerine olanak sağlar ve bölgeye göre sağ ventriküler starin heterojenliğini (rneği apekse karşılık orta ya da alt bölgeler) ve bazen idiyopatik PAH (IPAH) ve sistemik skleroz (SSc) ilişkili PAH gibi hastalık etiyojileri arasındaki anlamlı farkları gösterir. Yeni yapılan geniş ekokardiyografi çalışmaları sağ ventriküler longitüdinal strain ya da sağ ventrikül sistol sonu yeniden modellenme göstergeleri ile birlikte N terminal pro-beyin natriüretik peptid ve NYHA Fonksiyonel Sınıfının PAH' ın sonucu hakkında iyi bir ayırım yaptığını göstermiştir [83, 84].

Birleşik mortalite ve morbidite sonlanım noktalarını kullanan geniş çok merkezli PH alışmaları sağ ventrikülü temel alan olası sonlanım noktalarını geçerli kılmak için ideal bir zemin oluşturabilir ve bu çalışmalara görüntüleme yöntemlerini dahil edilebilir. KMR' nin duyarlılığının ve tekrar retilenme durumunun ultrasondan daha iyi olması ve küçük boyutlu bir örnekleme kısa bir sürede etkililik sinyali belirleyebilmesi nedeniyle daha küçük çaplı faz 2 çalışmaları çerçevesinde sağ ventrikülü temsil eden KMR belirteçlerinin (rneğin RVEF, sağ ventrikül kitle indeksi; sol ventrikül boyutu ve fonksiyonu) umut verici olma potansiyeline sahip tedavilerin belirlenmesi için yararlı olabilir. Bu, hiyerarşik olarak organize edilmiş bir bağımsız ngrrc serisinden öngörü skorlarının oluşturulmasına olanak sağlayabilir.

Sağ ventrikül yetersizliği patobiyolojisi hakkında son bilgiler

2013'de yapılan 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu raporunun yayınlanmasından [2] beri sağ ventrikül yeniden modellenmesi ve yetersizliğinin altında yatan patobiyolojinin

anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu bilgi başka hayvan çalışmalarından [85], ve bundan da önemlisi insan dokusunda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Son çalışma birkaç konuya odaklanmıştır ve sağ ventrikül yetersizliğinin mekanizmalarının tam boyutuyla kapsamlı bir incelemesi mevcut makalenin kapsamı dışındadır.

Öncelikli olarak genetik özelliklerin sağ ventrikülün strese yanıtlarını etkileme potansiyeli hakkındaki bilgi artmıştır. Kalıtsal PAH (HPAH) hastalarında sağkalımın benzer IPAH hastalarına göre daha kötü olduğu iyi bilinir ancak yeni yapılan çalışma bunun benzer art yük seviyelerine rağmen BMPR2 (kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonunun bir sonucu olarak sağ ventrikül yetersizliğinin daha şiddetli olmasına bağlı olduğunu göstermiştir ve bu da sağ ventrikül yetersizliğine genetiğin katkı yaptığını düşündürmüştür [86]. Farklı araştırma serilerinde kemirgenlerde BMPR2 mutasyonu olan sağ ventrikülde, insanlarda ve mutant BMPR2 aşırı ekspresyonu olan kültürdeki kardiyomiyositlerde BMPR2 mutasyonunun lipotoksisiteyi arttırdığı göstermiştir [87–89]. Daha yakın bir tarihte POTUS ve ark. [90] insan dokusunda ve sağ ventrikül yetersizliğinin monokrotalin modelinde miR-126 aşağı regülasyonu olduğunu ve takiben anjiogenezde azalma olduğunu göstermiştir. Hepsi bir arada düşünüldüğünde, bu veriler sağ ventrikül yetersizliğinin genetik regülasyonunun bir rolü olduğunu ve bunun yeni sağ ventrikül yetersizliği modelleri geliştirmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Cinsiyet hormonlarının sağ ventrikül üzerindeki etkisi giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Erkek cinsiyet kötü sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir [91] ve JACOBS ve ark. [92] PVD yükünün benzer olmasına karşın erkek hastalarda tedaviye bakmaksızın RVEF' de iyileşme olmazken benzer durumdaki kadınlarda RVEF iyileşme olduğunu belirlemiştir. FRUMP ve ark. [93] Sugen hipoksi modelleri kullanarak östrojenin sağ ventrikül fonksiyonunda ve biyoenerjitiğinde iyileşme sağladığı ve pro-apoptotik sinyalleri ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir ve bu klinik olarak bilinen farklılıkların altında belki de östrojenin koruyucu rolünün yattığını düşündürmektedir.

Glikolizin artışına ek olarak sağ ventrikül yetersizliğinin özelliklerinden birinin yağ asidi oksidasyonunun azalması olduğunu gösteren son bulgularla sağ ventrikül metabolizması daha iyi anlaşılmalıdır [87, 88, 94, 95]. Günümüzde artan yağ asidi oksidasyonunun mu yoksa iyileşen glikoz oksidasyonunun mu ventrikül fonksiyonunun iyileşmesinde daha başarılı olduğu bilinmemektedir. Son olarak, sağ ventriküle hücre iskeleti fonksiyonunda değişimin katkısı olduğuna dair yeni bir algı vardır. Farelerde sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu ve sonuç olarak artan fibroz ve miyofibril aracılı katılıkla artan miyokart katılığı oluşturmak için pulmoner arter bantlama girişimi kullanılmıştır [96]. PRINS ve ark. [97] monokrotalin modeli

kullanarak anormal t-tübül mimarisinin junktofillin-2 ekspresyonunda azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kolşisin bu bulguları iyileştirmiştir ve sağ ventrikül yetersizliği için yeni bir tedavi yolunu düşündürmektedir. Hepsi birlikte düşünüldüğünde bu çalışmalar hücre iskeletinin ve miyokart fibrozunun sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun artmasındaki rolü hakkında yeni bulgular sunmaktadır.

Grup 2 PH ile ilgili sağ ventrikül yetersizliği hayvan modelleri geliştirilmelidir ve klinik sendromun oluşturulması için “tek darbe” yerine “birden fazla darbe” gerekiyor olabilir [98].

Son olarak insan sağ ventrikül biyopsilerinden sağ ventrikül fonksiyonunun patofizyolojisi hakkında yeni bilgiler edinilmektedir. Bu şekilde elde edilen izole kardiyomiyositler daha ayrıntılı olarak fenotiplemeye ve belli yolların mekanizmalarının araştırılmasına olanak sağlayabilir. RAIN ve ark. [20] kalp-akciğer transplantasyonuna giden son evre PAH hastalarında bu yaklaşımı kullanarak ve yetersizliği olmayan vericilerle karşılaştırarak PAH' ta titin fosforilasyonunun azalması ile bağlantılı olarak fibrozisin arttığını ve sağ ventrikül sarkomerlerinin katılaştığını göstermiştir. HSU ve ark. tarafından yapılan yeni bir çalışmada [99], ekokardiyografi rehberliğinde yapılan SKK sırasında alınan sağ ventrikül biyopsileri kullanılarak SSc-PAH hastalarında sarkometrik fonksiyonun baskılandığı gösterilmiştir ve bu da PAH hastası olmayanlarla karşılaştırıldığında SSc-PAH hastalarında maksimal güç (Fmax) kalsiyum bağımlılığında azalma olması ile yansıma bulurken IPAHA hastalarında, RAIN ve ark. [20] tarafından (skleroderma dışı) PAH hastalarından elde edilen verilerle uyumlu olarak bunun aksi (yani kalsiyum ile aktive Fmax'da artış) gösterilmiştir. Toplu olarak bu bulgular bu iki hasta grubu arasında sonuç ve sağkalım farklılıklarını açıklayabilir.

Gelecekteki Yönelimler

Gelecekteki yönelimlerin bir özeti ek figür S1b'de verilmektedir.

Son yıllarda PH' da sağ ventrikülün rolünü önemli oranda daha iyi anlamış bulunmaktayız ve bu durum hastalarda basınç ve hacim ölçümlerine dayanarak sağ ventrikül fonksiyonunun ve pulmoner vasküler yükünün tam bir değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. Böyle bir değerlendirme gelecekte ilaçların sağ ventrikül ve pulmoner damarlar üzerindeki farklılık yaratan etkilerini test etmemize izin verir. PAH klinik çalışmalarına ve mümkün olduğunda klinik uygulamaya KMR kullanımı eklenmelidir. Moleküler görüntüleme araştırma sonuçlarına dayanarak yeni tedaviler geliştirilmesi ya da yeni tedavilerin sonuçlarının araştırılması için kullanılmalıdır. Yanıtı öngörmek ve tedaviyi hastaya göre biçimlendirmek açısından ekokardiyografinin klinik değerini göstermek için yeni yaklaşımlar gereklidir.

Halen egzersize karşı anormal pulmoner hemodinamik yanıt büyük oranda bilinmeyen bir konudur ve uzun süreli takipli çalışmalar gerektirmektedir. Eğer PH varsa, sağ ventrikül tedavi etmek için mevcut seçenekler yalnızca başlıca duvar gerilimini azaltmak yoluyla etki gösteren diüretikler ve atriöseptostomidir [100].

Normal sağ ventrikül fonksiyonunun, erken fonksiyon bozukluğunun ve geri dönüşsüz yetersizliğin daha iyi tanımlanması gereklidir. Sağ ventrikül yetersizliğinin biyolojik seviyede nasıl önlenebileceği giderek daha iyi anlaşılmaktadır ve bunun iyi tasarlanmış çalışmalar yoluyla klinik uygulamaya yansıtılması gerekir. Sağ ventrikül yetersizliğinin bulunması durumunda inotropik ajanların rolü bilinmemektedir. İleri evre hastalıkta sağ ventrikülün kasılma rezervinin bulunmadığı belirlenmiştir ve bu bulguya dayanarak son evre sağ ventrikül yetersizliğinde inotropik ilaçların etkililiğinin yeniden değerlendirilmelidir. Son olarak son evre sağ kalp yetersizliği olan hastalarda optimal tıbbi bakımın tanımlanması gerekir.

Çıkar Çatışması: A. Vonk Noordegraaf teslim edilen çalışma dışında Actelion, MSD ve GSK şirketlerinden bağışlar ve konuşmacı ücretleri aldığını bildirmektedir. K.M. Chin teslim edilen çalışma dışında Actelion' dan klinik çalışmalarda danışmanlık işi için kişisel ücretler, Ironwood ve Sonivie'den bağışlar (kuruma ödenmiştir), San Diego California Üniversitesinin bir klinik arşiv çalışmasında danışmanlık işi için kişisel ücretler ve NIH' dan araştırma bağışları aldığını bildirmektedir. F. Haddad' ın ifşa edecek bir şeyi yoktur. P.M. Hassoun'un ifşa edecek bir şeyi yoktur. A.R. Hemnes Actelion, Bayer, Complexa ve United Therapeutics'den kişisel ücretler ve teslim edilen çalışma dışında CMREF ve NIH' dan bağışlar aldığını bildirmektedir; ve ek olarak çıkartılmış bir patenti de vardır: Annamometrer (end-tidal CO₂ ölçümü için oral mekanizma; bu çalışmada bahsedilmemiştir). S.R. Hopkins, NIH tarafından pulmoner dolaşım çalışmasına bağışlar yapmak yoluyla fonlanmaktadır. S.M. Kawut teslim edilen çalışma dışında ATS ve Pulmoner Hipertansiyon Derneğinden mali olmayan yolculuk desteği, Actelion, United Therapeutics, Gilead, Lung Biotech, Bayer ve Mallinkrodt' dan bağışlar ve CMREF' den bağışlar ve mali olmayan destek aldığını ve üniversitesine ödendiğini; ve United Therapeutics, Akros Pharmaceuticals, GSK ve Complexa, AŞ için mali destek almaksızın ya da aynı ücret karşılığında danışman kadrosunda (bağış denetimi ve diğer amaçlarla) bildirmektedir. D. Langleben teslim edilen çalışma dışında Actelion ve Bayer'den bağışlar, kişisel ücretler ve mali destek aldığını, United Therapeutics ve Merck'den kişisel ücretler ve Northern Therapeutics'den bağışlar aldığını bildirmektedir. J. Lumens'in ifşa edecek bir şeyi yoktur. R. Naeije'nin ifşa edecek bir şeyi yoktur.

Referanslar

- 1 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67–119.
- 2 Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D22–D33.

- 3 Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular–arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1050–1057.
- 4 Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 2014; 129: 1033–1044.
- 5 Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res* 2017; 113:1474–1485.
- 6 Palau-Caballero G, Walmsley J, Van Empel V, et al. Why septal motion is a marker of right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension: mechanistic analysis using a computer model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312: H691–H700.
- 7 Haddad F, Guihaire J, Skhiri M, et al. Septal curvature is marker of hemodynamic, anatomical, and electromechanical ventricular interdependence in patients with pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2014; 31: 699–707.
- 8 Lumens J, Arts T, Marcus JT, et al. Early-diastolic left ventricular lengthening implies pulmonary hypertension-induced right ventricular decompensation. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 286–295.
- 9 Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750–757.
- 10 Manders E, Bogaard HJ, Handoko ML, et al. Contractile dysfunction of left ventricular cardiomyocytes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 28–37.
- 11 Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 236–243.
- 12 Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure–volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314–322.
- 13 Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure– volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1625–H1630.
- 14 Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, et al. Instantaneous pressure–volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res* 1979; 44: 309–315.
- 15 Westerhof N, Stergiopulos N, Noble MI, et al. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. 3rd Edn. New York, Springer-Nature, 2018.
- 16 Spruijt OA, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Assessment of right ventricular responses to therapy in pulmonary hypertension. *Drug Discov Today* 2014; 19: 1246–1250.
- 17 Guihaire J, Haddad F, Noly PE, et al. Right ventricular reserve in a piglet model of chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 709–717.
- 18 D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
- 19 Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *Eur Respir J* 2013; 41: 1419–1423.
- 20 Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013; 128: 2016–2025.
- 21 Trip P, Rain S, Handoko ML, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 1603–1612.
- 22 Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV–pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* 2015; 101: 37–43.
- 23 Chemla D, Hebert JL, Coirault C, et al. Matching diastolic notch and mean pulmonary artery pressures: implications for effective arterial elastance. *Am J Physiol* 1996; 271: H1287–H1295.
- 24 Tello K, Richter MJ, Axmann J, et al. More on single-beat estimation of right ventriculo-arterial coupling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 2198: 816–818.
- 25 Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1183–1190.
- 26 Orfanos SE, Ehrhart IC, Barman S, et al. Endothelial ectoenzyme assays estimate perfused capillary surface area in the dog lung. *Microvasc Res* 1997; 54: 145–155.
- 27 Dupuis J, Goresky CA, Ryan JW, et al. Pulmonary angiotensin-converting enzyme substrate hydrolysis during exercise. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1868–1886.
- 28 Dupuis J, Goresky CA, Rouleau JL, et al. Kinetics of pulmonary uptake of serotonin during exercise in dogs. *J Appl Physiol* 1996; 80: 30–46.
- 29 Toivonen HJ, Catravas JD. Effects of blood flow on lung ACE kinetics: evidence for microvascular recruitment. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2244–2254.
- 30 Wagner WW Jr, Latham LP, Hanson WL, et al. Vertical gradient of pulmonary capillary transit times. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1270–1274.
- 31 Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, et al. Pulmonary capillary endothelial metabolic dysfunction: severity in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1156–1164.
- 32 Asadi AK, Cronin MV, Sa RC, et al. Spatial-temporal dynamics of pulmonary blood flow in the healthy human lung in response to altered F_{iO_2} . *J Appl Physiol* 2013; 114: 107–118.
- 33 Asadi AK, Sa RC, Kim NH, et al. Inhaled nitric oxide alters the distribution of blood flow in the healthy human lung, suggesting active hypoxic pulmonary vasoconstriction in normoxia. *J Appl Physiol* 2015; 118: 331–343.
- 34 Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, et al. Acute vasodilator responsiveness and microvascular recruitment in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2015; 162: 154–156.
- 35 Linehan JH, Haworth ST, Nelin LD, et al. A simple distensible vessel model for interpreting pulmonary vascular pressure–flow curves. *J Appl Physiol* 1992; 73: 987–994.
- 36 Reeves JT, Linehan JH, Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L419–L425.
- 37 Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583.
- 38 Stergiopulos N, Segers P, Westerhof N. Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: H424–H428.
- 39 Chemla D, Hebert JL, Coirault C, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: H500–H505.
- 40 Segers P, Brimiouille S, Stergiopulos N, et al. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol* 1999; 277: H725–H731.
- 41 Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1731–H1737.

- 42 Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: a study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:H2154–H2160.
- 43 Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, et al. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 197–203.
- 44 Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971; 29: 40–50.
- 45 Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29: 1688–1695.
- 46 Bonderman D, Martitschnig AM, Vonbank K, et al. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest* 2011; 139: 122–127.
- 47 Metkus TS, Mullin CJ, Grandin EW, et al. Heart rate dependence of the pulmonary resistance \dot{A} -compliance (RC) time and impact on right ventricular load. *PLoS One* 2016; 11: e0166463.
- 48 Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; 125: 289–297.
- 49 Ghio S, D'Alto M, Badagliacca R, et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance after therapy initiation or escalation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2017; 230: 53–58.
- 50 Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, et al. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1045–1050.
- 51 Douwes JM, Roofthoof MT, Bartelds B, et al. Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1370–1377.
- 52 Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 252–260.
- 53 Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014; 145: 1064–1070.
- 54 Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 467–474.
- 55 Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004; 126: 1313–1317.
- 56 Amsallem M, Sternbach JM, Adigopula S, et al. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 93–102.
- 57 Handoko ML, De Man FS, Oosterveer FP, et al. A critical appraisal of transpulmonary and diastolic pressure gradients. *Physiol Rep* 2016; 4: e12910.
- 58 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.
- 59 Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–2086.
- 60 Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, et al. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 218: 206–211.
- 61 van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2511–2519.
- 62 Vanderpool RR, Rischard F, Naeije R, et al. Simple functional imaging of the right ventricle in pulmonary hypertension: can right ventricular ejection fraction be improved? *Int J Cardiol* 2016; 223: 93–94.
- 63 Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure–volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 110: 2010–2016.
- 64 de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 97–105.
- 65 Wauthy P, Naeije R, Brimiouille S. Left and right ventriculo-arterial coupling in a patient with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young* 2005; 15: 647–649.
- 66 Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 953–963.
- 67 McCabe C, White PA, Hoole SP, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure–volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* 2014; 116: 355–363.
- 68 Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016; 133: 2413–2422.
- 69 Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578.
- 70 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 71 Lewis GD, Bossone E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013; 128: 1470–1479.
- 72 Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 728–737.
- 73 Oliveira RK, Agarwal M, Tracy JA, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J* 2016; 47: 1179–1188.
- 74 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.
- 75 Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–451.
- 76 Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014; 7: 2–4.
- 77 Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62.
- 78 Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091.
- 79 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.
- 80 D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017; 151: 119–126.
- 81 Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 41–48.

- 82 Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, et al. Noninvasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. *Circulation* 2015; 131: 899–913.
- 83 Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 711–721.
- 84 Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005771.
- 85 Guihaire J, Bogaard HJ, Flecher E, et al. Experimental models of right heart failure: a window for translational research in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 689–699.
- 86 van der Bruggen CE, Happe CM, Dorfmuller P, et al. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation in pulmonary arterial hypertension: a view on the right ventricle. *Circulation* 2016; 133: 1747–1760.
- 87 Brittain EL, Talati M, Fessel JP, et al. Fatty acid metabolic defects and right ventricular lipotoxicity in human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016; 133: 1936–1944.
- 88 Talati MH, Brittain EL, Fessel JP, et al. Mechanisms of lipid accumulation in the bone morphogenetic protein receptor type 2 mutant right ventricle. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 719–728.
- 89 Hemnes AR, Brittain EL, Trammell AW, et al. Evidence for right ventricular lipotoxicity in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 325–334.
- 90 Potus F, Ruffenach G, Dahou A, et al. Downregulation of microRNA-126 contributes to the failing right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015; 132: 932–943.
- 91 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.
- 92 Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; 145: 1230–1236.
- 93 Frump AL, Goss KN, Vayl A, et al. Estradiol improves right ventricular function in rats with severe angioproliferative pulmonary hypertension: effects of endogenous and exogenous sex hormones. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L873–L890.
- 94 Graham BB, Kumar R, Mickael C, et al. Severe pulmonary hypertension is associated with altered right ventricle metabolic substrate uptake. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L435–L440.
- 95 Archer SL, Fang YH, Ryan JJ, et al. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 144–152.
- 96 Rain S, Andersen S, Najafi A, et al. Right ventricular myocardial stiffness in experimental pulmonary arterial hypertension: relative contribution of fibrosis and myofibril stiffness. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002636.
- 97 Prins KW, Tian L, Wu D, et al. Colchicine depolymerizes microtubules, increases junctophilin-2, and improves right ventricular function in experimental pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006195.
- 98 Meng Q, Lai YC, Kelly NJ, et al. Development of a mouse model of metabolic syndrome, pulmonary hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 56: 497–505.
- 99 Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 2360–2370.
- 100 Westerhof BE, Saouti N, van der Laarse WJ, et al. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1465–1473.

Hemodinamik tanımlar ve pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş klinik sınıflaması

Gérald Simonneau^{1,2}, David Montani^{1,2}, David S. Celermajer³, Christopher P. Denton⁴, Michael A. Gatzoulis⁵, Michael Krowka⁶, Paul G. Williams⁷ ve Rogerio Souza⁸

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tutanakları” Serisi No: 4

N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau tarafından yayına hazırlanmıştır

Katılımcılar: ¹ Paris-Sud Üniversitesi, AP-HP, Pulmoner Hipertansiyon Referans Merkezi, Pnömonoloji Servisi, Üniversite Hastanesi Bölümü (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Fransa. ²INSERM UMR_S999, LabEx LERMIT, Hôpital Marie Lannelongue, Le PlessisRobinson, Fransa. ³Tıp ve Sağlık Fakültesi, Sydney Üniversitesi, Sydney, Avustralya. ⁴Romatoloji Merkezi, Royal Free Campus, Londra Üniversitesi, Londra, İngiltere. ⁵Erişkin Konjenital Kalp Merkezi ve Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Merkezi, Royal Brompton ve Harefield NHS Vakfı ve Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Imperial Koleji, Londra, Londra, İngiltere. ⁶Nakil Merkezi, Mayo Clinic, Rochester, MN, ABD. ⁷Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Merkezi, Milpark Hastanesi, Johannesburg, Güney Afrik. ⁸Pulmoner Dolaşım Birim, Akciğer Bölümü, Kalp Enstitüsü (InCor), Sao Paulo Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Klinikleri, Sao Paulo, Brezilya.

Yazışma adresi: Gérald Simonneau, Service de Pneumologie, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France. E-mail: gerald.simonneau@aphp.fr

ÖZET 1973' te yapılan 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumundan (WSPH) beri pulmoner hipertansiyon (PH) istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arteriyel basıncın (oPAB) gelişigüzel belirlenmiş bir değer olan ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır. Normal gönüllülerden elde edilen son veriler normal oPAB değerinin 14.0 ± 3.3 mmHg olduğunu göstermiştir. Bu durum ortalama değer iki standart sapma üzeri olan oPAB > 20 mmHg değerinin normalin üst sınırı olduğunu düşündürmektedir (97.5. persentil üzeri). Bu tanım artık keyfi olmaktan çıkıp bilimsel bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bununla birlikte oPAB seviyesindeki bu anormal yükselme, kalp debisinde ve pulmoner arteriyel kama basıncında bir artışa bağlı olabileceğinden pulmoner vasküler hastalığı tanımlamak için yeterli değildir. Dolayısıyla

6. WSPH Çalışma Grubu oPAB'ın >20 mmHg olduğu tüm pre-kapiller PH formlarının tanımına pulmoner vasküler direncin ≥ 3 Wood Ünitesi olmasının dâhil edilmesini önermektedir. Bu PH popülasyonunun özel bir tedaviden yarar görüp görmeyeceğini belirlemek için ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Klinik sınıflama açısından çalışma grubunun başlıca yaptığı değişiklikler, özel prognozları ve tedavileri nedeniyle Grup 1' e bir "kalsiyum kanal blokerlerine uzun süreli yanıt veren pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)" alt grubunun ve arteriyel, kapiller ve ven tutulumunun PAH' ta bir süreç olduğunu düşündüren kanıtlar nedeniyle "belirgin venöz/kapiller tutulumu özellikleri olan (pulmoner veno-okluzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatozis) PAH" alt grubunun dâhil edilmesi oldu.

Giriş

Çalışma grubunun başlıca hedefleri hemodinamik tanımları ve pulmoner hipertansiyonun (PH) klinik sınıflamasını yeniden değerlendirmektir. Tanımlar hakkında iki soruya yanıt vermeyi amaçladık:

- 1) PH ve pre-kapiller PH' yi yeniden tanımlamamız gerekiyor mu?
- 2) Egzersiz PH, PH tanımının kapsamına yeniden alınmalı mıdır?

Bir başka konu da aşağıda yer alan bazı temel ilkeleri uygulayarak klinik sınıflamayı güncellemektir:

- 1) Şu an erişkinler ve çocuklar için mevcut olan sınıflamanın genel yapısını korumak
- 2) Yalnızca ilgili değişiklikleri yapmak
- 3) Sınıflamanın özünü basitleştirmek

Hemodinamik tanımlar

PH' nin tanımı

1961'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kronik Kor Pulmonale Uzman Kurulunun bir raporunda kişide ortalama pulmoner arteriyel basıncın (oPAB) istirahat sırasında yatar pozisyonda normalde 15 mmHg' yi geçmemesi gerektiğinden, bu değer in yaştan çok az etkilendiğinden ve 20 mmHg' yi asla geçmemesi gerektiğinden açık bir şekilde bahsedilmiştir [1].

1973' de DSÖ tarafından Cenova' da 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunun düzenlenmesinde (WSPH) beri sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile istirahatte sırt üstü yatar pozisyonda ölçülen oPAB' ın ≥ 25 mmHg olması PH olarak tanımlanmaktadır [2]. Cenova DSÖ toplantısı iştah kesici bir ilaç olan aminoreksin kullanıma bağlı bir salgından birkaç yıl sonra, ciddi bir PH formu olan primer PH' ya adanmıştır [3]. Raporda normalin üst sınırı olarak belirlenen 25 mmHg değerinin klinik gözleme dayanarak ve keyfi olarak alındığı kabul edilmiştir [2]. Bununla birlikte bu temkinli kestirim değeri, doktorların primer PH' ya bağlı ciddi PH ile daha düşük oPAB değerleriyle tanımlanan diğer PH formları (başlıca akciğer hastalıklarına bağlı) arasında ayırım yapabilmelerine olanak sağlamıştır. Bu tanım 1998 ile 2013 yılları arasında yapılan sonraki WSPH toplantılarında en azından kısmen de olsa gereksiz PH tanısını konulması ve gereksiz PH tedavisi verilmesi olasılığını önlemek amacıyla değişmeden kalmıştır.

Normal oPAB için güncel üst sınır nedir?

2009'da KOVACS ve ark. [7] istirahat ve egzersiz sırasında normal oPAB değerlerini belirlemek için sağlıklı bireylerde yapılan SKK çalışmalarından elde edilen tüm mevcut verileri analiz etmiştir. 47 çalışmadan 1187 gönüllünün verileri analiz edilmiştir. İstirahat sırasında oPAB 14.0 ± 3.3 mmHg bulunmuş olup bu değer cinsiyet ve etnik kökenden bağımsızdır ve yalnızca yaştan ve vücut pozisyonundan hafif derecede etkilenmektedir. 14 mmHg olan bu oPAB değeri dikkate alındığında iki standart sapma üzeri olan 20 mmHg'nin üzerindeki değerler oPAB' ın normalin üst sınırının üstünde (yani 97.5. persentilin üzerinde) olduğunu düşündürecektir. Dolayısıyla bu tanım artık keyfi değildir ve bilimsel bir yaklaşıma dayanmaktadır.

İzole olarak kullanılan bir oPAB değeri klinik durumu tanımlamak için yeterli değildir

PH' yi tanımlamak için hangi kestirim değeri kullanılırsa kullanılsın (≥ 25 ya da > 20 mmHg), tek başına kullanılan bir oPAB değerinin klinik durumu ve patolojik süreci tanımlamayacağına vurgu yapmak önemlidir. PAB artışının aslında kalp debisinde (KD) artış, soldan sağa kardiyak şantlar, sol kalp hastalığında pulmoner arteriyel kama basıncında (PAKB) artış ve hiperviskozite dâhil, tedavi ve sonuçları farklı olan birçok değişik nedeni vardır. Bu anormal artış küçük pulmoner arterlerde yapısal

değişikliklerin eşlik ettiği pulmoner vasküler hastalığa (PVH) bağlı olabilir. Mevcut klinik PH sınıflamasında pre-kapiller PH grup 1, 3 ve 4 ve bunun yanı sıra grup 5' den ve nadiren grup 2' den kombine pre-kapiller ve post-kapiller PH hastalarını kapsar.

PVH' nin varlığını düşündüren pre-kapiller PH' yi belirlemek için tanıma pulmoner vasküler dirençte normalin üzerinde bir artış dâhil edilmelidir

Pre-kapiller PH'nin tanımına, PVH' ye bağlı PAB artışı ile PAKB artışına bağlı ya da yüksek KD' ye bağlı PAB artışı arasında ayırım yapmaya olanak sağlayan, pulmoner vasküler direnci ($PVD=(oPAB-PAKB)/KD$) dâhil etmek gerekmektedir. 2003' de yapılan 3. WSPH' dan beri grup 1 pre-kapiller PH' yi (pulmoner arteriyel hipertansiyon [PAH]) $oPAB \geq 25$ mmHg ve $PAKB \leq 15$ mmHg ve ≥ 3 Wood Ünitesi (WU) olan artmış PVD varlığı ile tanımlanmaktadır [4-6]. Yeni bazı veriler >2 WU olan PVD değerlerinin de anormal olarak kabul edilmesi gerektiğini ve $PVD \geq 3$ WU olan kestirim değerinin de oldukça keyfi olduğunu düşündürmektedir [6]. Bu anlamda, kestirim değeri olarak $PVD \geq 3$ WU temkinli bir değerdir ve belirgin pre-kapiller PH varlığını düşündürmektedir. Bu $PVD \geq 3$ WU değeri, ciddi PVH' nin olduğunu düşündüren farklı klinik durumlarda klinik bir anlam taşıyabilir; örneğin doğumsal sistemik-pulmoner şantların düzeltilmesi kararını verirken zaten kullanılmaktadır [8]. Ayrıca ≥ 3 WU olan artmış PVD' nin kalp naklinden sonra kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [9]. 2018' de yapılan 6. WSPH sırasında Çalışma Grubu, grup 2 hastaları için sol kalp hastalığına bağlı PH' de pre-kapiller bileşeni olup kombine pre- ve post-kapiller PH olarak adlandırılan ve prognozu en kötü olan PH hastalarını tanımlamak için ≥ 3 WU olan bir PVR kestirim değeri önermiştir [10].

Biz $PVD \geq 3$ WU kestirim değerini yalnızca grup 1 pre-kapiller PH tanımına değil aynı zamanda tüm pre-kapiller PH formlarının tanımlarına dâhil etmeyi önermekteyiz. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olup ağır PH (>40 mmHg) olanlarda PVD' de belirgin

bir artış vardır (10 WÜ civarında); sıklıkla bu hastalarda daha düşük PVD'nin eşlik ettiği hafif PH (oPAB 20– 30 mmHg) vardır ancak genellikle >3 WÜ olarak kalırlar [11] ve aynı durum idiyopatik pulmoner fibroz hastaları için de geçerlidir [12]. Bu farklı kronik akciğer hastalıklarında oPAB' da hafif bir artış (20–29 mmHg) bile kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [13].

Kronik tromboembolide (grup 4), geniş bir uluslararası arşiv oPAB'ın 47 mmHg ve ortalama PVD'nin 8.9 WU olduğu ağır pre-kapiller PH' nin hemodinamik bulgularını bildirmiştir [14]. Kronik tromboembolide hafif oPAB artışı (20–24 mmHg) olan hastalarda bile PVD genel olarak >3 WÜ bulunmaktadır.

oPAB'ın 21-24 mmHg olduğu PVH hastalarında sonuç

Artan veriler, oPAB artışı olmakla birlikte ≥ 25 mmHg olarak belirlenen ve PH' yı tanımlayan eski eşiğin altında olan birçok PVH hastasının hastalık ilerleme riski altında olduğunu göstermektedir.

Sistemik sklerozda tanı sırasında oPAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastalarda sonuç verileri yakın zamanda yayınlanmıştır. 2013 yılında tek merkezli bir hasta grubu çalışmasında PH şüphesiyle SKK yapılan 228 sistemik skleroz hastası bildirilmiştir [15]. Başlangıçta 86 hastada oPAB' ın 21–24 mmHg arasında olduğu belgelenmiş olup; bunlardan 38' ine takip sırasında ikinci bir SKK yapılmıştır (ortanca takip süresi 48 ± 35 ay) ve bunlardan 16'sında (%42) açık PH gelişmiştir (mPAP ≥ 25 mmHg). Bu 16 hastada başlangıçta ortalama PAB ve PVD sırasıyla 22 ± 2 mmHg ve 2.9 ± 0.6 WU bulunmuştur; takipte, ortalama PAB ve PVD sırasıyla 31 ± 6 mmHg ve 6.9 ± 1.7 WU olmuştur. Tanı sırasında sınırdan oPAB tanımlanan hastalarda açık PAH gelişme olasılığı oPAB değerleri ≤ 20 mmHg olan hastalara göre daha yüksektir ($p < 0.001$; tehlike oranı (HR) 3.7). Bu grupta PAH olayı gelişimi masum bir süreç olmayıp ve daha sonra oral ikili kombinasyon tedavisi ve/veya IV prostasiklin tedavisinin uygulanmaya başlanmasına karşın takip sırasında 5 ölüm olmuştur.

Daha yakın bir tarihte iki merkezli bir hasta grubu çalışmasında 21 sistemik skleroz hastasında başlangıçta oPAB değerinin 21–24 mmHg arasında olduğunu belirlenmiş

olup [16]; bu hastalara ortanca 3 yıllık bir takip süresi içinde ikinci bir SKK yapılmıştır. Başlangıçta ortalama PAB ve PVD sırasıyla 22 ± 1 mmHg ve 2.3 ± 0.8 WU bulunmuştur. Takipte oPAB ve PVD sırasıyla 25 ± 4 mmHg ve 3.2 ± 1.6 WU seviyesine çıkmıştır. Bunlar arasında yedi hastada (%33) belirgin PH (üçü PAH, üçü interstisyel akciğer hastalığına bağlı pre-kapiller PH ve biri sol kalp hastalığına bağlı PH) gelişmiştir (kişisel iletişim: J.G. Coghlan, Kardiyoloji Bölümü, Royal Free Hospital, London, UK).

2017' de bir Avusturya grubu [17] açıklanamayan dispnesi olan ve/veya artmış PH riski olan ve SKK yapılan 547 hastadan oluşan bir hasta serisi yayınlamıştır. Belirgin PH (oPAB ≥ 25 mmHg) 290 hastada, sınırda PH (oPAB 21–24 mmHg) 64 olguda doğrulanmış ve 193 olgu oPAB ≤ 20 mmHg ile “normal” olarak kabul edilmiştir; bunlardan 137 hasta ≤ 15 mmHg ile “daha düşük normal” olarak tanımlanmıştır. Bu grup için ortanca takip süresi 45,9 aydır; takip sırasında toplam 161 hasta (%29) ölmüştür. Yaşı ve eşlik eden hastalıkları dikkate alan çok değişkenli modelde hem sınırda PH hem de belirgin PH “daha düşük normal” ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur [sırasıyla HR 2.37 (%95 CI 1.14–4.97; $p=0.022$) ve HR 5.05 (%95 CI 2.79–9.12; $p<0.001$)]. Başlangıçta oPAB 21–24 mmHg olan grupta ortanca PVD 2.7 bulunurken bu hastaların %36' sında PVD >3 WU bulunmuştur.

Pre-kapiller PH tanısının erken evrede konulabileceğine bir başka örnek de bu tabloda ventilasyon etkililiğinin azalması ile sonuçlanan ventilasyon ölü alanında artışa bağlı olarak istirahatte belirgin PH olmaksızın egzersiz kısıtlamasının oluşabileceği kronik tromboembolidir. Yakın zamanda sırasıyla 42 ve 23 hastadan oluşan iki grupta PH gelişmeksizin yaygın, sürekli tromboembolik tıkanmalar bildirilmiştir [18, 19]. Tanı sırasında oPAB 15–24 mmHg and PVD 2–3 WU bulunmuştur. Bu hastalara pulmoner endarterektomi (PEA) uygulanmış ve DSÖ fonksiyonel sınıfında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler olurken 6. ayda hastane içi mortalite bildirilmemiştir. Bu kronik tromboemboli formu bu iki merkezde tedavi edilen PEA popülasyonununun %4 ve %7' sine denk düşmektedir.

Özet ve Görünüm

20 mmHg olan bir oPAB değeri normalin üst sınırı olarak kabul edilmelidir. Bu yeni tanım yakın zamanda başkaları tarafından da önerilmiştir [20–22]. Bununla birlikte KD

ya da PAKB artışına da bağlı olabileceğinden izole olarak anormal oPAB artışı PVH' yi tanımlamak için yeterli değildir.

Pre-kapiller PH en iyi eş zamanlı olarak oPAB >20 mmHg, PAKB ≤15 mmHg and PVD ≥3 WU (tablo 1) olmasını gerektirir ve bu da zorunlu olarak KD ölçümü ve doğru PAKB ölçümü için SKK gerekliliğine vurgu yapmaktadır.

Olasılıkla anlaşılabilir bir gereksiz tanı ve gereksiz tedavi korkusuyla uzun yıllar boyunca PH tanısı keyfi oPAB ≥25 mmHg değerine dayanmıştır. Aslında gereksiz pre-kapiller PH tanısı ve tedavisinin başlıca nedeni SKK ile tanının doğrulanmasında başarısız olunmasıdır.

Aksine, ikilemin öbür yanı PAP' ın anormal yükseldiği ancak klasik PH tanımına uymayan hastaların yetersiz tedavi edilmesi olabilir. Günümüzde bazı PVH' lere (başlıca sistemik skleroz, kronik tromboemboli ve kronik akciğer hastalığı ile ilişkili PAH) düşük sayılabilecek oPAB yükselmeleri (21-24 mmHg) olan hastaların bile egzersiz kısıtlanması ile semptomatik olabileceği ve sonuçların kötü olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Yine de PVH' lere bağlı PH' nin hemodinamik tanımındaki bir değişiklik bu ek hastaların tedavi edilmesi anlamına gelmez ancak bu popülasyonun yakından izlenmesinin önemine vurgu yapar. Bu popülasyonun özel bir tedaviden yarar görüp görmeyeceğini belirlemek için ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Egzersiz PH' nin tanımı

2004' de PH istirahat oPAB' nin >25 mmHg olması ve egzersiz oPAB' nin >30 mmHg olması ile tanımlanmıştır [8]. Bununla birlikte 2008' de yapılan 4. WSPH' de tanımın "egzersiz" kısmı çıkartılmıştır [23]. Bu büyük oranda normal yaşlanma, egzersizle KD değişiklikleri ve pulmoner vasküler fizyoloji arasındaki karşılıklı ilişkilerin belirsizliğine bağlıdır. 2018' de 6. WSPH' de bu soruya yeniden geri dönülmüştür.

Egzersiz PH neden anlamlı olabilir?

Mikrovasküler "rezervler" nedeniyle istirahat PH basıncında artış PVH' lerin doğal seyrinde geç gelişen bir olaydır. PAB yalnızca mikro-dolaşımın ≥%50' si kaybedildiğinde artar [24]. PVH' nin daha erken (ve olasılıkla daha tedavi edilebilir) bir evrede belirlenmesi için çok fazla çaba gösterilmiştir. Tahmini olarak artan direnci göstermek

için KD yi arttırarak PVH' nin "maskesini çıkartmak" mantıklı bir düşüncedir. Ayrıca PH hastalarında semptomlar önce egzersiz sırasında gelişir.

Bir dizi çalışmada, dik pozisyonda akciğerde akımın yeniden dağılımı ile [25] ya da KD' yi arttırarak [26] oluşturulan pulmoner dolaşım üzerindeki stres ile PVH' nin "maskesinin çıkarılması" denenmiştir. Bu artan KD ile oPAB artış oranının bilgi verdiği "çok noktalı oPAB-KD eğrileri" kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (şekil 1). Genel olarak oPAB normal gönüllülerde litre KD başına ≥ 1 mmHg artar; PVH hastalarında artış litre KD başına ≥ 3 mmHg olup artmış direnci yansıtır [27]. Bununla birlikte egzersiz SKK ölçümlerinin zaman alıcı ve olasılıkla hızlı solunum döngülerin yol açtığı hatalarla ve egzersiz KD ve PAKB ölçümlerindeki yanlışlıklarla güçleşmesi nedeniyle böyle bir verinin oluşturulması güçtür. Dolayısıyla hastalar için klinik rutin olarak tek tek oPAB-KD grafiklerinin oluşturulması uygulanabilir değildir.

Neden egzersiz PH ve PAH'ın tanımlanması güç olabilir?

Bir dizi etmenin egzersiz oPAB değerinde gerçekleşen "normal" değişiklik üzerinde etkisi vardır ve bu da sonuç olarak patolojik bir durum olan "egzersiz PH" için bir eşik belirlenmesini güçleştirmektedir. Yaşlanma ile fizyolojik değişiklikler olur [7] ve oPAB KD artışı ile artar; bu nedenle doruk egzersizde KD seviyelerini 30–40 L·dakika⁻¹ seviyesine çıkartabilen gönüllüler (örneğin seçkin atletler) önceki normalin "üst sınırlarını" geçebilirler [28]. Bununla birlikte egzersiz de PAKB' ı arttırdığından en büyük güçlük PVH' nin varlığını ortaya çıkartmaktadır. Dolayısıyla eğer $PVD = (oPAB - PAKB) / KD$ ise egzersize bağlı anormal yüksek PAB' ın patogenezini anlamak için PAKB ölçümlidir. En yaygın istirahat PH nedeninin sol kalp hastalıklarına bağlı olması ve bu hastalarda sol atriyum basıncının egzersiz ile anormal yükselmesi nedeniyle, egzersiz PH' sı olup nefes nefese kalan hastalarda egzersizle PAKB değişikliklerinin ölçümleri (ya da sol atriyal basınç) PVD' nin değerlendirilmesi için önemli belirleyiciler haline gelir.

TABLO 1 Pulmoner hipertansiyonun (PH) hemodinamik tanımları

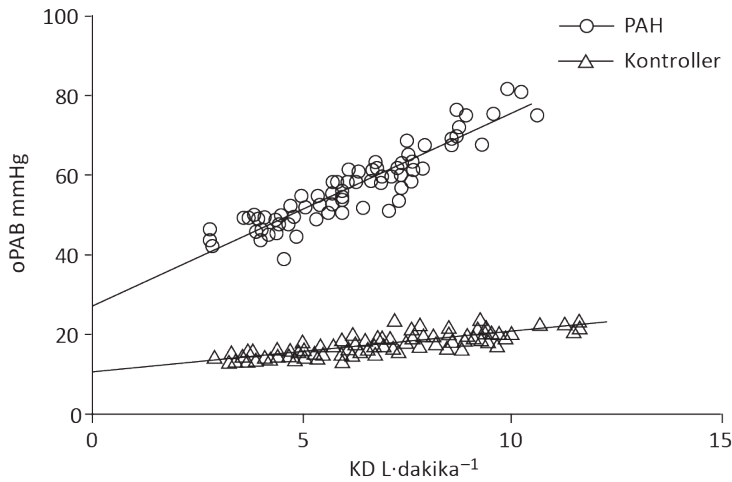
Tanımlar	Özellikler	Klinik Gruplar#
Pre-kapiller PH	oPAB >20 mmHg PAKB \leq 15 mmHg PVD \geq 3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiller PH	oPAB >20 mmHg	2 ve 5

(IpkPH) PAKB >15 mmHg
PVD <3 WU

Kombine pre-ve post oPAB >20 mmHg 2 ve 5
kapiller PH (KpkPH) PAKB >15 mmHg
PVD \geq 3 WU

oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; PAKB: pulmoner arteriyel kama basıncı; PVD: pulmoner damar direnci; WU: Wood Ünitesi. #: grup 1: PAH; grup 2: sol kalp hastalığına bağlı PH; grup 3: akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH; grup 4: pulmoner arter tıkanıklarına bağlı PH; grup 5: belirsiz ve/veya birden fazla etkenli mekanizmaları olan PH.

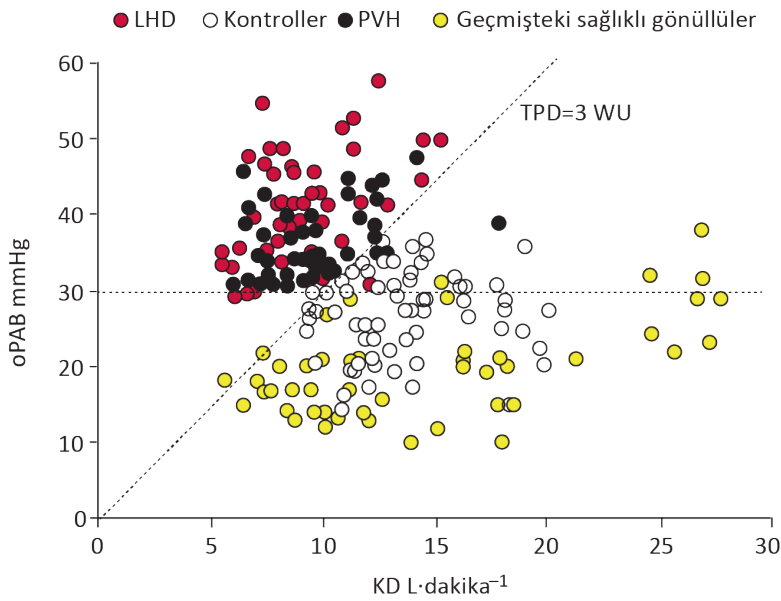
Tanısal ayırım gücünün (egzersiz PH'nın sol kalp hastalığına mı yoksa PVH' ye mi bağlı olduğu) eksikliği HERVE ve ark. tarafından araştırılmıştır [29]. Her ne kadar KD litresi başına toplam pulmoner direncin >3 mmHg olması sol kalp hastalığı ve PVH hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırsa da sol kalp hastalığı olanları güvenle PVH hastalarından ayırmak olanaklı olmamıştır (Şekil 2). PAKB' daki abartılı solunum salınımlarına bağlı olarak ve kısmen ağır egzersiz sırasında balon kateteri "sıkıştırmanın" zorlukları nedeniyle egzersiz PAKB' nin doğru ölçümünün güç olduğu dikkate alınmalıdır.



ŞEKİL 1 Normal kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama pulmoner arteriyel basınç (oPAB)- kalp debisi (KD) ilişkisinin eğimi pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan gönüllülerde farklıdır. İzin alınarak [26] kopyalanmış ve modifiye edilmiştir.

Özet ve Görünüm

Her ne kadar egzersiz hemodinamiklerini ölçmenin PVH' yi istirahatte yapılan ölçümlerin ortaya koyduğundan daha erken saptaması gerektiği ön görülse de klinik olarak yararlı bir egzersiz PH tanımının yeniden uygulamaya sokulması için çok fazla belirsizlik vardır. Yaşlanmayla, yüksek KD ile normal değişikliklerle ilgili olarak ve özellikle PAKB değerinde egzersize bağlı (sol kalp hastalığına bağlı) değişikliklerin PVH' ye bağlı olan değişikliklerden ayırımının yapılması hakkında daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Bunların gelecek araştırmalar için verimli alanlar olduğunu düşünmekteyiz.



ŞEKİL 2 Ortalama pulmoner arteriyel basınç (oPAB)- kalp debisi (KD) ilişkisi hakkındaki bilgiler sol kalp hastalığı (SKH) ve pulmoner vasküler hastalık (PVH) hastaları arasında bir ayırım yapılmasına izin vermemektedir; egzersiz pulmoner arteriyel kama basıncı hakkında da bilgi gerekmektedir. TPD: toplam pulmoner direnç; WU: Wood Ünitesi. ; İzin alınarak [29]'dan kopyalanmıştır.

Güncellenmiş Klinik PH Sınıflaması

Klinik PH sınıflamasının genel amacı benzer patofizyolojik mekanizmalar, klinik belirtiler, hemodinamik özellikler ve tedavi yönetimi temelinde PH ile ilgili klinik tabloları sınıflandırmaktır. Çocuklarda ve erişkinlerde PH klinik sınıflamasının kapsamlı ve basitleştirilmiş bir versiyonu Tablo 2' de sunulmuştur. Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili PAH hastaları için dört alt grup (Eisenmenger sendromu, soldan sağa şant,

tesadüfi saptanan ya da küçük defektler ve post-operatif/kapanmış defektler) [30] ve aynı zamanda defektin kapanması için endikasyonlar aynı kalmıştır [30] (Çalışma Grubunun Avrupa Solunum Dergisinin bu sayısındaki makalesine bakınız [31]). Grup 2, 3 ve 4 için güncellemeler Avrupa Solunum Dergisinin bu sayısında ilgili Çalışma Grubunun makalelerinde sunulmaktadır [10, 32, 33].

Grup 1 Güncellemesi: PAH

Grup 1.3: İlaç ya da toksine bağlı PAH

Klinisyenlere, özel gözetim gerektiren ilaçları saptamaları için yardımcı olmak amacıyla ilaçlara ve toksinlere bağlı PAH'ın tanımını basitleştirmeyi önermekteyiz. "Kesin ilişki" salgınlara, epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmalarına ya da geniş çok merkezli çalışmalara dayanan verilerin bulunduğu ilaçları kapsar. "Olası ilişkiyi" birden fazla olgu kontrol serisi ve benzer etki mekanizması olan ilaçları düşündürür. Son verilere göre PAH'ın iki ilaç ve toksinle (amfetaminler/ metamfetaminler ve dasatinib) ilişkisi artık kesin olarak kabul edilmektedir (tablo 3).

ZAMANIAN ve ark. [34] 90 metamfetamin ile ilişkili PAH olgusundan oluşan geniş bir seri bildirmiştir; bu gönüllüler arasında kadınların oranı daha düşüktür ve tanı konulduğu sırada hemodinamik bozukluk saptanmış olup sonuçlar IPAH' dan daha kötü bulunmuştur. Bu analiz metamfetamin/amfetamin kullanımıyla PAH' a bağlı hastaneye yatış arasında bir ilişki olduğunu doğrulamıştır (göreceli risk 2.64, %95 CI 2.18–3.2; $p < 0.001$). İlginç olarak patolojik değerlendirme damar değişikliklerinin özelliklerinin anjiomatoid pleksiform dahil IPAH' a benzer olduğunu ancak aynı zamanda pulmoner kapiller hemanjiomatozda (PKH) ya da pulmoner veno-oklüziv hastalıkta (PVOH) tanımladığı gibi proliferatif kapillerlerin de bulunduğunu göstermiştir. Dasatinib ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve PAH ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup Fransa'da dasatinibe maruz kalan hastalarda PAH sıklığı en az %0.45 olarak tahmin edilmektedir [35]. Dasatinibin neden olduğu PAH ilacın bırakılmasından sonra sıklıkla iyileşme gösterir ancak hastaların üçte birinde devam eder [35, 36].

TABLO 2 Güncellenmiş pulmoner hipertansiyon (PH) klinik sınıflaması

1. PAH

1.1 İdiyopatik PAH

1.2 Kalıtsal PAH

1.3 İlaça ya da toksine bağlı PAH (Tablo 3)
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili PAH
1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5 Şistomiyazis
1.5 Uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren (Tablo 4)
1.6 Belirgin venöz/kapiller tutulum özellikleri olan PAH (PVOH/PKH) (tablo 5)
1.7 Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu sendromu
2. Sol kalp hastalığına bağlı PH
2.1 LVEF' nin korunduğu kalp yetersizliğine bağlı PH
2.2 LVEF' nin azaldığı kalp yetersizliğine bağlı PH
2.3 Kalp kapak hastalığı
2.4 Post kapiller PH' ya neden olan konjenital/edinsel kardiyovasküler hastalıklar
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı
3.2 Restriktif akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif/obstrüktif patern izleyen diğer akciğer hastalıkları
3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi
3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH (Tablo 6)
4.1 Kronik tromboembolik PH
4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH
5.1 Hematolojik hastalıklar
5.2 Sistemik ya da metabolik hastalıklar
5.3 Diğer
5.4 Kompleks konjenital kalp hastalığı
PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVOH: pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: pulmoner kapiller hemanjiomatoz; LVEF: sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu.

Son 5 yıl boyunca PAH için olası risk faktörleri olarak yeni ilaçlar saptanmış ya da şüpheli bulunmuştur. Bazı dasatanibe bağlı PAH olgularında bosutinibin başlanması ardından kötüleşme ya da nüks bildirilmiştir [37–39]; aynı zamanda bosutinibin kesilmesinden sonra bir iyileşme olması bu olguların özelliğidir. Hepatit C virüsü enfeksiyonu için sofosbuvir dahil yeni doğrudan etkili antiviral stratejileri ile ağır porto-pulmoner hipertansiyon olguları olmuştur [40, 41]. Bir hastalık modifiye eden anti-

romatizmal ajan olan Leflunomid bazı PAH olgularıyla ilişkili bulunmuştur [42–44]. Yakın zamanda Japon Pulmoner Hipertansiyon Arşivi tarafından onaylanmamış bir Çin bitkisel ilacı olan doğal çivit (Qing-Dai) ile ilişkili olarak geri dönüşlü olma potansiyeline sahip PAH olguları bildirilmiştir [45, 46]. Qing-Dai' nin etken farmasötik maddesi *in vitro* olarak pulmoner endotel hücrelerde apoptoza neden olabilen indirubindir [46].

TABLO 3 İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH'ın güncellenmiş sınıflaması

Kesin	Olası
Aminoreks	Kokain
Fenfluramin	Fenilpropanolamin
Deksfenfluramin	L-triptofan
Befluoreks	Sarı kantaron otu
Metamfetaminler	Amfetaminler
Dasainib	İnterferon - α ve - β
	Alkilleyici ajanlar
	Bosutinib
	Hepatitis C virüsüne karşı doğrudan etkili antiviral ilaçlar
	Leflunomid
	İndirubin (Çin otu Qing-Dai)

Grup 1.5: Uzun süreli kalsiyum kanal blokerlerine yanıt veren PAH

Her ne kadar PAH' ta başlıca patolojik bulgu küçük pulmoner arterlerin yeniden modellenmesi olsa da, özellikle vazoreaktif hastalarda PAH patofizyolojisinde pulmoner vazokonstriksiyon da önemli bir rol oynar.

1992 yılında RICH ve ark. [47] tarafından yayınlanan 64 hastalık bir seriye dayanarak kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) akut vazodilatör yanıtı olan hastalarda uzun süreli KKB tedavisi ile sağkalımın dramatik olarak düzeldiğini bildirmiştir. 2005 yılında SITBON ve arkadaşları [48] 557 hastadan oluşan geniş bir seride idiyopatik PAH (IPAH) hastalarının %12.5' inde akut vazodilatör yanıt gözlenebileceğini ve genel olarak hastaların %6.8' inde KKB tedavisi ile uzun süreli klinik ve hemodinamik iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu çalışma akut vazodilatör yanıtı belirlemek için en iyi kriterleri saptamış olup artan ya da değişmeyen bir KD ile birlikte oPAB \leq 40 mmHg mutlak değerine ulaşmak için oPAB'da \geq 10 mmHg azalma olması olarak tanımlanmıştır. Vazoreaktivite testi için 10-20 ppm nitrik oksit tercih edilen ajandır ancak i.v.

epoprostenol, i.v. adenozin ya da inhale iloprost alternatif olarak kullanılabilir (tablo 4). KKB' lere uzun süreli yanıt klinik iyileşme (New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıf I ya da II) ve en az 1 yıl yalnızca KKB kullandıktan sonra süreklilik gösteren hemodinamik iyileşme ile tanımlanır (akut testle elde edilenle aynı ya da daha iyi ve genellikle artmış ya da normal KD ile birlikte oPAB<30 mmHg olması) ile tanımlanır (tablo 4). Yalnızca IPAHA, kalıtsal PAHA ve ilaca bağılı PAHA hastalarında KKB tedavisine uygun hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi yapılması önerilir. Tüm diğere PAHA ve PH formlarında sonuçlar aldatıcıdır ve uzun süre yanıt verenler nadirdir [49].

TABLO 4 Akut ve Uzun Süreli Yanıt Tanımları

İdiyopatik, kalıtsal ya da ilaca bağılı PAHA hastaları için akut pulmoner vazoreaktivite#	oPAB≤40 mmHg mutlak değere ulaşmak için oPAB≥10 mmHg azalma Artan ya da değişmeyen kalp debisi
KKB' lere uzun süreli yanıt	New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıf I/II Yalnızca KKB' lerle 1 yıl tedaviden sonra sürekli hemodinamik iyileşme (akut testle elde edilenle aynı ya da daha iyi)

PAHA: pulmoner arteriyel hipertansiyon; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; KKB: kalsiyum kanal blokere . # Vazoreaktivite testi yapılması için (10-20 ppm) nitrik oksit önerilir ancak i.v. eproprostenol, i.v. adenozin ya da inhale iloprost alternatif olarak kullanılabilir

PAHA' da vazoreaktivitenin patofizyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Yakın zamanda Hemnes ve çalışma arkadaşları vazoreaktivitenin bulunduğu PAHA ile IPAHA karşılaştırıldığında özel bir kan özelliği (lenfosit kültürlerinde mikro test) ve farklı gen varyantları (tüm ekzom dizileme) ile tanımlandığını göstermiştir [50, 51]. Bu sonuçlar anlamlı olarak daha iyi prognoz, tek tedavi ve farklı patofizyoloji ile tanımlanan, ayrı klinik seyri olan özgün bir tabloyu düşündürmektedir (tablo 2).

Grup 1.6: Belirgin venöz/kapiller tutulum özellikleri olan PAHA (PVOH/PKH)

Sistemik skleroz gibi PAHA nedeni olduğu bilinen birçok hastalıkta önemli ölçüde pulmoner venöz ve/veya kapiller tutulum bildirilmiştir. Önceki sınıflamada PVOH/PKH ayrı bir alt grup olarak tanımlanmıştır.

PVOH/PKH ve PAH bazılarında sık olarak daha belirgin venöz-kapiller tutulum olsa da nedenleri ve ilişkili hastalıkları benzerdir (tablo 5). Akraba evliliği olan ailelerde PVOH/PKH' nin kalıtsal formları görülmekte olup resesif geçişlidir ve ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2 α kinaz 4 (EIF2AK4) geninde bialelik mutasyonlara bağlıdır [52–54]. Mesleki olarak organik çözücülere özellikle trikloroetilene maruz kalmak önemli derecede venöz ve kapiller tutulumu bulunan pre-kapiller PH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [55].

Akciğer fonksiyon testlerine (akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesinde [DLCO] sıklıkla teorik değerlerin %50' sinden daha fazla azalma), arteriyel kan gazlarına (ağır hipoksemi) ve yüksek çözünürlüklü göğüs tomografisine (septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam görünümünde opasiteler/nodüller ve mediastinal lenf nodu tutulumu) dayanarak önemli derecede venöz ve kapiller tutulumu (PVOD/PCH) varlığından kuvvetle şüphelenilebilir (tablo 5) [53, 54, 56]. Daha belirgin pulmoner venöz/kapiller tutulum kötü prognoz, PAH tedavisine kısıtlı yanıt ve bu tedavilerle pulmoner ödem riski ile ilişkilidir [53, 57].

PAH ve PVOH/PKH genellikle büyük ölçüde benzer klinik profili ve klinik tabloyu paylaşırlar. Dikkate değer olarak, bialelik EIF2AK4 mutasyonu taşıyıcılarında belirgin pulmoner arteriyel yeniden modellenme tanımlanmıştır [58] ve BMPR2 (kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonu taşıyıcılarında pulmoner septal venlerde mükümler yeniden modellenme gözlenebilir [59]. Klinik pratikte önemli olan pre-kapiller PH' da pulmoner venöz/kapiller tutulumun klinik sonuçlarıdır. Bu nedenle PAH ve PVOH/PKH' nin birbirinden keskin bir şekilde ayrılmış iki ayrı tablo olmaktan çok bir PVH yelpazesine dâhil olduğunu ileri sürmekteyiz. “Belirgin venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulum özellikleri olan PAH” sınıfının güncellenmiş PH sınıflamasının revize PAH (grup 1) bölümüne eklenmesini önermekteyiz (tablo 2).

Grup 5 güncellemesi: Belirsiz ve/veya birden fazla etkenli mekanizması olan PH

Sınıflama sistemimizin temelini 1998 yılında oluşturulması nedeniyle grup 5 önemli değişiklikler geçirmiştir. Başlangıçta “doğrudan pulmoner damarları etkileyen bozukluklar” olarak tanımlanmış, ardından 2003 yılında 3. WSPH sırasında “çeşitli” olarak adlandırılmış [60] ve son olarak bugünkü şekline ulaşmıştır. Bu mekanizmaları

belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH formlarını içerir [30, 61]. Başlangıçtan itibaren diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu grup daha az araştırılmış PH formlarını temsil etmektedir. Yine de grup 5' te bulunan birçok PH formu tüm dünyadaki halen bilinmeyen PH yükünün önemli bir kısmını temsil etmektedir [62].

Grup 5' te yer alan klinik hastalıkların en önemli özelliklerinden birisi PH' nın gelişmesine yol açan baskın mekanizmanın belirlenmemiş olması ve bu sürece dâhil olan birden fazla patofizyolojik olay olma olasılığıdır (tablo 7). Bu sınıflama güncellemesinde yalnızca yeniden konumlandırmanın mevcut literatürle desteklendiği alt tipler için değişiklik yapılması düşünülmüştür.

TABLO 5 Venöz ve kapiller tutulumu (pulmoner veno-okluzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatoz) düşündürülen belirtiler

Pulmoner fonksiyon testleri	DLCO' da azalma (sıklıkla <%50) Ağır hipoksemi
Göğüs YÇBT	Septal çizgiler sentrilobüler buzlu cam görünümünde opasiteler/nodüller Genişlemiş mediastinal lenf nodu
PAH tedavisine yanıt	Olasılıkla pulmoner ödem
Genetik zemin	Bialelik EIF2AK4 mutasyonu
Mesleki olarak maruz kalma	Organik çözücü (trikloroetilen)

DLCO: Akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon.

TABLO 6 Pulmoner arteriyel tıkanıklara bağlı pulmoner hipertansiyon (PH)

4.1 Kronik tromboembolik PH
4.2 Diğer pulmoner arteriyel tıkanıklıklar
4.2.1 Sarkom (yüksek ya da orta dereceli) ya da anjiosarkom
4.2.2 Diğer malign tümörler
Renal karsinom
Uterus karsinomu
Testisin germ hücreli tümörleri
Diğer tümörler
4.2.3 Malign olmayan tümörler
Uterus leiomyomu

4.2.4 Bağ dokusu hastalığı olmaksızın arterit

4.2.5 Doğumsal pulmoner arter stenozları

4.2.6 Parazitler

Hidatidoz

Grup 5.1: Hematolojik bozukluklar

Kronik hemolitik anemi açık bir şekilde artmış PH riski ile ilişkilidir [63]. Orak hücreli hastalık (OHA) PH sunumu ile ilgili mevcut bilgilerimize 2013 yılında yapılan 5. WSPH' den beri eklenenler sınırlıdır. Bununla birlikte, bu çerçevede görülen PH' nın artmış KD, sol kalp hastalığı, tromboembolik hastalık, kan viskozitesinde değişim ve başlıca nitrik oksit eksikliğine bağlı olarak endotelial fonksiyon bozukluğu dâhil birden fazla etkeni olduğu açıktır [64–67]. Son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda restriktif kardiyomiyopati daha iyi anlaşılmiş ve tanımlanmıştır [68]. Bu veriler bu özel PH formunun büyük önemine ve bu alanda devam eden araştırmalara olan gereksinime vurgu yapmaktadır [64, 65]. Ek olarak son yıllarda bir başka kronik hemolitik anemi olan β -talasemi hakkında önemli veriler elde edilmiştir. Önemli gruplardan elde edilen bilgiler hastalığın PH dâhil majör komplikasyonları için risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır [69]. Ayrıca DERCHI ve ark. [70] OHA' da yapılan benzer bir şekilde girişimsel hemodinamik değerlendirmeye PH sıklığını değerlendirmiştir [71–73]. Tarama değerlendirmesine giren 1309 hastanın %2.1' inde pre-kapiller PH doğrulanırken, %0.3' ünde post-kapiller PH profili saptanmıştır [70]. Daha ileri yaş ve splenektomi PH ile ilişkili açık risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Her ne kadar bu çalışma bu hastalıkta PH' nın önemi hakkında önemli bilgi sağlasa da olası yönetim stratejilerine yönelik olarak halen damar tutulumunun histopatolojisi ve bunun yanı sıra bu hastalarda PH gelişiminin patofizyolojik mekanizmaları hakkında daha fazla veriye gereksinim vardır.

TABLO 7 Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren pulmoner hipertansiyon

5.1 Hematolojik bozukluklar	Kronik hemolitik anemi Miyeloproliferatif bozukluklar
5.2 Sistemik ve metabolik bozukluklar	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

	Gaucher Hastalığı Glikojen Depo hastalığı Nörofibromatoz Sarkoidoz
5.3 Diğerleri	Diyalizli ya da diyalizsiz kronik böbrek yetersizliği Fibröz mediastinit
5.4 Kompleks konjenital kalp hastalığı	Avrupa Solunum Dergisinin bu sayısında ROSENZWEIG ve ark. tarafından yazılan çalışma grubu makalesine bakınız [31]

Splenektomi özel olarak tartışılmayı hak etmektedir. Splenektomi ile PH' nın birlikte ilk kez görülmesini [74] takiben bu birlikteliğin özel bir durum mu yoksa bir risk faktörünü mü temsil ettiği netleşmemiştir. O zamandan beri splenektomi yukarıda β -talasemide bahsedildiği gibi birçok hematolojik hastalıkta PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [69, 70]. En önemlisi, kronik tromboembolik PH gelişimi ile splenektomi arasında güçlü bir bağlantı kurulmuştur [75]. Yine de splenektomi varlığı ile başka özel bir fenotip ya da klinik davranışta değişiklik arasında bir ilişki belirlenmemiş olması splenektominin özel bir sınıflama gerektiren özel bir durum değil PH için bir risk faktörü olarak kabul edilmesinin daha iyi olacağını düşündürmektedir.

Grup 5.2: Sistemik ve metabolik bozukluklar

Sistemik belirti ve PH için belirgin riski olan bir klinik hastalığın grup 5 içinde sınıflandırılmasını destekleyen baskın patofizyolojik mekanizmaların kesin olarak bilinmesine ya da histopatolojik bulguların tanımlanmasına ya da yönetim stratejilerini tanımlanmasına olanak sağlayan sağlam verilerin eksikliği olduğuna vurgu yapmak önemlidir. Bu nedenle, sarkoidoz, lenfanjioleiomyomatoz (LAM), pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, tiroit bozuklukları, Gaucher hastalığı, glikojen depo hastalığı ve nörofibromatoz dâhil çeşitli hastalıklar bu grup içinde sınıflandırılmıştır.

LAM ile ilgili olarak yakın zamanda 100' den fazla LAM hastasından oluşan önemli bir grupta yapılan bir tarama çalışması [76] daha önce de tanımlandığı gibi [77] LAM' da PH' nın genellikle hafif olduğunu doğrulamıştır. Pre-kapiller PH saptanan altı hastadan (%5.7) hiç birinde oPAB >30 mmHg saptanmamıştır. Ayrıca PH' nın varlığı ile pulmoner fonksiyonun kötü olması arasındaki ilişki pulmoner basıncındaki artışın parenkimal tutulumla ilişkili olduğunu düşündürmektedir ve bu düşünce daha yakın bir tarihte yapılan bir ekokardiyografi çalışmasıyla pekişmiştir [78]. Bu bulgulara dayanarak LAM'

da görülen PH' nin diğer parenkimal akciğer hastalıkları ile birlikte grup 3' de sınıflandırılması daha uygun olacak gibi görünmektedir.

PH' nin parenkimal akciğer hastalığından pulmoner damarların dışarıdan baskı altında kalmasına, miyokart tutulumuna ve hatta granülomatöz arteriyopatiye kadar önemli oranda farklılık gösteren faktörlerin bir sonucu olarak gelişebileceği dikkate alındığında sarkoidoz daha karmaşık bir durumdur [79]. Sarkoidozla ilişkili PH hastalarında belirgin parenkimal akciğer hastalığı oldukça yaygın bir durum olmakla birlikte [80, 81], sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun varlığı da hafife alınmamalıdır [80]. Bununla birlikte, grup 3' deki diğer hastalıkların aksine, bazı olgularda granüloma oluşumu ile birlikte pulmoner arterlerin sarkoidozda sıklıkla görülen farklı histopatolojik paternleri dâhil daha aydınlatılması gereken birçok faktör olduğu dikkate alındığında sarkoidozu yeniden sınıflandırmak için yalnızca parenkim tutulumunu dikkate almak güçtür [79]. Bu özellikler daha iyi incelenirken sarkoidoz grup 5' te sınıflandırılmaya devam etmektedir. Tiroit hastalıkları ile PH' nin eş zamanlı olmasının otoimmüniteden yüksek ya da düşük kalp debisine, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna ve hatta bir anjiyoproliferasyon profiline kadar güçlü gerekçeleri vardır. PAH hastalarında tiroit hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır [82, 83]; ayrıca PAH hastalarında tiroit fonksiyon bozukluğunun derecesi de prognoz ile ilişkilidir [84]. Yine de splenektomiye benzer şekilde tiroit fonksiyon bozukluğunun varlığı da mutlaka belli bir klinik hastalık tanımlamaz; daha çok bir risk faktörü gibi ya da PH yönetimi seyrinde özellikle kontrol altında tutulması gereken bir eşlik eden durum gibi davranır. Yeni veriler aksini kanıtlayana kadar tiroit bozukluklarının özel bir tablo olarak sınıflamadan çıkartılması ve risk faktörleri ve/veya ilişkili eşlik eden durum olarak rollerini daha iyi tartışmak yönünde bir görüş birliğine varılmıştır.

Hastalık gelişiminin daha iyi anlaşılması için PH ile ilişkili birçok farklı durum hala daha iyi tasarlanmış çalışmalar gerektirmektedir. Değişikliklerin ancak bu tür bir yeniden sınıflandırmayı destekleyecek sağlam verilerin oluşturulmasından sonra yapılmasını önermekteyiz.

Sonuçlar

Bu çalışma grubu PH tanımını ilk kez revize ederek oPAB için anormal yükselmeyi tanımlamak için yeni basınç seviyesinin >20 mmHg ve pre-kapiller PH varlığını

tanımlamak için gerekli PVD' nin ≥ 3 WU olmasını önermektedir. Ayrıca, çalışma grubu ek tablolarla geliştirilen klinik PH sınıflamasının esas tablosunun (Tablo 2) basitleştirilmesini önermektedir. Grup 1' de (PAH) iki ana değişiklik 1) "KKB' lere uzun süre yanıt veren PAH" alt grubunun dâhil edilmesi ve 2) "Belirgin venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulumu özellikleri olan PAH" alt grubunun dâhil edilmesi olmuştur. Grup 5 (Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH) 1) splenektomi ve tiroit bozukluklarının çıkartılması ve 2) LAM- ile ilişkili PH' nın diğer parenkimal akciğer hastalıkları ile birlikte grup 3' te sınıflanması ile basitleştirilmiştir. Gruplar 2, 3 ve 4 için önemli yeni kavramlar çalışma grubu tarafından Avrupa Solunum Dergisinin bu sayısında sunulmuştur [10, 32, 33].

Çıkar Çatışması: G. Simonneau teslim edilen iş dışında Actelion İlaç, Bayer Sağlık Hizmetleri, Merck ve GSK'den bağışlar, kişisel ücretler ve mali olmayan destek aldığını bildirmiştir. D. Montani teslim edilen iş dışında Actelion İlaç, Bayer Sağlık Hizmetleri, Merck ve GSK'den bağışlar, kişisel ücretler ve mali olmayan destek aldığını bildirmiştir. D.S. Celermajer Actelion tarafından desteklenen iki çalışmanın araştırmacılarından biridir. C.P. Denton teslim edilen iş dışında Actelion ve Roche şirketlerinden bağışlar ve kişisel ücretler, GSK'dan bağışıklık ve çalışma sırasında Bayer ve Boehringer Ingelheim'dan kişisel ücretler; Inventiva ve CSL Behring'den bağışlar ve kişisel ücretler ve Leadiant'dan kişisel ücretler aldığını bildirmektedir. M.A. Gatzoulis Actelion İlaç Şirketinden yönetim kurulu üyeliği için ücretler ve çalışmanın yürütülmesi sırasında Actelion Global, Pfizer ve GSK'dan bağışlar aldığını bildirmiştir. M. Krowka teslim edilen iş dışında Actelion tarafından desteklenen PORTICO (Portopulmoner Hipertansiyon Çalışması İçin Macitentan), çalışmasının yönetim kurulunun bir üyesidir. P.G. Williams teslim edilen iş dışında Aspen SA ve GSK'dan danışma kurulu toplantıları için kişisel ücretler almıştır. R. Souza teslim edilen iş dışında Actelion, Bayer, GSK ve Pfizer'dan konferans ve danışmanlık ücretleri aldığını bildirmiştir.

Referanslar

- 1 World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1961; 213: 35.
- 2 Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
- 3 Gurtner HP. Pulmonale Hypertonie nach Appetitzuglern. [Pulmonary hypertension following appetite depressants.] Med Welt 1972; 23: 1036–1041.
- 4 Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 40S–47S.
- 5 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S55–S66.
- 6 Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42–D50.
- 7 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.
- 8 Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 903–975.

- 9 Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 289–297.
- 10 Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 11 Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
- 12 Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 458–470.
- 13 Bishop JM, Cross KW. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 495–500.
- 14 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- 15 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.
- 16 Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701197.
- 17 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.
- 18 Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645.
- 19 Yıldızeli ŞO, Kepez A, Taş S, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 273–278.
- 20 Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 168–170.
- 21 Maron BA, Wertheim BM, Gladwin MT. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 423–426.
- 22 Condliffe R, Kovacs G. Identifying early pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800495.
- 23 Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
- 24 Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 143–155.
- 25 Lau EM, Bailey DL, Bailey EA, et al. Pulmonary hypertension leads to a loss of gravity dependent redistribution of regional lung perfusion: a SPECT/CT study. *Heart* 2014; 100: 47–53.
- 26 Lau EMT, Vanderpool RR, Choudhary P, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of pressure-flow relationships of the pulmonary circulation. *Chest* 2014; 146: 959–966.
- 27 Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583.
- 28 Reeves J, Dempsey J, Grover R. Pulmonary circulation during exercise. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology*. New York, Marcel Dekker, 1989; pp. 107–133.
- 29 Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 728–737.
- 30 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41.
- 31 Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 32 Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 33 Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 34 Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 788–800.
- 35 Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
- 36 Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700217.
- 37 Riou M, Seferian A, Savale L, et al. Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J* 2016; 48: 1517–1519.
- 38 Hickey PM, Thompson AAR, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1514–1516.
- 39 Seegobin K, Babbar A, Ferreira J, et al. A case of worsening pulmonary arterial hypertension and pleural effusions by bosutinib after prior treatment with dasatinib. *Pulm Circ* 2017; 7: 808–812.
- 40 Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest* 2016; 149: e69–e73.
- 41 Savale L, Chaumais M-C, Montani D, et al. Direct-acting antiviral medications for hepatitis C virus infection and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2016; 150: 256–258.
- 42 Alvarez PA, Saad AK, Flagel S, et al. Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12: 180–183.
- 43 Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 761–763.
- 44 Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Gonzalez-Vilchez F, et al. Pulmonary hypertension in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Rheumatology* 2004; 43: 1451–1453.
- 45 Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 1992.
- 46 Tamura Y, Furukawa A, Li T, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated by Chinese herb nature indigo: Qing-Dai. Poster presentation at the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice, 2018; A108.
- 47 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.
- 48 Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
- 49 Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907.

- 50 Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 464–475.
- 51 Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015; 131: 401–409.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033.
- 55 Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721–1731.
- 56 Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008; 87: 220–233.
- 57 Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1964–1973.
- 58 Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 647–655.
- 59 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.
- 60 Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S.
- 61 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.
- 62 Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, et al. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007; 132: 365–367.
- 63 Souza R, Fernandes JJ, Jardim CV, et al. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 448–457.
- 64 Fonseca G, Souza R. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 432–437.
- 65 Mehari A, Thomas AV, Thomas AN, et al. Review: hemodynamic characteristics and outcomes of sickle cell disease associated pulmonary hypertension. *Ethn Dis* 2016; 26: 545–552.
- 66 Tsitsikas DA, Sirigireddy B, Nzouakou R, et al. Safety, tolerability, and outcomes of regular automated red cell exchange transfusion in the management of sickle cell disease. *J Clin Apher* 2016; 31: 545–550.
- 67 Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–895.
- 68 Niss O, Quinn CT, Lane A, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 243–252.
- 69 Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018; 23: 55–60.
- 70 Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014; 129: 338–345.
- 71 Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44–53.
- 72 Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 112–118.
- 73 Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012; 307: 1254–1256.
- 74 Hoepfer MM, Niedermeier J, Hoffmeyer F, et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999; 130: 506–509.
- 75 Jais X, Ioos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60: 1031–1034.
- 76 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.
- 77 Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630–640.
- 78 Wu X, Xu W, Wang J, et al. Clinical characteristics in lymphangioleiomyomatosis-related pulmonary hypertension: an observation on 50 patients. *Front Med* 2018; in press [<https://doi.org/10.1007/s11684-018-0634-z>].
- 79 Shlobin OA, Baughman RP. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 450–462.
- 80 Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078–1085.
- 81 Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
- 82 Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132: 793–797.
- 83 Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376–387.
- 84 Richter MJ, Sommer N, Schermuly R, et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1427–1434.

Pulmoner Hipertansiyonun tanısı

Adaani Frost¹, David Badesch², J. Simon R. Gibbs³, Deepa Gopalan⁴, Dinesh Khanna⁵, Alessandra Manes⁶, Ronald Oudiz⁷, Toru Satoh⁸, Fernando Torres⁹ ve Adam Torbicki¹⁰

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tutanakları” Serisi No: 5

N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau tarafından yayına hazırlanmıştır

Katılımcılar: ¹Houston Methodist Hastanesi, Dahili Bilimler, Akademik Tıp Enstitüsü, Houston, Teksas, ABD. ²Akciğer Hastalıkları ve Yoğun Bakım ve Kardiyoloji Bölümleri, Colorado Üniversitesi, Denver, CO, ABD. ³Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Londra Imperial College, Londra İngiltere. ⁴Radyoloji Bölümü, Imperial College Sağlık Hizmetleri NHS Vakfı ve Imperial College Londra, Hammersmith Hospital, Londra İngiltere. ⁵Michigan Üniversitesi Skleroderma Programı, Ann Arbor, MI, ABD. ⁶Sant’Orsola Üniversitesi Hastanesi Göğüs-Kalp-Damar Bölümü, Bolonya, İtalya. ⁷Harbor-UCLA tıp Merkezi LA Biomedikal Araştırma Enstitüsü, Torrance, CA, ABD. ⁹Kyorin Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Tokyo, Japonya. ⁹Teksas Üniversitesi, Southwestern Tıp Fakültesi, Dallas, TX, ABD. ¹⁰Lisans sonrası Eğitim Tıp Merkezi, Pulmoner Dolaşım ve Kardiyoloji Bölümü, ECZ-Otwock, Otwock, Polonya.

Yazışma adresi: Adaani Frost, Dept of Medicine, Institute of Academic Medicine, Houston Methodist Hospital, Suite 1001, 6550 Fannin Street, Houston, TX 77030-2707, USA. E-mail: afrost@houstonmethodist.org

Özet Revize edilmiş algoritmalar gerek uzman merkezlere sevk edilmeden önce gerekse sonrasında pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen hastaların tanısı için rehberlik sağlamaktadır. Yüksek riskli ya da komplike hastaların hızlandırılmış sevki ve karışıklığa yol açabilecek ek hastalıkları olan hastalar için öneriler içermektedir. Yüksek risk grupları için yeni önerilerde bulunulmakta ve mevcut tanı gereçleri ve yaygınlık kazanmakta olan tanısız teknolojiler gözden geçirilmektedir.

Giriş

Geçen 20 yıl içinde semptom başlangıcından pulmoner hipertansiyon (PH) tanısına kadar geçen sürede anlamlı bir azalma olmamıştır. Daha erken tanının getirdiği yararlar, ek taramanın ve PH merkezlerine artan sevklerin getirdiği ekonomik sağlık hizmeti yükü arasındaki dengeyi sağlamak amacıyla, tarama kılavuzlarının tanısız algoritma ve risk altındaki hasta grupları bölümlerinde değişiklikler yapılmıştır.

PH/pulmoner arteriyel hipertansiyon klinik şüphesi olan hastalarda tanısal yaklaşım Kardiyak, parankimal, tromboembolik ve diğer hastalıklara (sırasıyla tanısal gruplar 2, 3, 4 ve 5) bağlı PH'nın daha kötü sonuçlarla ilişkili olması ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olması, bu hastaların PH merkezlerine sevkine neden olmaktadır. *Avrupa Solunum Dergisinin* bu sayısındaki ilgili 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (WSPH) çalışma grubu makalelerinde, bu alt gruplarda tanı ve yönetim ayrı ayrı ele alınmıştır [1-3].

PH Semptomlarından Klinik Şüphesi

Semptomlar

PH semptomları PH'ye özgü olmayan egzersizle nefes darlığı, bitkinlik, güçsüzlük, göğüs ağrısı, sersemlik/bayılma ve daha nadir olarak öksürük gibi yakınmalardır. İlerleyici sağ kalp yetersizliği (ödem, asit, abdominal gerginlik) daha geç evre ya da daha hızlı seyirli hastalıkta oluşur. Nadiren PH'da hemoptizi, Ortner sendromu/ses kısıklığı (tek taraflı vokal kord paralizisi) ve aritmiler gibi bulgular olabilir.

Fiziksel bulgular

Fiziksel bulgular arasında sertleşmiş ikinci kalp sesi (P2 bileşeni), sağ ventriküler lift, jugular venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü, asit, hepatomegali ve/veya splenomegali, ödem, triküspit yetersizlik ya da pulmoner yetersizlik üfürümü ve S3 gallop vardır.

Öykü ve fizik muayene PH ile ilişkili hastalıkları düşündürebilir.

Yerleşmiş tanısal araçlar

Elektrokardiyografi

1987'de yayınlanan ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) arşivinin primer PH raporundan [4] beri EKG, PH varlığı için güvenilir bir ipucu olarak kabul edilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında hastalığa özgül EKG bulgularının varlığı daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [5, 6]. Bu bulgular ağırlıklı olarak Dünya Sağlık Örgütü Sınıf III ve IV olan PAH hastalarından elde edilmiştir. Komplike hastalarda ve hastalık seyrinin erken döneminde olan hastalarda bir tarama aracı olarak EKG'nin yararlılığı belirsizdir. Normal bir EKG de PH'nin varlığını dışlayamaz.

Kan testleri ve immünoloji

PH tanısı için kan testleri yarasızdır, ancak bazı PH tiplerinin ayrımını sağlayabilir ve hedef organ yetersizliğini gösterebilir. Rutin biyokimya, hematoloji ve tiroit fonksiyon testlerinin bütün hastalarda yapılması gerekir. Karaciğer fonksiyon anormallikleri konjesyona, primer karaciğer hastalığına ve/veya tedavinin etkisine bağlı olabilir. PAH'da tiroit hastalığı sıktır, hastalık sırasında gelişebilir ve ani kötüleşme olan hastalarda düşünülmelidir. Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) artışları sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ile ilişkilidir ve kötü prognozu gösterirler.

Bağ dokusu hastalığı (BDH), hepatit ve HIV için rutin tarama gerekir. Her ne kadar düşük titrelerde (1:80) olsa da antinükleer antikorlar (ANA) yüksekliği sıklıkla oluşur. Skleroderma için önerilen serolojik testler ANA'yı kapsar (ELISA yanlış negatif sonuçlanabileceğinden ANA immünofluoresans önerilir ve $\geq 1:160$ titresinde ise pozitif kabul edilmelidir). Eğer şüphe yüksekse anti-sentromer, anti-topoizomeraz, anti-RNA polimeraz III, çift sarmal DNA, anti-Ro, anti-La ve U1-RNP antikorlarından oluşan bir panel düşünülmelidir.

Bağ dokusu hastalarında (trombofilik durumlarla ilişkili) ve kronik tromboembolik PH (KTEPH) hastalarında antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı ve anti- $\beta 2$ -glikoprotein antikorlarını kapsayan koagülopati ve trombofili taramaları yapılmalıdır.

Akciğer fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları

Akciğer fonksiyon testleri, *Avrupa Solunum Dergisinin* bu sayısında PH akciğer hastalığı çalışma grubu tarafından hazırlanan makalede ele alınmış [2] ve testin toplam akciğer kapasitesi ve akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümlerini de içermesi gerektiği vurgulanmıştır. PAH hastalarının çoğunluğunda hafif şiddette restriktif bir bileşen vardır. DLCO'da belirgin azalma (tahmin edilenin $< 60\%$) ya da egzersizle gelişen ağır hipoksi, pulmoner veno-okluziv hastalığı ya da pulmoner kapiller hemanjiomatozu işaret edebilir [7].

Kardiyopulmoner egzersiz testi

Tanısal amaçlı kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) girişimsel olmayan bir yöntemle ya da hemodinamik testle birlikte yapılabilir [8]. KPET, PH hastalarında egzersiz sırasında, akciğerin göreceli hipoperfüzyon derecesini ve sistemik dolaşımı ölçebilir [9], egzersiz kısıtlılığını derecelendirebilir ve tedaviye yanıtı değerlendirebilir [10].

Efordan bağımsız olarak dakikadaki ventilasyonun karbon dioksit üretimine oranı (V_E/V_{CO_2}) ve KPET sırasında elde edilen end-tidal karbon dioksit basıncı (P_{ETCO_2}) anormallikleri, PH olasılığını tahmin etmek için kullanılır (daha düşük zirve oksijen tutulumu (V_{O_2}) ve/veya daha yüksek V_E/V_{CO_2} pulmoner vasküler hastalık olasılığının arttığı anlamına gelir) [11]. Bazı araştırmacılar PAH'a özel anormal egzersiz yanıtların tanımlanmasında KPET'in yararlılığını göstermiştir [12–15]. KPET özellikle altta yatan baskın kardiyopulmoner patolojinin belirlenmesinde yardımcı olur [13, 16–19]. PH için KPET'de kullanılan yöntemlerin ayrıntılı açıklaması SUN ve ark. makalesinde bulunabilir. [9]. PAH'ın şiddetini değerlendirmek için basitleştirilmiş bir gaz değişim sistemi kullanılarak submaksimal egzersiz testi yapılması da önerilmiştir. [20].

KPET'ten doğru bir şekilde yararlanmak için test donanımlı bir merkezde ve gaz değişimi konusunda deneyimli bir klinisyen tarafından, hastanın öyküsü, fiziksel ve laboratuvar bulguları ile birleştirilerek yapılmalıdır. KPET açıklanamayan nefes darlığı bulunan hastalarda egzersiz kısıtlılığının niteliğini belirlemek için de yararlıdır, ancak PAH geliştirme riski olan asemptomatik kişilerde tek tarama aracı olarak kullanılmamalıdır; KPET bu hastalarda kardiyopulmoner kısıtlılıkları ve pulmoner vasküler tutulumu değerlendirmek için yardımcı olabilir; yeni kanıtlar KPET'in yüksek PAH geliştirme riski altında semptomatik hastalarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir [15]. Ek olarak, KPET, PAH tanısının ardından egzersiz kısıtlılığının derecesini ölçmek ve prognozu öngörmek için de düşünülmelidir.

Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) en önemli girişimsel olmayan tarama aracı olmaya devam ederken, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) tanı için zorunlu olmaya devam etmektedir.

Ekokardiyografik PH olasılığı normal erişkinlerde daha önce yayınlanmış verilerden elde edilmiştir [21–23] ve bu olasılık triküspit yetersizlik hızı, sağ ventrikül boyutu, interventriküler septum fonksiyonu, solunumla inferior vena kava çapındaki dalgalanmalar, sistolik sağ atriyum alanı, sistolik akım hızı paterni, erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı ve pulmoner arter çapı kombinasyonunu kullanarak uzman görüşüyle pekiştirilmiştir (tablolar 1 ve 2) [24–27].

Ventilasyon/perfüzyon akciğer taraması

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) akciğer taraması, *Avrupa Solunum Dergisinin* bu sayısında KTEPH Çalışma Grubu tarafından yayınlanan makalede ele alınmıştır [3]. Normal bir V/Q incelemesi KTEPH'i dışlamada tercih edilen tanı aracı olmaya devam etmektedir. Nükleer tıp toplulukları V/Q raporlanmasından ziyade ikili yoruma geçilmesini önermektedirler [28, 29].

Göğüs Bilgisayarlı Tomografisi

Göğüs bilgisayarlı tomografisinde (BT), sağ ventrikül genişlemesi, sağ atrium genişlemesi, genişlemiş ana pulmoner arter (çap \geq 29 mm) ya da ana pulmoner arter/çıkan aort oranının \geq 1 olduğunun saptanması PH'yi düşündürür [30]. Yüksek çözünürlüklü kontrastsız inceleme akciğer parankim hastalığını belirleyebilir ve PH akciğer hastalığı ile PAH arasında ayrım yapabilir (grup 3 –grup 1 karşılaştırması).

TABLO 1 PH şüphesi olan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akım hızı m.s ⁻¹	Diğer ekokardiyografik "PH" bulgularının varlığı#	Ekokardiyografik PH olasılığı
≤ 2.8 ya da ölçülebilir değil	Hayır	Düşük
≤ 2.8 ya da ölçülebilir değil	Evet	Orta
2.9–3.4	Hayır	
2.9–3.4	Evet	Yüksek
> 3.4	Gerekmez	

#bakınız tablo 2. İzin alınarak [24]'den kopyalanmış ve modifiye edilmiştir

Güncel son tanı algoritması

Değiştirilmiş tanı algoritması tanısall yaklaşımı ikiye ayırır 1) uzman PH merkezi dışında yaklaşım— uzman merkeze hızlandırılmış yönlendirme gerektiren yüksek riskli/hızlı seyreden hastalık için öneriler dâhil (Şekil 1) ve 2) uzman PH merkezine sevk edildiğinde PH tanısına odaklanan yaklaşım (Şekil 2).

Uygulama önerileri (yüksek riskli popülasyon için tarama önerileri dahil)

Doğumsal kalp hastalığı (DKH), BDH, HIV ve porto-pulmoner hipertansiyonu (POPH) olan hastalar artmış PH riski altındadır. Daha erken tanı konusunda ciddi bir ilerleme sağlanamaması nedeniyle, Çalışma Grubu yüksek riskli bu popülasyonların bazıları için daha ciddi değerlendirme ve tarama önermektedir.

TABLO 2 Tablo 1'deki triküspit yetersizlik akım hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon (PH) olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve PH düşündüreren ekokardiyografik bulgular

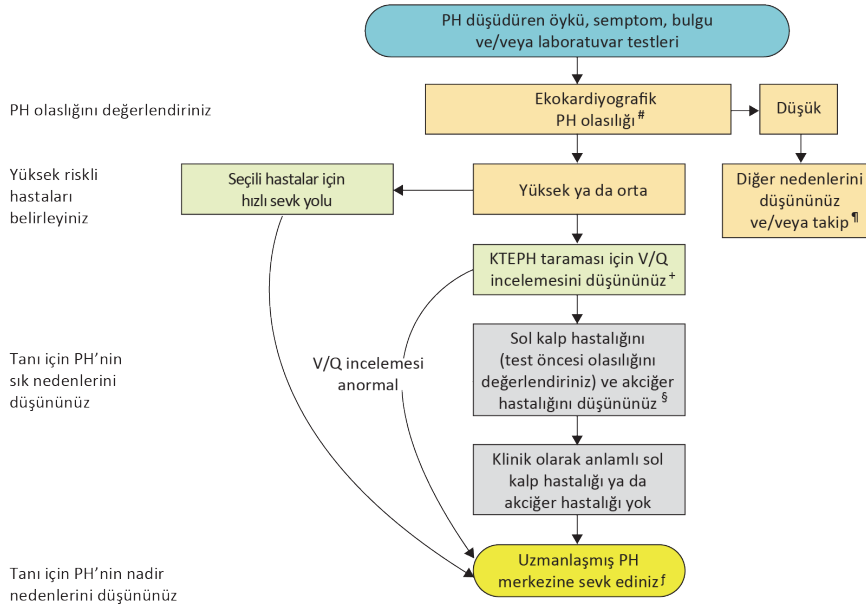
A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: İnférieur vena kava ve sağ atriyum
Sağ Ventrikül/Sol ventrikül bazal çap oranı >1.0	Sağ ventriküler çıkış yolu Doppler hızlanma zamanı <105 ms ve/veya mid-sistolik çentiklenme	Inferior kava çapı >21 mm ile azalmış inspiratuar kollaps (derin nefes alma ile <%50 ya da sakin nefes alma ile <%20)
interventriküler septumun düzleşmesi (sistolde ve/veya diyastolde sol ventrikül ekzantrisine indeksi >1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı >2.2 m·s ⁻¹	Sağ atriyal alan (sistol sonu) >18 cm ²

Pulmoner arter çapı > 25 mm

Ekokardiyografik PH olasılığının seviyesini değiştirmek için listeden en az iki farklı kategoriden (A/B/C) elektrokardiyografik bulgu birlikte bulunmalıdır. İzin alınarak [24]'den kopyalanmış ve modifiye edilmiştir

Skleroderma (sistemik skleroz) ve skleroderma spektrumu

5. WSPH raporu, 2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) PH rehberi ve NIH destekli 2013 BDH-PAH rehberleri sistemik skleroz (SSc) hastalarında yıllık tarama önermektedir [24, 31, 32]. DLCO'nun tahmin edilenin $>60\%$ 'ı ve hastalık süresinin >3 yıl olduğu SSc spektrumu bozuklukları (SSc, karma tip BDH ya da belirgin skleroderma özellikleri [örneğin sklerodaktili, tırnak yatağı kapiller anormallikleri ve SSc'ye özel antikolar] olan diğer BDH'ler) olan hastalar için tüm rehberler DETECT algoritmasını (SSc'de kanıta dayalı PAH tanısı) önermektedir. Şu anki tanı Çalışma Grubu BDH-PAH tanısında kullanılan mevcut tarama yöntemlerini belirlemek için sistematik bir literatür araştırması yapmıştır [33]. Bu araştırma SSc spektrumunda yer alan hastalıklarda, TTE, DETECT algoritması (tahmin edilen DLCO $<80\%$ olanlarda verimliliği hakkında ön verilerle) ya da zorlu vital kapasite (FVC)/DLCO oranının >1.6 olmasını ve kandaki belirteçlerinin (NT-proBNP gibi) bir arada kullanılmasını desteklemektedir. Bu verilere ve yayınlanmış kılavuzlara dayanarak bu Çalışma Grubu SSc spektrumunda yer alan bozukluklarda PH taramasında DETECT algoritması, TTE ya da FVC/DLCO oranı ile birlikte artmış NT-proBNP seviyelerinin kullanılmasını önermektedir. Her ne kadar öngörülen DLCO $\geq 80\%$ olan kişilerde PAH prevalansı düşükse de, ABD'de iki geniş kohortun ([33] ve Steve Mathai, Johns Hopkins, Baltimore, MD, ABD; incelenmesi) incelendiği çalışmada bu hastalarda da PAH'ın bulunabileceği gösterilmiştir.



ŞEKİL 1 Pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı ve nedenleri için algoritma: Acil olguların yönlendirilmesi ve yaygın durumların tanısı (daha fazla bilgi için ekteki metine bakınız). V/Q: ventilasyon/perfüzyon; KTEPH: kronik tromboembolik PH. #: 2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Solunum Derneği PH rehberlerinde tanımlanmıştır [24]; ¶: bunlar risk faktörleri bulunan ve/veya daha önce venöz tromboemboli geçiren hastalarda dikkate alınması gereken, PH'nin bulunmadığı kronik tromboembolik hastalığı içerir; +: tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi ya da planar V/Q incelemesi kabul edilebilir (yorum iki seçeneklidir: normal ya da anormal); §: sol kalp hastalığına ya da akciğer hastalığına/hipoksiye bağlı PH için bu hastalarda ileri tedavi hakkında daha fazla bilgi veren algoritmalara bakınız [1-3]; f: kişi olarak görülmesi ya da telekonsültasyon ile danışılması gereken hastanın sevk.

Öneriler

- Düzeltilmemiş DLCO'su öngörülenin $< \%80$ 'i olan SSC ve SSC spektrumu bozuklukları olan hastalar için yıllık tarama düşünülmelidir. Uygun tarama araçları arasında DETECT, TTE için 2015 ESC/ERS önerileri ya da FVC/DLCO oranının >1.6 olması (interstisyel akciğer hastalığının bulunmadığı ya da hafif olduğu varsayılarak) ve NT-proBNP seviyesinin normalin üst sınırının >2 katı olması vardır. Eğer bu testlerin herhangi biri pozitifse bu hastalar sağ kalp kateterizasyonu için sevk edilmelidir. Düzeltilmemiş DLCO'su öngörülenin $\geq \%80$ 'i olan için TTE ile tarama düşünülmelidir.

HIV

Her ne kadar HIV'de PAH olasılığı düşükse de, tüm dünyada HIV ile enfekte kişi sayısının fazlalığı, tüm dünyada PAH sıklığına en önemli katkıyı HIV'in yapmasına neden olmakta ve PAH HIV-nedenli ölümlerin en önemli nedenlerinden bir tanesi olmaktadır. Avrupa'da [34] ve ABD'de [35] güncel SKK çalışmalardan çıkartılan bir sonuca istinaden önceki rehberler HIV ile enfekte hastalarda PAH taraması önermemiştir.

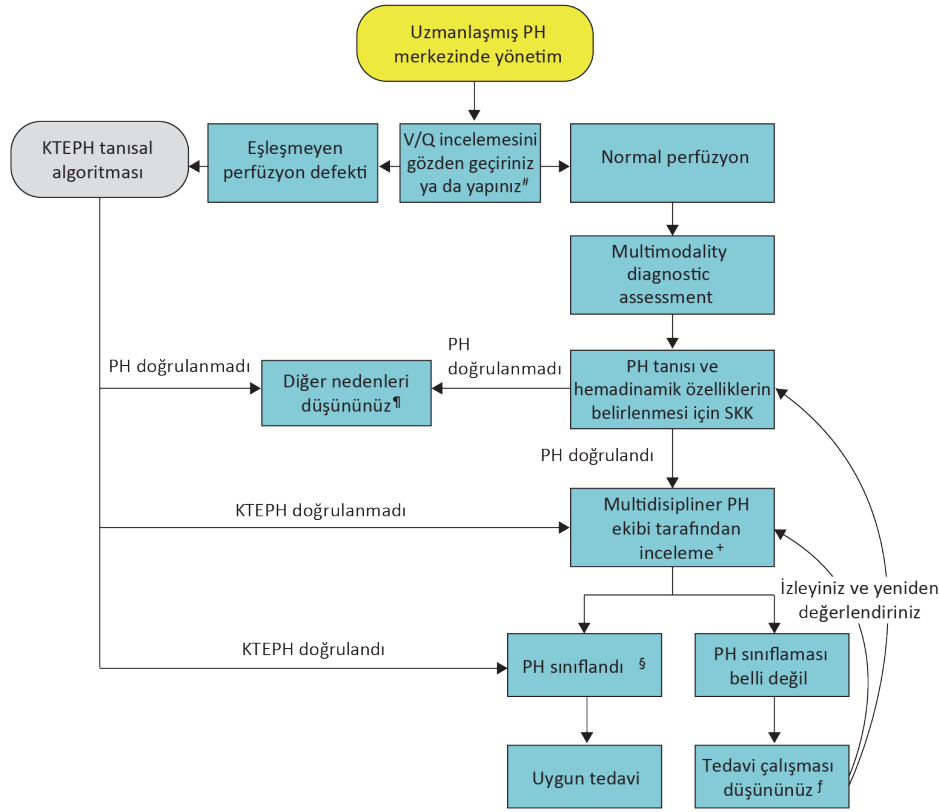
Atlanta'daki HIV kliniklerinde devam etmekte olan SKK çalışmasından gelen ön veriler, ABD'de PH sıklığının daha önce bildirilenden daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (bu ABD kökenli Afro-Amerikalı popülasyonda prevalans %2) (Marshaleen Henriques-Forsythe, Morehouse Tıp Fakültesi, Atlanta, GA, ABD ve Harrison W. Farber, Akciğer Merkezi, Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi, Boston, MA, ABD; kişisel iletişim). HIV-PAH için risk faktörleri; cinsiyet ve intravenöz ilaç kullanımınıdır. Erkekler kadınlara göre HIV ile daha sık enfekte olur, ancak HIV ile enfekte kadınlarda bunla orantısız olarak PAH tanısı daha fazla konmaktadır (erkeklerin 2 katı civarında). Tek değişkenli analizde intravenöz ilaç kullanımı HIV-PAH ile ilişkilendirilmiştir [36]. Her ne kadar bu ilişki çok değişkenli analizle dışlanmışsa da böyle bir ilişki için biyolojik gerekçe gösterilmiştir [37]. Veriler kokainin pulmoner arter düz kas hücrelerinde kemik morfojenik protein reseptörü ekspresyonunu baskılayarak HIV-1 Tat (transkripsiyon transaktivatörü) proteini [38] ile aynı etkide bulunduğunu düşündürmektedir.

Diğer çalışmalar HIV-PAH gelişimiyle kadın cinsiyet [39], kronik hepatit C virüs enfeksiyonu (çok değişkenli OR 3.01, %95 CI 1.2-8.2; p=0.02 [21, 40]) ve yüksek prevalanslı ülkeden olmak arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir [41].

Asemptomatik hastalarda HIV-PAH erken tanı olasılığını arttırmak amacıyla tarama için yüksek risk özellikleri olarak: kadın cinsiyet, intravenöz ilaç kullanımı/kokain kullanımı, hepatit C virüs enfeksiyonu, yüksek prevalanslı ülkeden olmak, bilinen Nef (negatif düzenleyici faktör) ya da Tat HIV proteinlerine sahip olmak ve semptomdan bağımsız olmak üzere Afro-Amerikan ırk önerilmiştir .

Öneriler

- Semptomları olan ya da HIV-PAH için birden fazla risk faktörü olan HIV hastalarında PAH için tarama yapınız.



ŞEKİL 2 Pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı ve nedenleri için algoritma: ihtisaslaşmış PH merkezinin rolü. KTEPH: kronik tromboembolik PH; V/Q: ventilasyon/perfüzyon; SKK: sağ kalp kateterizasyonu. #: ek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi ya da planar V/Q incelemesi kabul edilebilir; ¶: bunlar PH'nın bulunmadığı kronik tromboembolik hastalığı olan hastaları içerir ; +: Klinik problemin tipine göre multidisipliner ekibin bileşimi değişebilir; §: klinik PH sınıflamasına göre; f: yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde ve yalnızca bir yeniden değerlendirme planının bulunması koşuluyla.

Kalıtımsal

ABD'de PAH genetik taraması ile ilgili öneriler çoğunlukla görmezden gelinmekte, yanlış anlaşılakta ya da bunun için kaynak ayrılmamaktadır [42]. Aksine, Fransız PH sevk merkezleri tarafından yapılan genetik tarama ve danışmanlık sayesinde, sporadik varsayılan PAH hastalarının %16.9'nda, aile öyküsü olan hastaların [43] %89'nda PAH mutasyonu tespit edildi ve öncelikle mutasyon taşıyıcılarının asemptomatik birinci derece akrabaları tarandı. Güncel yaşam süresi verileri yaşam boyu hastalığın gelişme riskinin erkek taşıyıcılarda %14 ve kadın taşıyıcılarda %42 olduğunu göstermiş olup

asemptomatik taşıyıcılarda yıllık ekokardiyografi yapılması önerimizi desteklemiştir [44].

Öneriler

- Tüm idiyopatik, anoreksijen ilişkili ve ailevi PAH hastalarında ve bilinen genetik mutasyonu olan hastaların birinci kuşak asemptomatik aile üyelerinde genetik danışmanlık.
- Mutasyonu bulunan bireylerde PAH için bir sonraki değerlendirmeler (örneğin KPET ve TTE) yapılmalıdır.
- Tüm PAH hastalarında genotipleme için ulusal veri tabanları WSPH tarafından desteklenmelidir. Gelecekte PAH hastalarında ve olasılıkla PH hastalarında yapılacak girişimsel çalışmalarda örneklerin biyo-bankalarda saklanması ve/veya genotipleme zorunlu tutulmalıdır.

Diğer kalıtımsal PH

Hereditör hemorajik telenjiyektazi

Fransız hereditör hemorajik telenjiyektazi (HHT) çalışması [45] genellikle yüksek debili sol kalp yetersizliği ile ilişkili olmakla birlikte, HHT'de ekokardiyografik PH prevalansının %4.23 olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu araştırma bu hastalarda PAH'ın nadir görülmesine karşın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Öneriler

- HHT veya HHT için aile öyküsü olan, kalp yetersizliği ya da hepatik arteriyo-venöz malformasyonlu semptomatik hastalarda genetik test ve ekokardiyografi yapılmalıdır. TTE PAH için tanı koydurucu veya PAH düşündürüyorsa (tablolar 1 ve 2) PH etiyolojisinin ayırımını yapmak için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

Porto-pulmoner hipertansiyon

Karaciğer hastalığı olan hastalarda PH sıklığı hastalığın şiddetine ve süresine göre değişir. Karaciğer transplantasyonu giden hastaların %10.3'ünde ortalama pulmoner arteriyel basıncının (oPAB) >35 mmHg olduğu sağ kalp kateterizasyonu ile

kanıtlanmıştır [46]. İngiltere’de tedavi almayan tüm POPH hastalarının kaydedildiği Ulusal Arşivinin retrospektif incelemesi, prevalansın bir milyon nüfusta 0.85 olgu olduğunu düşündürmektedir [47]. Portal hipertansiyonu olan popülasyonda POPH prevalansı daha önce %2-6 olarak tahmin edilmiştir. Bu popülasyonda tahmini ortalama sağkalım süresi 3.75 yıl ve 1-, 2-, 3- ve 5-yıllık sağkalımlar sırasıyla %85, %73, %60 ve %35 bulunmuştur.

Öneriler

- Portal hipertansiyonu olan tüm hastalarda ekokardiyografi ile tarama önerilmektedir. Eğer triküspit yetersizlik hızı $>3.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ise veya sağ atrium ya da sağ ventrikül genişlemişse veya fonksiyon bozukluğu varsa bu durumda sağ kalp kateterizasyonu ile ileri değerlendirme ve uzman PH merkezine sevk önerilir.

Doğumsal kalp hastalığı

Doğumsal kalp hastalığında (DKH) PAH 4 ayrı hasta alt grubunda belirlenebilir: 1) Eisenmenger sendromu, 2) inatçı sistemik-pulmoner şant, 3) küçük, tesadüfi saptanan defektleri olanlar 4) defekti düzeltilmiş hastalar. Tanım gereği 1. ve 3. alt gruplarda halihazırda PAH vardır. Dolayısıyla DKH popülasyonunda PAH taraması 2. grup ve özellikle de 4. alt grupta yapılmalıdır.

Öneriler

- 4. alt grupta PAH taraması operasyondan 3- 6 ay sonraki kontrol vizitleri sırasında klinik, ekokardiyografik değerlendirme ve EKG taramasıyla yapılmalı ve ardından planlanmış uzun süreli takipler boyunca da tarama sürdürülmelidir. Başlangıçta pulmoner vasküler direnç artışı olan ya da beraberinde diğer risk faktörleri bulunan hastalarda tarama yıllık olarak planlanmalıdır.

Yeni tanı yöntemleri

Yenilikçi görüntüleme

V/Q tek foton emisyon BT

Düzlemsel görüntüleme ile karşılaştırıldığında V/Q tek foton emisyon BT (SPECT) daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve sonlanım çalışmaları pulmoner embolinin dışlanmasında negatif öngördürücü değerinin yüksek olduğunu doğrulamıştır [48, 49].

Hibrid SPECT/BT akciğer görüntülemenin değişen kombinasyonları ile gerçekleştirilen ikili yöntem teknikleri, akciğer hastalıkları olan hastalarda perfüzyon anormalliklerini saptayabilir ve böylelikle V/Q SPECT'in özgülüğünde iyileşme sağlayabilir. Düşük dozlu BT'nin eklenmesi, V/Q SPECT'in özgülüğünü %88'den %100'e çıkartırken duyarlılık %97 olarak aynen korunur [50]. V/Q SPECT, BT'ye kıyasla maruz kalınan radyasyonu azaltır [51-53].

V/Q SPECT'in üç boyutlu bakış açısı, verilerin nesnelleştirilmesine olanak verir ve otomatik analizlerini kolaylaştırır. V/Q SPECT ile ölçülen perfüzyon yeniden dağılım indeksi normal popülasyonla karşılaştırıldığında, PAH hastalarında akciğer perfüzyonunun yer çekimine bağlı yeniden dağılımında farkedilebilir azalma olduğunu göstermiştir [54] ve dolayısıyla pulmoner vasküler hastalık için potansiyel bir belirteç olabilir.

V/Q SPECT ve hibrid pulmoner görüntüleme her yerde erişilebilir değildir.

Dual enerji BT: pulmoner perfüzyon

Dual-enerji BT (DECT) pulmoner damarlardaki morfolojik ve perfüzyon anormalliklerinin görüntülenmesini sağlamaktadır. PAH'ta perfüzyon değişiklikleri daha nadir ancak daha homojen ve başlıca yama şeklinde defektlerdir [55]. KTEPH'de, perfüzyon değişiklikleri daha sıktır, heterojendir ve V/Q sintigrafisi ile uyumu yüksektir. PH ve özellikle KTEPH tanısı ve prognozu açısından DECT'in yararlılığının belirlenmesi için daha fazla değerlendirme yapılması gerektirmektedir.

Üç boyutlu dinamik kontrastlı manyetik rezonans: akciğer perfüzyonu

Dinamik kontrastlı manyetik rezonans, gadolinium enjeksiyonlarını takiben bir dizi zaman noktasında dokuda kontrast tutulumunun miktarının belirlenmesine dayanmaktadır ve KTEPH tanısı için tekniğin duyarlılığı perfüzyon sintigrafisine benzerdir [56, 57]. Her ne kadar iyonize edici radyasyon içermemesi bu incelemeyi çekici bir alternatif yapsa da sınırlı yerde bulunması ve yüksek maliyetleri bu tekniğin V/Q sintigrafinin yerine geçmesini engellemektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme: Ventilasyon

Kolay erişilebilirliği ve kontrast madde olarak inhale oksijen kullanılmasının kolaylığı pulmoner manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) ventilasyonun değerlendirilmesi için umut veren bir araç yapmaktadır. Küçük bir çalışmada oksijenli ventilasyon ve kontrastlı perfüzyon MRG ile sintigrafi uyumlu bulunmuştur [58]. Klinik uygulamada rutin kullanıma sokulmadan önce analizlerin standardizasyonu ve oksijenli MRG ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin sağlanması gereklidir.

Subklinik sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu

Parametrik haritalama

Manyetik rezonans görüntüleme için yapılan bir literatür araştırması 21 tane manyetik rezonans görüntüleme parametresinin PH'yi işaret ettiğini belirlemiştir [59]. Bunlardan ventriküler kitle indeksi (VMI), sıklıkla sağ ventrikül fonksiyonunu ve yapısal değişiklikleri, sağ kalp kataterizasyonu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. VMI için yapılan bir meta-analiz pozitif olasılık oranının 4.894 olduğu ve bu değer PH hastalarını sağlıklı gönüllülerden ayırt etme kapasitesinin orta duyarlılıkta olduğunu ortaya koymuştur.

PH hastalarında sağ ventrikül giriş noktalarındaki geç gadolinium tutulumu (LGE) sağ ventrikül performansı ile ters ilişkilidir [60]; Bununla birlikte son çalışmalarda PH'da prognostik bir faktör olarak yararlılığı sorgulanmaktadır [61].

T1 haritalama hücre dışı hacim (ECV) miktarının belirlenmesi için girişimsel olmayan bir yöntemdir ve LGE ile saptanamayan seviyelerdeki miyokart tutulumunun erken saptanmasını kolaylaştırır. Küçük bir çalışmada sağ ventrikül genişlemesi ve fonksiyon bozukluğu için ayarlama yapıldıktan sonra bile PH'nin bağımsız olarak artmış sağ ventrikül ECV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [62].

Sağ ventrikül ECV'nin olumsuz klinik sonuçları güvenilir bir şekilde öngörüp öngörmediğini, risk gruplaması, prognoz tahminini ve tedavi etkililiğini belirlemede potansiyel rolü olup olmadığını anlamak için daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

Sağ ventriküler strain

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme temelli sağ ventriküler strain görüntüleme miyokart deformasyonundaki yüzde değişikliği ölçerek miyokart fonksiyonunu

değerlendirir. Kaydiyak manyetik rezonans ağırlıklı takip, normal sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan PH hastalarında, sağ ventrikül strain ölçümlerinde, daha sonraki klinik bozulmayı öngörecektir şekilde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir [63]. Manyetik rezonans strain göstergeleri ekokardiyografi göstergelerine benzer ancak longitudinal ve sirkumferansiyal strain ölçümleri daha güvenilirdir.

Pulmoner arter 4 boyutlu akım görüntüleme

Aynı zamanda 4 boyutlu akım manyetik rezonans olarak da bilinen zaman çözümümlerli üç boyutlu faz-kontrast MRG, kardiyovasküler kan akımını gösterir ve miktarını belirler. Pulmoner arter akım paternleri PH gelişme riski olan kişilerde girişimsel olmayan erken bir belirteç olabilir.

Ana pulmoner arter akım girdapları yükselmiş oPAB'ın belirteçleridir. Kardiyak intervalin >14.3 'ünde ana pulmoner arterde girdaplı kan akımı olması %97 duyarlılıkla ve %96 özgüllükle PH'yi gösterir [64]. Girdaplı akımların süresi oPAB'la doğrusal artış gösterir ve oPAB tahminlerinde kullanılabilir [65]. Ana pulmoner arterin arka tarafında geri akımın erken başlaması PAH'ın bir başka özelliğidir [66].

PAH hastalarında proksimal pulmoner arter duvarlarında kayma gerilmesi azalmıştır ve bu durum pulmoner endotelyal hücre fonksiyon bozukluğuna ve PAH'ın ilerlemesine katkıda bulunabilir [67]. Dört-boyutlu akım manyetik rezonans görüntüleme ile tanımlanan damar duvarındaki kayma gerilmesi, PAH hastalarını normal kontrollerden ayırt edebilme özelliği sağlar [68–70].

Bu ölçümler rutin sağ kalp kateterizasyonunda yapılamazlar ve bu nedenle girişimsel olmayan PH taramasında ve takibinde kullanılma potansiyelleri vardır. Veri çıkarma karışık bir süreçtir ve dört-boyutlu akım manyetik rezonansın standart uygulamalara üstünlüğünün araştırmak için klinik çalışmalar gereklidir.

PAH'ta intravasküler ultrason ve optik koherans tomografi

İntravasküler ultrason ve optik koherans tomografi (OCT), pulmoner arter esnekliğiyle negatif ilişkili olan pulmoner arter yeniden şekillenmesinin temsili belirteci olan intimal fibrozu gösterebilir ve orta dönemli takiplerde kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir [71]. OCT sınırda PH hastalarında pulmoner arterlerde yeniden şekillenme gelişimini ve etkili tedaviyi takiben de tersine yeniden şekillenme oluşumunu göstermiştir [72].

Yapay zeka ile öğrenme

Kalp görüntülemesinde teknolojik ilerlemelere ek olarak olağanüstü programlama gücü ve yaratıcı analitik modelleme, yeni görüntüleme biyo-belirteçlerinin arayışında katkıda bulunabilecek, daha önce görülmemiş miktarda veri sunmaktadır.

Yeni yayınlanan, yapay zeka ile öğrenmeye dayanan bir sağkalım modelinin, geleneksel parametrelerle karşılaştırıldığında PH'da sonlanımı daha doğru tahmin ettiği ve giderek artan bir prognostik gücü olduğu gösterilmiştir [73]. Bu tür bilgisayar simülasyonları sağ ventrikül yetersizliğinin patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatılabilir, farklı PH gruplarının risk sınıflandırmasını yapabilir ve tedavi girişimlerini takiben görüntüleme sonlanım noktalarını belirleyebilir.

Gelecek biyobelirteçler

Birçok olası biyobelirteç (örneğin asimetrik dimetilarginin, sistatin C, uçucu ekspirasyon gazları, ekspirasyon havasındaki nitrik oksit (NO) fraksiyonu (FENO) ve NO_x türevleri) [74] endotelial hücre fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, epigenetik, kalp fonksiyonu, oksidatif stres, metabolizma, hücre dışı matriks ve ekspirasyon havası konsantrisi ile ilişkili bulunmuştur [75, 76]; yeni oldukları için bunların PH tanısı, risk değerlendirmesi ve PH yönetiminde duyarlılıkları ve özgüllükleri henüz gösterilmemiştir.

Gelecekteki laboratuvar biyobelirteçleri "derin fenotip analizini" örneğin hastanın genomundaki karakteristik paternler, transkriptomu, proteomu ve/veya metabolomu kullanma kapasitesine dayanabilir [77-81]. Günümüzde metabolomik, sistemler biyolojisi hakkında bilgi verme potansiyeli olan bir alan olarak ortaya çıkmaktadır. Gelecekte metabolomik parmak izleri bilgileri ile tedavi kararları alınabilir ve değişiklikler tedavi sonuçlarının "derin takibi" olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte halen anormal uyarıya anormal yanıtlar ile normal yanıtlar arasında ayırım yapılamaz ve metabolik işaretler yalnızca iyi tanımlanmış, homojen çalışma popülasyonlarında değerlendirilmiştir. Gerçek yaşamda PAH'ın erken tanısı ve ayırıcı tanısı açısından değerlerini kanıtlamak için yeni yaklaşımlar gereklidir.

Çıkar çatışması: A. Frost çalışma sürerken Actelion, Gilead, United Therapeutics ve Bayer'den kişisel ücretler ve maddi olmayan (6. WSPH'a katılım için yolculuk ve konaklama) destekler, sunumlar için Gilead'dan ücret ve United Therapeutics'ten FDA onaylı bir çalışmanın sonlanım noktası karar verme komitesine katılımı için ücret; ve teslim edilen iş dışında Actelion İlaç'tan kişisel ücretler (toplantılarda sunumlar için yevmiye, yolculuk ve konaklama) aldığını bildirmektedir. D. Badesch teslim edilen iş dışında Acceleron, Complexa, Bellerophon ve Liquidia'dan bağışlar ve kişisel ücretler (yönetim komitesi üyesi ve merkez araştırmacısı olarak), Actelion'dan bağışlar, kişisel ücretler ve danışma kurulu işi aldığını, uzun süredir Johnson ve Johnson'ın hissedarı olduğunu, Arena, Gilead ve United Therapeutics/Lung LLC'den bağışlar ve kişisel ücretler (yönetim komitesi üyesi ve merkez araştırmacısı olarak), Respira'dan danışmanlık için kişisel ücretler, Bayer'den bağışlar ve kişisel ücretler (merkez araştırmacısı, danışma kurulu üyeliği ve danışmanlık) aldığını bildirmektedir. J.S.R. Gibbs Actelion, GSK, MSD ve Pfizer'dan bağışlar ve kişisel ücretler, Arena, Bayer, Bellerophon, Complexa ve Acceleron'dan kişisel ücretler ve United Therapeutics'den bağışlar aldığını bildirmektedir. D. Gopalan'ın ifşa edeceği bir şey yoktur. D. Khanna Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chemomab, Corbus, Covis, Cytori, EMD Sereno, Genentech/Roche, Gilead, GSK, Sanofi-Aventis ve UCB Pharma'dan kişisel ücretler; Bayer, Boehringer Ingelheim, Genentech/Roche, Pfizer ve Sanofi-Aventis'ten bağışlar aldığını ve; Eicos Sciences, Inc'den hisse senedi opsiyonu bulunduğunu bildirmektedir. Ayrıca NIH/NIAMS (K24 AR063120) tarafından desteklenmektedir. A. Manes teslim edilen iş dışında Actelion'dan bağışlar ve kişisel ücretler ve Bayer ve Pfizer'dan bağışlar aldığını bildirmektedir. R. Oudiz teslim edilen iş dışında Actelion, Gilead ve United Therapeutics'den bağışlar, tanışma ve konuşmacı ücretleri, Aadi ve GSK'dan bağışlar, Complexa, Acceleron ve Medtronic'den danışmanlık ücretleri ve Arena ve Reata'dan bağışlar ve danışmanlık ücretleri aldığını bildirmektedir. T. Satoh'un ifşa edeceği bir şey yoktur. F. Torres çalışma sırasında Actelion, Bayer, Reata ve Arena'dan kişisel ücretler ve Gilead, United Therapeutics, Medtronic, Eiger ve Bellerophon'dan bağışlar aldığını bildirmektedir. A. Torbicki teslim edilen iş dışında Actelion, AOP Orphan Pharmaceuticals, Bayer ve MSD'den kişisel ücretler, ve Pfizer'dan mali olmayan destek aldığını bildirmektedir; ve Pulmoner Hipertansiyon Vakfının başkanı olduğunu ve etkinliklerinin destekleyen başka taraflardan bağış aldığını bildirmektedir. Başkan bu görev için maddi karşılık almamaktadır.

Referanslar

- 1 Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 2 Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 3 Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 4 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
- 5 Bosson E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513–518.
- 6 Henkes IR, Gan CT, van Wolferen SA, et al. ECG monitoring of treatment response in pulmonary arterial hypertension patients. *Chest* 2008; 134: 1250–1257.
- 7 Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carrier in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033.
- 8 Berry NC, Manyoo A, Oldham WM, et al. Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Cir* 2015; 5: 610–618.
- 9 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435.
- 10 Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 379–384.
- 11 Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. End-tidal Pco₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637–1646.
- 12 Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 88–95.
- 13 Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183–2189.
- 14 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.
- 15 Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103: 774–778.
- 16 Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, et al. Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest* 2007; 132: 977–983.
- 17 Zhai Z, Murphy K, Tighe H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2011; 140: 1284–1129.
- 18 Ramos RP, Ferreira EVM, Valois FM, et al. Clinical usefulness of end-tidal CO₂ profiles during incremental exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2016; 120: 70–77.
- 19 Deboeck G, Niset G, Lamotte M, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747–751.
- 20 Woods PR, Taylor BJ, Frantz RP, et al. A pulmonary hypertension gas exchange severity (PH-GXS) score to assist with the assessment and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:1066–1072.
- 21 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
- 22 Lang RM, Badano LP, Mor-Aviv 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.
- 23 Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986; 56: 33–44.
- 24 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 25 Hellenkamp K, Unsold B, Mushemi-Blake S, et al. Echocardiographic estimation of mean pulmonary artery pressure: a comparison of different approaches to assign the likelihood of pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 89–98.
- 26 Magnino C, Omede P, Avenatti E, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1667–1673.
- 27 Focardi M, Cameli M, Carbone SF, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 47–52.
- 28 Bajc M, Neilly JV, Miniati N, et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1356–1370.
- 29 Glaser J, Chamarthy M, Haramati LB, et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011; 52: 1508–1512.
- 30 Shen Y, Wan C, Tian P, et al. CT-Base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2014; 93: e256–e264.
- 31 Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50.
- 32 Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194–3201.
- 33 Young A, Nagaraja V, Basiliou M, et al. Update of screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum* 2018; in press [<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.010>].
- 34 Ten Freyhaus H, Vogel D, Lehmann C, et al. Echocardiographic screening for pulmonary arterial hypertension in HIV-positive patients. *Infection* 2014; 42: 737–741.
- 35 Henriques-Forsythe M, Annangi S, Farber HW. Prevalence and hospital discharge status of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension in the United States. *Pulm Circ* 2015; 5:506–512.
- 36 Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow up. *AIDS* 2012; 26: 1387–1392.
- 37 Dhillon NK, Li F, Xue B, et al. Effect of cocaine on human immunodeficiency virus-mediated pulmonary endothelial and smooth muscle dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45: 40–52.
- 38 Centers for Disease Control and Prevention. HIV among women. www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/index.html Date last updated: July 5, 2018. Date last accessed: October 30, 2018.

- 39 Dalvi P, O'Brien-Ladner A, Dhillon NK. Down regulation of bone morphogenetic protein receptor axis during HIV-1 and cocaine-mediated pulmonary smooth muscle hyperplasia: implications for HIV-related pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2585–2295.
- 40 Sangal RB, Taylor LE, Gillai F, et al. Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1553–1559.
- 41 Schwarze-Zander C, Pabst S, Hammerstingl C, et al. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. *HIV Med* 2015; 16: 578–582.
- 42 Jacher JE, Martin LJ, Chung WK, et al. Pulmonary arterial hypertension: specialists' knowledge, practices, and attitudes of genetic counseling and genetic testing in the USA. *Pulm Circ* 2017; 7: 372–383.
- 43 Girerd B, Montani D, Jais X, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 47: 541–552.
- 44 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.
- 45 Revuz S, Decullier E, Giron I, et al. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: haemodynamic profiles and survival probability. *PLoS One* 2017; 12: e0184227.
- 46 DeMartino ES, Cartin-Ceba R, Findlay JY, et al. Frequency and outcomes of patients with increased mean pulmonary artery pressure at the time of liver transplantation. *Transplantation* 2017; 101: 101–106.
- 47 Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, et al. Survival in portopulmonary hypertension: outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 770–779.
- 48 Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using ^{99m}Tc-Technegas. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 667–672.
- 49 Grüning T, Drake BE, Farrell SL, et al. Three-year clinical experience with VQ SPECT for diagnosing pulmonary embolism: diagnostic performance. *Clin Imaging* 2014; 38: 831–835.
- 50 Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation–perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987–1992.
- 51 Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, et al. Radiation dose savings for adult pulmonary embolus 64-MDCT using bismuth breast shields, lower peak kilovoltage, and automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 244–253.
- 52 International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP 53). ICRP Publication 80. *Ann ICRP* 1998; 28: 1–126.
- 53 International Commission on Radiation Protection. Managing patient dose in multi-detector computed tomography (MDCT). ICRP Publication 102. *Ann ICRP* 2007; 37: 1–79.
- 54 Lau EM, Bailey DL, Bailey EA, et al. Pulmonary hypertension leads to a loss of gravity dependent redistribution of regional lung perfusion: a SPECT/CT study. *Heart* 2014; 100: 47–53.
- 55 Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017; 27: 1631–1639.
- 56 Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678.
- 57 Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693–1697.
- 58 Nakagawa T, Sakuma H, Murashima S, et al. Pulmonary ventilation-perfusion MR imaging in clinical patients. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 419–424.
- 59 Wang N, Hu X, Liu C, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2014; 30: 455–463.
- 60 Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 11.
- 61 El Abouelnour A, Doyle M, Thompson DV, et al. Does late gadolinium enhancement still have value? Right ventricular internal mechanical work, E_a/E_{max} and late gadolinium enhancement as prognostic markers in patients with advanced pulmonary hypertension via cardiac MRI. *Cardiol Res Cardiovasc Med* 2017; 2017: CRCM-111.
- 62 Mehta BB, Auger DA, Gonzalez JA, et al. Detection of elevated right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using Accelerated and Navigator-Gated Look-Locker Imaging for Cardiac T1 Estimation (ANGIE) cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 110.
- 63 De Siqueira ME, Pozo E, Fernandes VR, et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 39.
- 64 Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 23–30.
- 65 Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology* 2015; 275: 71–79.
- 66 Helderma F, Mauritz GJ, Andringa KE, et al. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 1362–1368.
- 67 Tang BT, Pickard SS, Chan FP, et al. Wall shear stress is decreased in the pulmonary arteries of patients with pulmonary arterial hypertension: an image based, computational fluid dynamics study. *Pulm Circ* 2012; 2: 470–476.
- 68 Odagiri K, Inui N, Miyakawa S, et al. Abnormal hemodynamics in the pulmonary artery seen on time-resolved 3-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging (4D-flow) in a young patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2014; 78: 1770–1772.
- 69 Odagiri K, Inui N, Hakamata A, et al. Non-invasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springerplus* 2016; 5: 1071.
- 70 Barker AJ, Roldan-Alzate A, Entezari P, et al. Four-dimensional flow assessment of pulmonary artery flow and wall shear stress in adult pulmonary arterial hypertension: results from two institutions. *Magn Reson Med* 2015; 73: 1904–1913.
- 71 Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, et al. In vivo assessment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: a new prognostic marker of adverse clinical follow-up. *Open Respir Med J* 2013; 7: 26–23.
- 72 Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, et al. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 843–845.
- 73 Dawes TJW, de Marvao A, Shi W, et al. Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2017; 283: 381–390.
- 74 McMahon TJ, Bryan NS. Biomarkers in pulmonary vascular disease: gauging response to therapy. *Am J Cardiol* 2017; 120: S89–S95.

- 75 Rameh V, Kossaiy A. Role of biomarkers in the diagnosis, risk assessment, and management of pulmonary hypertension. *Biomark Insights* 2016; 11: 85–89.
- 76 Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, et al. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2016;17: 88.
- 77 Austin ED, West J, Loyd JE, et al. Translational advances in the field of pulmonary hypertension molecular medicine of pulmonary arterial hypertension. From population genetics to precision medicine and gene editing. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 23–31.
- 78 Elinoff JM, Agarwal R, Barnett CF, et al. Challenges in pulmonary hypertension: controversies in treating the tip of the iceberg. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 166–174.
- 79 Maron BA, Abman SH. Translational advances in the field of pulmonary hypertension. focusing on developmental origins and disease inception for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195: 292–301.
- 80 Nakhleh MK, Haick H, Humbert M, et al. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601897.
- 81 Newman JH, Rich S, Abman SH, et al. Enhancing insights into pulmonary vascular disease through a precision medicine approach. A joint NHLBI–Cardiovascular Medical Research and Education Fund Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1661–1670.



Pulmoner arteriyel hipertansiyonun risk sınıflandırması ve tıbbi tedavisi

Nazzareno Galiè¹, Richard N. Channick², Robert P. Frantz³, Ekkehard Grünig⁴, Zhi Cheng Jing⁵, Olga Moiseeva⁶, Ioana R. Preston⁷, Tomas Pulido⁸, Zeenat Safdar⁹, Yuichi Tamura¹⁰ and Vallerie V. McLaughlin¹¹

Serilerde Numara 6

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Bildirileri ” Editör N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau

Kurumlar: ¹Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy. ²Pulmonary and Critical Care Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ³Dept of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁴Pulmonary Hypertension Center, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. ⁵State Key Lab of Cardiovascular Disease, FuWai Hospital and Key Lab of Pulmonary Vascular Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China. ⁶Non-Coronary Heart Disease Dept, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russian Federation. ⁷Tufts University School of Medicine, Pulmonary, Critical Care and Sleep Division, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA. ⁸Cardiopulmonary Dept, National Heart Institute, La Salle University, Mexico City, Mexico. ⁹Pulmonary, Critical Care Division, Houston Methodist Hospital, Weill Cornell College of Medicine, Houston, TX, USA. ¹⁰Dept of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Tokyo, Japan. ¹¹Cardiovascular Medicine, The University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

İletişim: Nazzareno Galiè, Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: nazzareno.galie@unibo.it

@ERSpublications

Tedavi algoritması dahil olmak üzere, pulmoner arter hipertansiyonunun tıbbi tedavisi üzerine araştırma bakış açısı ve tekniğin bilinen hali. <http://ow.ly/4UkJ30md5GS>

Sitasyon: Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Pulmoner arter hipertansiyonunun risk sınıflandırması ve tıbbi tedavisi. *Eur Respir J* 2018; baskıda [<https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>].

ÖZET Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), son 15 yılda endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin yollarını hedef alan çok sayıda ilacın kullanılmasına rağmen ciddi bir klinik durum olmaya devam ediyor. Bu yüzden, PAH'ın tıbbi tedavisinde gözlenen son gelişmeler, yeni yolların keşfi ile değil, kombinasyon tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi ve klinik yanıtın sistematik değerlendirilmesine dayanarak tedavilerin arttırılması ile ilgili olmuştur. Mevcut tedavi stratejisi, yeni tanı konmuş PAH hastasının, çok değişkenli bir risk sınıflandırma sistemiyle değerlendirilmesi sonucu belirlenen hastalık ciddiyetine dayanmaktadır. Beklenen 1 yıllık mortaliteye göre düşük, orta veya yüksek riskli bir durumu tanımlamak için klinik, egzersiz, sağ ventrikül fonksiyonları ve hemodinamik parametreler bir arada kullanılır. Mevcut tedavi algoritması, monoterapi veya ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi dahil olmak üzere en uygun başlangıç stratejisini belirler. Planlanmış bir takip stratejisine göre düşük risk durumuna ulaşılmadığı takdirde tedavinin daha fazla arttırılması gerekebilir. Maksimal medikal tedaviye rağmen en ileri düzeydeki olgularda akciğer nakli gerekebilir.

Alınma tarihi: Ekim 04 2018 | Kabul tarihi: Ekim 07 2018

Copyright ©ERS 2018. Bu makale açık erişimdir ve Creative Commons Attribution Ticari Olmayan Lisans 4.0 şartları altında dağıtılmıştır.

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), son 25 yılda yayınlanmış 41 randomize klinik çalışmaya (RKÇ) ve dört uygulama yolu ile (iv, sc, oral ve inhale) verilebilen onay almış çok sayıda ilacına rağmen ciddi bir klinik duruma devam etmektedir [1, 2]. Halihazırda onaylanmış tedaviler endotel fonksiyonundaki önemli üç ana yolağı hedeflemektedir: PAH hastalarında etkinliği azalan prostasiklin ve nitrik oksit (NO) yolları ve aşırı aktif endotelin yolağı (Avrupa Solunum Dergisi-ERJ'nin bu sayısında HUMBERT ve ark. tarafından yayınlanan Çalışma Grubu metnine bakınız [3]). Vazoaktif medyatörlerdeki bu dengesizlik, tedavi edilmediği takdirde kalp yetersizliğine ve erken ölüme yol açacak olan distal pulmoner arterlerin tikayıcı proliferatif patolojik değişikliklerinin gelişiminde [3] ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (bkz. Avrupa Solunum Dergisi-ERJ'nin bu sayısında VONK NOORDEGRAAF ve ark. tarafından yayınlanan Çalışma Grubu metni [4]). Prostrasiklin analogları (PCA'lar) ve prostasiklin reseptörü agonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) ve guanilat siklaz uyarıcıları ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA), sırasıyla prostasiklin, NO ve endotelin yollarının fonksiyon bozukluğunu düzeltmeyi amaçlamaktadır. İlginç bir şekilde, bu üç yolağı hedefleyen ilaçlar, İtalya Venedik'te 2003'te düzenlenen 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda (WSPH) PAH hastaları için önerilen tedavi algoritmasında zaten onaylanmış ve dahil edilmişti [5]. Bu nedenle PAH hastalarının medikal tedavisinde son 15 yılda gözlemlenen ilerleme, yeni yolların keşfi ile değil, kombinasyon tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi ve klinik yanıtın sistematik değerlendirmesine dayanarak tedavilerin artırılması ile ilgili olmuştur. [1, 2]. Aslında, 2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) pulmoner hipertansiyon (PH) kılavuzlarında tedavi stratejisi, yeni tanı konmuş PAH hastasının başlangıç ciddiyeti ile yakından ilişkiliydi ve takiben tedavi artırılması için öneriler önceden belirlenmiş bir tedavi süresinden sonra hastanın koşullarındaki değişime göre belirlendi [1, 2]. Hem başlangıç değerlendirmesi hem de tedavi yanıtı, hastaları 1 yıllık mortalite düzeylerine göre düşük, orta veya yüksek risk grubu olarak sınıflandırmak üzere çok değişkenli bir yaklaşıma dayandırıldı. "Risk" tablosu klinik, fonksiyonel, egzersiz, sağ ventrikül fonksiyonu ve hemodinamik parametreleri içermektedir.

PAH hastalarında metodik risk değerlendirmesi ve tedavi stratejisi arasındaki bu ana bağlantı, yakın zamanda, başlangıçta ve takipte bu çok değişkenli yaklaşıma dayanan, sağkalım veya olaysız sağkalımın aşikar tahminini gösteren üç bağımsız retrospektif kayıt çalışmasının analizi ile doğrulanmıştır [6-9].

Bu makale, genel öneriler, destekleyici tedaviler, monoterapi, başlangıç ve ardışık kombinasyon tedavisi ve girişimsel tedaviler dahil olmak üzere PAH hastaları için mevcut risk sınıflandırmasının ve risk sınıflandırmasının farklı tedavi stratejileriyle ilişkisinin güncellenmiş bir analizini sunacaktır.

Risk sınıflandırması

PAH'lı hastaların prognozunu değerlendirilmesi, ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri idiyopatik PAH (IPAH) kayıt çalışmasının yaklaşık otuz yıl önce yayınlanmasından bu yana tedavinin önemli bir parçası olarak değerlendirilmiştir [10]. Zamanla, klinik, fonksiyonel, egzersiz, girişimsel olmayan ve girişimsel değişkenler dahil olmak üzere farklı başlangıç ve takip parametreleri sonlanımı tahmin etmek için tek tek veya kombine olarak çeşitli formüllerde veya risk hesaplama cetvellerinde kullanıldı: Fransız Pulmoner Hipertansiyon Ağı (FPHN) kayıt çalışması risk denklemi [11, 12], PH bağlantı denklemi [13, 14], iskoç birleşik skoru [15], ABD Erken ve Uzun Dönem PAH Hastalık Yönetimini Değerlendirme Kayıt Çalışması (REVEAL) risk denklemi [16] ve risk puanı [17, 18] ve 2015 ESC / ERS PH kılavuzları risk tablosu [1, 2]. Tablo 1, REVEAL skorunun ve 2015 ESC / ERS PH kılavuzu risk tablosunun PAH risk sınıflandırma stratejisini test eden dört kayıt çalışmasının özelliklerini göstermektedir [6-9, 17-19].

REVEAL denklemi [16] ve takip eden skor [17, 18], 2716 PAH hastasının dahil edildiği bir kohorttan elde edildi ve başlangıçta ölçülen 12 değiştirilebilir ve değiştirilemez parametre kullanılarak ilk kez tanı alan ve daha önceden tanısı olan IPAH ve ilişkili PAH hastalarında 12 aylık hayatta kalma olasılığını (beş tabaka) belirlendi. Eğer denklem takipte de kullanılırsa sonlanımı 1 yıl daha tahmin edebilmektedir [18]. Risk skoru hesaplayıcısı, harici olarak kayıt çalışmalarında ve klinik araştırma verilerinde, dahili olarak ise yeni tanı konmuş 504 PAH hastasında doğrulanmıştır [20, 21]. Başlangıç REVEAL skoru verilerine göre 5 yıllık sağkalım bildirilmiş, ancak takip tekrar değerlendirmeleri aynı bilgiyi sağlayamamıştır [22]. REVEAL 5 yıllık sağkalım verisi, takipte tekrarlanan yüksek-düşük BNP karşılaştırması yapılan 1426 hastalık bir alt grupta da sınılanmış ve faydalı olmuştur [23]. REVEAL kayıt çalışması ayrıca başlangıçtaki böbrek fonksiyon bozukluğunun ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) takip ölçümlerinin prognostik değerini de

göstermiştir [24].

REVEAL 2.0 risk skor hesaplayıcısı, orijinal REVEAL risk skor hesaplayıcısının daha iyi hale getirilmiş şeklidir; her ikisinin de mortaliteyi etkilediği gösterilmiş olan 6 ay içindeki tüm nedenli hastaneye yatışları ve eGFR'yi içermektedir [24, 25].

TABLO 1 Risk Skorlarını Değerlendiren Dört Kayıt Çalışmasının Özetleri

	REVEAL [17–19]	İsveç PAH Kayıt Çalışması [6]	COMPERA [7]	Fransız Pulmoner Hipertansiyon Ağı [8] [#]
Gerekli değişkenler n	12–14	8	8	4
Başlangıçtaki hastalar n	2716	530	1588	1017
Takipteki hastalar n	2529	383	1094	1017
İlişkili PAH dahil edildi	Evet	Evet	Evet	Hayır
Düşük risk tanımı	≤6 REVEAL skoru	<1.5 ortalama skor	<1.5 ortalama skor	4 düşük doz kriterinden 3–4'ü
Risk grubuna göre 1-yıllık mortalite (düşük/orta/yüksek) %	≤2.6/7.0/≥10.7	1.0/7.0/26.0	2.8/9.9/21.2	1.0/NA/13.0–30.0

PAH: pulmoner arter hipertansiyonu; NA: mevcut değil. #: sadece mevcut hastalar.

REVEAL 2.0 risk skoru hesaplayıcısı (14 değişken) [19], FPHN kayıt çalışması [8] ve Yeni Başlangıçlı Pulmoner Hipertansiyon Tedavileri Prospektif kayıt çalışmasında (COMPERA) [7] kullanılan stratejilerle karşılaştırılmıştır. Bu deneyime göre veriler, 12 aylık ölüm oranına dayanarak, 2015 ESC / ERS PH kılavuzları ve REVEAL 2.0 hesaplayıcısı (14 değişken) tarafından tanımlanan düşük, orta ve yüksek risk grupları arasındaki kesişimin aşağıdaki gibi olduğunu ortaya koymuştur: düşük risk = REVEAL skor ≤6, orta risk = REVEAL skor 7 ve 8 ve yüksek risk = REVEAL skor ≥9. Yazarlar, REVEAL skorundan elde edilen daha seçici bir risk sınıflandırması önermektedir, ancak bunun tedaviye yaklaşımla nasıl ilişkilendirilebileceği net değildir [7].

REVEAL skorunun kısıtlılıkları, takipte kullanıldığında nispeten kısa tahmin süresini (1 yıl) ve çok sayıda değişken gerektirmesini (12 - 14 değişken) içerir. Yüksek kestirim gücü olan değişkenleri kullanan REVEAL skorunun sadeleştirilmiş versiyonları, orijinal versiyon ile benzer bir tahmin gücüne sahip gibi görünmektedir [26].

2015 ESC / ERS PH kılavuzu PAH hasta riski değerlendirmesine esnek bir yaklaşım önermiştir: bilinen prognostik önemi olan sadece değiştirilebilir klinik, fonksiyonel, egzersiz, biyokimyasal, ekokardiyografik ve hemodinamik değişkenlere dayalı çok boyutlu bir risk sınıflandırması kullanmak (ESC / ERS PH kılavuzları Tablo 13 PAH'da risk değerlendirmesi). Hastalar beklenen 1 yıllık mortalitelerine göre düşük, orta veya yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır [1, 2]. Son zamanlarda, üç ana kayıt çalışmasının retrospektif bir analizi (toplam 3135 hasta) bu yaklaşımın geçerliliğini bağımsız bir şekilde göstermiş ve hem başlangıç hem de ilk takip risk sınıflandırma kategorisine bağlı olarak 5 yıllık sağkalımda veya nakilsiz sağkalımda belirgin bir farklılık olduğunu ortaya koymuştur [6–8]. Ek olarak, SERAPHIN hemodinamik alt grup çalışmasının post hoc analizi, masitentan ile 6 aylık bir tedaviden sonra 2015 ESC / ERS PH kılavuzuna dahil edilen düşük riskli hemodinamik eşiklere ulaşıldığında, morbidite ve mortalite sonlanım noktasında bir azalma olduğunu göstermiştir [27].

İlginç bir şekilde, risk sınıflandırma stratejileri kayıt çalışmaları arasında önemli farklılıklar göstermektedir: İsveç PAH Kayıt Çalışması (SPAHR) [6] ve COMPERA [7] çalışmalarında (hem İPAH hem de ilişkili PAH hastaları dahil), bireysel risk başlangıçta ve ilk takipte ilk önce her bir kritere 1, 2 veya 3 puan atayarak (2015 ESC / ERS PH kılavuzuna göre 1 = düşük risk, 2 = orta risk ve 3 = yüksek risk) ve mevcut değişkenlerin ortalamasını yuvarlayarak. FPHN kayıt çalışmasında [8], ilk kez tanı alan İPAH hastalarında dört düşük risk kriterine göre risk değerlendirmesi yapıldı: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) / New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıfı (FK) I veya II, 2) 6-dk yürüme mesafesi (6DYM)>440 m, 3) sağ atriyal basınç (RAP) <8 mmHg ve 4) kardiyak indeks ≥2.5 L.dk–1.m–2. Hastalar başlangıçta (yani, PAH teşhisi sırasında) veya yeniden değerlendirme sırasında mevcut olan düşük risk kriterlerine göre sınıflandırıldı. Araştırmaya amaçlı, BNP <50 ng.L–1 veya N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) <300 ng.L–1 plazma seviyelerinin veya >%65 karışık venöz oksijen satürasyonu (SvO2) gibi düşük-risk kriterlerinin risk sınıflandırmasına ilave katkısı, bu verilerin mevcut olduğu hastaların alt gruplarında değerlendirildi.

Son zamanlarda, üç zıt yönlü düşük-risk kriteri (FK, 6DYM ve NT-proBNP veya BNP plazma seviyeleri) kullanan FPHN invaziv olmayan risk değerlendirme stratejisi, başlangıçta ve ilk takipte COMPERA kohortuna uygulanmıştır: Yazarlar, FPHN risk değerlendirme stratejisinin, risk puanı ortalaması yaklaşımına göre uzun vadede mükemmel sağkalıma sahip hastaları daha iyi tanımlamadığı sonucuna varmışlardır [9].

İlginçtir ki, kayıt çalışmaları analiz edildiğinde en yüksek verime sahip olan değişkenlerin benzer olduğu görülmüştür, yani FK, 6DYM, NT-proBNP veya BNP plazma seviyeleri, kardiyak indeks, RAP ve SvO2 [6–8]. Bu

değişkenler hem başlangıç hem de ilk takip için uygundur ve düşük risk kriterlerinin üç veya dört parametrede karşılanması, prognozla ilişkilendirilebilecek tedaviye iyi bir klinik cevabı temsil eder [8, 9]. Yakın zamanda, dört kritere dayanan ve bu altı değişkeni kullanan yeni bir risk sınıflandırma stratejisi önerilmiştir[28].

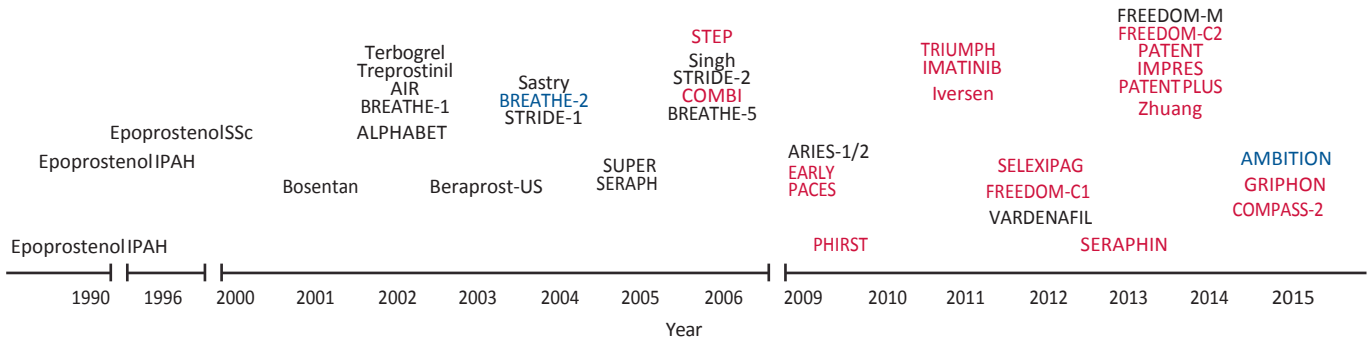
2015 ESC / ERS PH kılavuzu risk tablosunun kısıtlılığı, birden fazla risk grubuna ait prognostik parametresi olan “örtüşen hastalar” varlığı ile ilgilidir [1, 2]. Bu sorun, SPAHR ve COMPERA kayıt çalışmalarının “skor ve ortalama” yönteminde ve FPHN çalışmasının “düşük risk odaklı” yönteminde de tespit edilmiş ve irdelenmiştir. Bu yöntemlerin klinik uygulamada, özellikle bireysel hastalarda orta ve yüksek riskli durumun kesin ayırım için kullanılması zor olabilir. Ek olarak, basitleştirilmiş yaklaşım, yaş, cinsiyet, PAH tipi ve komorbiditeler (böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, vb.) gibi değiştirilemez veya kısmen değiştirilebilen prognostik parametreleri içermez.

Tüm risk değerlendirme yöntemlerinde bazı kısıtlılıklar vardır, buna prospektif gözlemsel kayıt çalışmalarına uygulanırsa bile sınıma analizlerinin retrospektif doğası dahildir. Ek olarak, veri toplama yöntemi yayınlanmış tüm kayıt çalışmalarında standardize edilmemiştir ve önemli miktarda eksik veri ve takipte kaybedilen hasta sayıları bildirilmiştir. Ekokardiyografik, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve kardiyopulmoner egzersiz testi verileri gibi diğer önemli prognostik değişkenler sistematik olarak toplanmamış veya analiz edilmemiştir. Hemoptizi, göğüs içi organ kompresyonuna neden olan pulmoner arter anevrizmal dilatasyonu, aritmi vb. gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar mevcut risk sınıflandırma araçlarına dahil edilmemiştir. Bu parametrelerin risk seviyesi belirlemesi ve buna bağlı tedavi kararları üzerindeki kesin etkisinin gelecekteki yapılacak çalışmalarda netleştirilmesi gerekmektedir. Bu veriler elbette klinik yargıları da içermesi gereken kapsamlı bir risk değerlendirme stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir [29].

PAH’da Klinik Çalışmalar

Şekil 1, 9061 PAH hastasında gerçekleştirilen ve şimdiye kadar yayınlanan 41 RKC’nin zaman dilimini göstermektedir [30-70]. 21 RKC, plasebo ile monoterapiyi karşılaştırdı, 18 RKC halihazırda tedavi alan hastalarda arka plan tedavisi artı plaseboya kıyasla sıralı kombinasyon tedavisini test etmiş ve nihayetinde iki RKC daha önce tedavi edilmemiş hastalarda başlangıç monoterapi tedavisi ile başlangıç ikili kombinasyon tedavisini karşılaştırmıştır. Uyarlanan ve karşılaştırılan farklı tedavi stratejileri ve kayıtlı PAH hastalarının farklı arka plan tedavileri, klinik uygulamada karşılaşılan çeşitli koşullar için etkinlik ve güvenlik konusunda kanıt toplanmasına izin vermiştir.

PAH RKC tasarımındaki önemli bir gelişme, primer sonlanım noktasının 6DYM gibi kısa vadeli bir göstergeden, klinik kötüleşme [60, 68, 69] veya klinik başarısızlık gibi uzun vadeli gerçek bir klinik etkinlik ölçüsüne evrilmiş olmasıdır [67]. İlginç bir şekilde, stratejideki bu değişiklik, 2008 yılında CA, ABD, Dana Point’te düzenlenen 4. WSPH’deki Klinik Araştırmalar Tasarım Çalışma Grubu tarafından önerildi [71]. Bu değişim, test edilen PAH ilaçlarının etkinliğiyle ilişkili kanıt düzeyinin uzmanlar tarafından benimsenen ölçeğe göre artmasını desteklemiştir [72, 73].



Monoterapi vs plasebo veya vs monoterapi olan RKC’ler (n=21)
 Monoterapi ve/veya sıralı kombinasyon vs plasebo olan RKC’ler (n=18)
 Başlangıç kombinasyon tedavisi vs başlangıç monoterapi olan RKC’ler (n=2)

ŞEKİL 1 Pulmoner arter hipertansiyonunda (PAH) (n = 41) tedavi stratejisine göre tamamlanmış randomize kontrollü çalışmaların (RKC’ler) zaman tablosu. SSc: sistemik skleroz; IPAH: idiyopatik PAH. [70]’den izin ile çoğaltılmıştır ve değiştirilmiştir.

PAH ilaçlarının mortalite üzerine etkisi, daha önce tedavi almamış 3839 hastada plasebo ile karşılaştırmalı olarak monoterapiyi test eden 25 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta analizde araştırılmış ve ortalama 14 haftalık tedavi karşılaştıma süresinde %44'lük bir risk azalması bildirilmiştir ($p = 0.016$) [70, 74]. Monoterapiyle sıralı kombinasyon tedavisini 4095 hastada karşılaştıran 17 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta-analiz yapıldı [75]: bu analizde, ardışık kombinasyon tedavisi, klinik kötüleşme için anlamlı bir risk azalması ile ilişkilendirildi (-% 35; $p < 0.0001$), ancak mortalitede azalma gözlemlenmedi (-% 14; $p = 0,09$). Belirgin mortalite yararının olmayışının olası nedenleri, mortalite için bu meta-analizin istatistiki gücünün az olmasının yanı sıra, tedavi karşılaştırma süresinin kısa olmasına bağlı olarak genel anlamda beklenenden daha az ölümcül olay olmasını içerir [75].

Özet olarak, PAH hastalarında RKÇ'lerde toplanan küresel deneyime dayanarak, aşağıdaki yorumlar öne sürülebilir:

- *Önceden tedavi almamış PAH hastalarında* başlangıç monoterapisi, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla egzersiz kapasitesini, hemodinamiyi ve sonlanımı iyileştirebilir [70, 74].
- *Önceden tedavi almamış ve yeni tanı konmuş (naif) PAH hastalarında*, başlangıç kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapisi ile karşılaştırıldığında semptomları, egzersiz kapasitesini ve sonlanımı iyileştirebilir [67, 76].
- *Tedavi edilmekte olan (bilinen) PAH hastalarında*, sıralı kombinasyon tedavisi, arka plan tedavilerine aynen devam eden hastalarla karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesini, hemodinamiyi ve sonlanımı iyileştirebilir [60, 69, 75].

Genel Öneriler ve Destekleyici Tedavi

2015 ESC / ERS PH kılavuzunun yayınlanmasından bu yana genel önlemler ve destekleyici tedavi konusunda önemli bir gelişme olmamıştır ve 2015 ESC / ERS PH kılavuzunda yer alan tavsiyeler *Tablo 16 Genel önlem önerileri* ve *Tablo 17 Destek tedavisi önerilerini* içermektedir [1, 2]. Özellikle, oral antikoagülan tedavi, ilişkili PAH formlarında önerilmezken, IPAHA, kalıtsal PAH (HPAH) ve ilaca bağlı PAH'da etkinliği konusundaki veriler daha da çelişkilidir. Bu nedenle, bu alt grupta, antikoagülan tedavi kararı risk-fayda analizine göre bireysel bazlı verilmelidir. 2015 ESC / ERS PH kılavuzu, PAH hastalarına semptomları mücadele ettiği ölçüde aktif olmalarını, ancak semptomlara yol açıyorsa eğer aşırı fiziksel efordan kaçınmaları gerektiğini önermektedir. Fiziksel olarak kondisyonunu kaybetmiş hedefe yönelik ilaç tedavisi altında stabil olan hastalara, denetimli egzersiz eğitimi almaları önerilir. Son zamanlarda, PAH'daki eğitimin bu olumlu etkisini doğrulayan iki RKÇ ve meta-analiz yayınlanmıştır [77, 78].

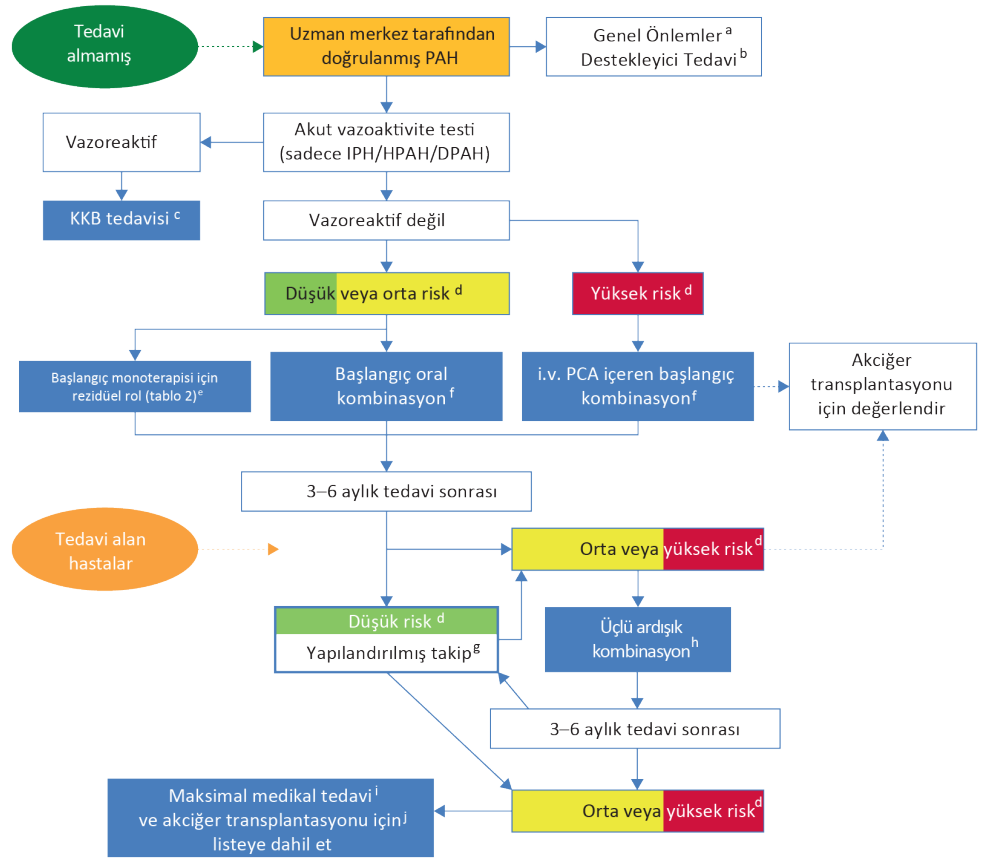
Tedavi Algoritması

PAH hastaları için önerilen tedavi algoritması, Şekil 2'de gösterilmiştir.

PAH tedavi algoritması diğer klinik gruplardaki hastalar için geçerli değildir ve özellikle grup 2 (sol kalp hastalığı) veya grup 3 (akciğer hastalıkları) ile ilişkili PH hastalarına uyarlanamaz. Ek olarak, RKÇ'lerde farklı tedaviler başlıca IPAHA, HPAHA, ilaçlara bağlı PAH ve Eisenmenger sendromu veya düzeltilmiş konjenital kalp hastalığı ile birlikte bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH'da, değerlendirilmiştir. RKÇ'lerin çoğunda kabul edilen hemodinamik dahil etme kriterleri aşağıdaki gibidir: pulmoner arter kama basıncı ≤ 15 mmHg, ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg ve pulmoner vasküler direnç > 3 Wood Ünitesi (bazı RKÇ'larda > 5 Wood Ünite). *Yukarıdaki kriterleri yerine getirmeyen hastalarda kullanıldığında PAH ilaçlarının etkililik/güvenlilik derecesinin uygun olup olmadığı açık değildir.* Grup 5'teki hastalara önerilerde bulunmak için yeterli kanıt yoktur.

2015 ESC / ERS PH kılavuzunun yayınlanmasından bu yana, yeni PAH tedavilerinin onaylanmasını sağlayacak yeni bir RKÇ yayınlanmamıştır; onaylı PAH tedavilerinin tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyi için bu kılavuzun tablolarına atıfta bulunuyoruz [1, 2]. Özellikle, ilgili kılavuz tabloları aşağıdaki gibidir: *Tablo 1 Tavsiye sınıfları*, *Tablo 2 Kanıt düzeyi*, *Tablo 19 monoterapi tedavisi etkililiği için öneriler*, *Tablo 20 Başlangıç kombinasyon tedavisinin etkililiği için öneriler*, *Tablo 21 Sıralı kombinasyon tedavisinin etkililiği için öneriler* ve *Tablo 22 yoğun bakım ünitesi yönetiminin etkinliği, balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonu için öneriler*. 2015 ESC / ERS PH kılavuzundan yayınlanmasından sonra sadece düzenleyici otoritelerin yaptığı onaylara bağlı olarak bu tablolarda yapılabilecek değişiklikler şöyledir: selezipag, DSÖ FK II, ERA ve / veya bir PDE5i ile ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi alan veya bu tedavilere aday olmayıp monoterapi alan hastalarda Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır.

2015 ESC / ERS PH kılavuz tabloları, çeşitli hastanelerde ve klinik durumlarda PAH'a yönelik tedavi yaklaşımının ve tedavi seçeneklerin yerel erişebilirlik (ve uzmanlığına) bağlı olarak değişebileceğini kabul eder, kanıta dayalı alternatif tedavi stratejileri için gerekli olan kanıtları da sağlar. Bu tablolarda, yalnızca PAH için resmi olarak onaylanmış olan veya en az bir ülkede yönetmelik doğrultusunda onay süreci altındaki bileşikler dahil edilmiştir. Uzmanlar tarafından etkililikle ilgili kanıt düzeyine dayanarak RKÇ'deki sonlanım noktaları için dört seviyeli bir sıralı düzen öne sürülmüştür [72, 73]. Bu sıralı düzene göre, RKÇ'lerde birincil sonlanım noktasıyla ilişkili olarak öne çıkan ilaçlar veya ilaçların kombinasyonu veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma gösteren ilaçlar (prospektif olarak tanımlanmış) 2015 ESC / ERS PH kılavuzunda Tablo 19-21'de dipnotla vurgulanmıştır.



ŞEKİL 2 Tedavi algoritması. PAH: pulmoner arter hipertansiyonu; IPAH: idiyoatik PAH; HPAH: kalıtsal PAH; DPAH: ilaca bağlı PAH; KKB: kalsiyum kanal bloker; PCA: prostasiklin analogu; PH: pulmoner hipertansiyon. a: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 16; b: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 17; c: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 18; d: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 13; e: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 19; f: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 20; g: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 14; h: 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 21; i: maksimal tıbbi tedavi s.c. veya bir i.v. PCA içeren üçlü kombinasyon tedavisi olarak kabul edilir (yani yüksek riskli durumda tercih edilir); j: 2015 ESC / ERS PH kılavuzları Tablo 22.

Tedavi Algoritması Açıklaması

Şekil 2'deki tedavi algoritmasına bakınız.

İlk yaklaşım

- Önceden tedavi almamış PAH hastasının bir uzman merkezde teşhisinin doğrulanmasından sonra önerilen ilk yaklaşım, genel önlemlerin alınması ve destekleyici tedavinin başlatılmasıdır (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 16 ve 17).
- *Akut vazoreaktivite testi*, sadece IPAH, HPAH ve ilaç ve toksin kullanımıyla ilişkili PAH hastalarında, kalsiyum kanalı bloke edici ilaçlara (KKB'ler) verilen cevabı tahmin etmek için yapılmalıdır. Vazoreaktif hastalar (Avrupa Solunum Dergisi-ERJ'nin bu sayısındaki SIMONNEAU ve ark.nın [79] Çalışma Grubu makalesine bakınız) yüksek dozda KKB'lerle (kademeli titre edilerek) tedavi edilmelidir; 3-6 aylık tedaviden sonra yeterli yanıt olup olmadığı teyit edilmelidir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 18). *Yüksek KKB dozlarına yeterli tedavi cevabı olarak*, en az 1 yıl sadece KKB'i tedavisi altında kalıcı hemodinamik düzelmeye eşlik ettiği (akut testte elde edilenle aynı veya daha iyi) WHO FK I / II olarak kalmak kabul edilir. Yüksek doz KKB'lere yeterli tedavi yanıtı vermeyen vazoreaktif hastalar, vazoreaktif olmayan hastaların tedavi stratejisi esas alınarak onaylı PAH ilaçları ile tedavi edilmelidir.

TABLO 2 Spesifik pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) alt gruplarındaki başlangıç monoterapisinin potansiyel rolü

Akut vazoreaktivite testlerine yanıt veren IPAH, HPAH ve ilaca bağlı PAH hastası ve en az 1 yıl sadece KKB tedavisi sonrası WHO FK I / II olan ve kalıcı hemodinamik iyileşme (akut testte elde edilenle aynı veya daha iyi) sağlananlar
Monoterapi ile uzun süreli tedavi görmüş (> 5-10 yıl) düşük risk profili sağlanmış stabil eski PAH hastaları
75 yaş üstü korunmuş LVEF'li kalp yetersizliği için çoklu risk faktörleri (yüksek tansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, obezite) taşıyan IPAH hastaları
Pulmoner veno-tıkayıcı hastalık veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis şüphesi veya yüksek olasılığı olan PAH hastaları
Başlangıç kombinasyon tedavisinin sınındığı RKÇ'larda bulunmadıkları için HIV enfeksiyonu veya portal hipertansiyon veya düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH hastaları
Çok hafif hastalığı olan PAH hastaları (örneğin, WHO FK I, PVD 3-4 WU, oPAB <30 mmHg, ekokardiyografide normal sağ ventrikül)
Kombinasyon tedavisine erişilemiyor ya da kontrendike (örneğin ağır karaciğer hastalığı)

IPAH: idiyopatik PAH; HPAH: kalıtsal PAH; KKB: kalsiyum kanal bloker; PAB: pulmoner arter basıncı; PVD: pulmoner vasküler direnç; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: İşlevsel Sınıf; WU: Wood ünitesi; oPAB: ortalama PAB.

- *Düşük veya orta düzeyde risk altında olan akut vazoreaktivite testine cevap vermeyenler, ERA ve PDE5i ile başlangıç oral kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 20) [76, 80, 81].*
- *Başlangıç kombinasyon tedavisinin etkililik / güvenlilik derecesinin belirlenemediği bazı spesifik PAH alt grupları (tablo 2) başlangıç monoterapisi ile tedavi edilmelidir.*

Başlangıç monoterapisi ile ilgili öneriler 2015 ESC / ERS PH kılavuzları *Tablo 19'* da belirtilmiştir.

- *Eğer başlangıç monoterapi seçildiyse, farklı bileşikler arasında kafa kafaya karşılaştırmalar mevcut olmadığından, kanıta dayalı birinci basamak monoterapide farklı ajanlar için öncelik önerisi yapılamaz. İlaç seçimi, onay durumu, ruhsat, uygulama yolu, yan etki profili, arka plan tedavileri ile potansiyel etkileşim, hasta tercihleri, komorbiditeler, hekim deneyimi ve maliyeti gibi çeşitli faktörlere bağlı yapılabilir.*
- *Yüksek risk altındaki vazoreaktif olmayan ve tedavi almamış hastalarda, i.v. PCA'lar önerilir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 20). İntravenöz epoprostenol, yüksek riskli PAH hastalarında 3 aylık mortalite oranını monoterapi olarak da azalttığı için en güçlü öneriyi almaktadır (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 19) [82]. Alternatif başlangıç kombinasyon tedaviler düşünülebilir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 20). Akciğer nakli için sevk de düşünülebilir.*

Takip Tedavisi

- *Başlangıç tedavisi yaklaşımıyla 3-6 ay içerisinde düşük risk durumuna ulaşırsa, tedaviye devam edilmeli ve yapılandırılmış takip oluşturulmalıdır (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 14).*
- *Başlangıç tedavisi yaklaşımıyla orta risk durumuyla sonuçlanırsa, 2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 21'e göre üçlü kombinasyon tedavisine yükseltme veya monoterapi başlanmış ise ikili kombinasyona geçilmesi önerilir. Macitentan ve sildenafil [60], riociguat ve bosentan [61] ve selexipag ve ERA ve / veya PDE5i [69] kombinasyonları en yüksek öneri ve kanıtlara sahiptir. PCA'lar da değerlendirilebilir. Riociguat ve PDE5i kombinasyonu kontrendikedir [62]. Akciğer nakli için sevk de düşünülebilir.*
- *Başlangıç tedavisi yaklaşımı yüksek risk durumu ile sonuçlanırsa, i.v. PCA'leri içeren maksimal medikal tedavi önerilir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 20). Akciğer nakli için sevk de dikkate alınmalıdır.*
- *İkinci tedavi basamağı 3-6 ay içerisinde düşük risk durumu ile sonuçlandığında, tedaviye ve yapılandırılmış takibe devam edilmelidir (2015 ESC / ERS PH kılavuzu Tablo 14). Organ tahsisi için yerel yönetmeliklere ve listede ortalama bekleme süresine göre akciğer transplantasyon başvurusu yapılması da düşünülebilir.*
- *İkinci tedavi basamağı orta veya yüksek risk durumu ile sonuçlandığında, 2015 ESC / ERS PH kılavuzuna Tablo 21'e göre maksimal medikal tedaviye yükseltme önerilir. Maksimal medikal tedavi, s.c'yi veya bir i.v. PCA'yı içeren üçlü kombinasyon tedavisi olarak kabul edilir (yüksek riskli durumda i.v tercih edilir). ERA ve PDE5i veya riociguat ile ikili kombinasyon tedavisinde orta risk durumunda olan hastalar için selexipag ilavesi düşünülmelidir [69]. Selexipag içeren üçlü kombinasyon tedavisi alırken orta risk grubunda kalan veya yüksek riske ilerleyen hastalar için, s.c. veya i.v. PCA'lar dikkate alınmalıdır. Akciğer nakli için sevk de düşünülebilir.*

- *Düşük riskli olarak takip edilen ancak orta-yüksek riskli sınıfa ilerleyen hastalar*, başlangıç arkaplan tedavisine bağlı olarak ikili, üçlü veya maksimum kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir.
- Maksimum üçlü kombinasyon tedavisi alırken özellikle de orta ve yüksek risk gruplarında olanlar tüm hastalar için öncelikli olarak organ tahsisi için yerel yönetmeliklere ve listedeki ortalama bekleme süresine göre akciğer transplantasyonu için girişimin düşünülmesini öneririz (2015 ESC / ERS PH kılavuz *Tablo 22*) (bakınız Avrupa Solunum Dergisi-ERJ-'nin bu sayısında HOEPER ve arkadaşlarının Çalışma Grubu makalesi [83]).
- Yoğun bakım ünitelerine yatırılan ciddi sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar için ileri tedaviler HOEPER ve ark. tarafından bildirilmiştir [83].
- Maksimum tıbbi tedaviye rağmen kötüleşen hastalarda palyatif veya köprüleme işlemi olarak balon atriyal septostomi düşünülebilir.

PAH Tedavilerinin Geçişleri

Klinisyenler, yan etki profilinin iyileştirilmesi ve kullanım kolaylığı ya da tedaviye uyumun artırılmasının da dahil olduğu bir takım nedenlerden dolayı PAH'a özgü bir tedaviden diğerine geçişi düşünebilirler. Tedavi hedeflerini karşılamayan hastalarda, tedavi geçişlerinin tedaviyi yükselttiği ve hasta durumunu iyileştirdiği düşünülmektedir. Bazen, hastalar tedaviye olağanüstü bir cevap verir ve daha az invaziv bir tedaviye geçiş düşünülür. Bu konuyla ilgili literatürdeki kanıtların çoğu retrospektif, prospektif ancak gözlemsel veya prospektif, randomize ancak açık etiketli olduğu için, nadir durumlarda ve yakın uzman takibi dışında bu yaklaşımı önermiyoruz. Bir çalışma dikkatlice seçilmiş hastalarda i.v. epoprostenol'den i.v. treprostinile geçişin zamanın %80'inde başarılı olduğunu gösterdi [84]. Parenteral epoprostenolden ısıya dayanıklı forma geçiş de genel olarak başarılıydı [84].

Parenteral prostasiklinlerden inhale veya oral prostasiklinlere geçiş için çelişkili sonuçlar mevcuttur [84]. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadan dolayı bosentanın kesilmesi gerektiğinde, ambrisentan [85] veya macitentan'a geçiş güvenlidir.

Etkililiğin görülmediği durumda selexipag veya parenteral olmayan PCA'lardan s.c. veya i.v. PCA'lara geçiş önerilir.

Etkinliği artırmak için sildenafil veya tadalafilen riociguat'a geçişi önerecek yeterli kanıt yoktur [86]. Bu konuda ek bir açık etiketli, randomize çalışma halen devam etmektedir (ClinicalTrials.gov tanımlayıcısı NCT02891850).

PAH komplikasyonları

Genellikle farklı tip komplikasyonlarla ilişkili olan PAH ile ilişkili hastaneye yatışlar, SERAPHIN ve GRIPHON çalışmalarının post-hoc analizlerinde mortaliteyi öngördürmüştür [87]. Aritmi, hemoptizi ve pulmoner arterin dilatasyonu ile ilgili mekanik komplikasyonların tanı ve tedavisi için öneriler 2015 ESC / ERS PH kılavuzunda bildirilmiştir [1, 2]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dilate pulmoner arterin dıştan basısına bağlı gelişen şiddetli sol ana koroner arter darlığı nedeniyle stent konulan ve perkütan koroner girişim yapılmış, anjina veya anjina benzeri semptomları olan geniş bir dizi PAH hastası bildirilmiştir [88]. Bu prosedürün olumlu akut ve uzun dönem sonuçları, bu önemli ve potansiyel olarak çok ciddi komplikasyon için farkındalığın artmış olduğunu göstermektedir.

Sonuçlar

Yeni tanı konmuş PAH hastasında hastalık ciddiyetinin çok değişkenli risk sınıflandırma yaklaşımı ile değerlendirilmesi, düşük, orta veya yüksek riskli hasta durumunu tanımlamak için kullanılır. Risk durumuna göre, PAH tedavisi için onaylanmış endotelin, NO ve prostasiklin yollarına etkili çok sayıda ilaç, monoterapi veya kombinasyon tedavisi de dahil olmak üzere farklı stratejilerde kullanılabilir. Planlanan takip değerlendirmelerinde hasta düşük riskli duruma gerilemediği takdirde tedavinin daha fazla artırılması gerekir. Düşük riskli hastalar, seçilen tedaviye devam etmeli ve muhtemel kötüleşmeyi zamanında tespit etmek için yapılandırılmış bir takipte dikkatlice değerlendirilmelidir. Üçlü kombinasyon tedavisi ve akciğer transplantasyonu çoğu ileri olguda gerekebilir.

Çıkar çatışması: N. Galie, teslim edilen işin dışında, Actelion, Bayer, GSK ve Pfizer'den ödenen bağış ve kişisel ücretler ve MSD'den kişisel ücretler almıştır. R. N. Channick, teslim edilen eserin dışında Actelion ve Bayer'den bağış ve kişisel ücretler ve Arena'dan kişisel

ücretler almıştır. R.P. Frantz, teslim edilen işin dışında Actelion için veri ve güvenlik izleme kurulu ve yönlendirme komitesi üyeliğini ve araştırma fonları aldığını, United Therapeutics için karar komitesi üyeliği ve Abbott ve Arena için danışma kurulu üyeliği bildirir. E. Grünig, teslim edilen eserin dışında Actelion ve Bayer / MSD'den bağış ve kişisel ücretler, GSK'dan bağış ve Bial, OrPhaSwiss GmbH ve Medscape'ten kişisel ücretler almıştır. Z.C. Jing, çalışmanın yürütülmesi sırasında Çin Tıp Bilimleri Akademisi, Pekin Doğa Bilimleri Vakfı ve Çin Ulusal Doğa Bilimleri Vakfı'ndan bağışlar; ve sunulan çalışma dışındaki Actelion Pharmaceuticals, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, GSK, Pfizer ve United Therapeutics'ten kişisel ücretler almıştır. O. Moiseeva'nın herhangi bir bildirim gerektirecek durum yoktur. I.R. Preston, çalışmanın yürütülmesi sırasında Actelion, Gilead ve United Therapeutics'in danışmanlık, Bayer'den bağış ve Pfizer'in karar komitesi üyeliği için kişisel ücretler almıştır; ve sunulan çalışma dışında Acceleron, Liquidia ve Arena'dan danışmanlık için bağış ve kişisel ücretler almıştır. T. Pulido, sunulan çalışma dışında Actelion, Lilly, Reata Pharmaceuticals ve Bayer'den araştırma bursları, danışma kurulu üyeliği için kişisel ücretler, Actelion'dan konuşma ve konferanslar için, Bayer'den konuşma için kişisel ücretler, GSK'dan danışma kurulu üyeliği için kişisel ücretler, Pfizer'den konuşma ve danışma kurulu için kişisel ücretler almıştır. Z. Safdar, bu çalışmanın dışında Actelion Pharmaceutical, United Therapeutics Gilead Pharmaceuticals, Genetech, Boehringer Ingelheim ve Bayer Pharmaceuticals'dan klinik çalışmalar için kurumsal bağış, konuşmacı bürosu ve danışma kurulu ücretleri bildirdi. Y. Tamura, çalışmanın yürütülmesi sırasında Nippon Shinyaku Co., Ltd'den bağış ve Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd'den bağış ve kişisel ücretler almıştır. V.V. McLaughlin, çalışmanın yürütülmesi sırasında Actelion, Acceleron, Arena ve Bayer'den bağış ve kişisel ücretler, Gilead ve Sonovie'den bağış ve Caremark ve United Therapeutics'ten kişisel ücretler almıştır.

Referanslar

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2018; in press.
- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2018; in press.
- Galiè N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 12 Suppl. S, S81–S88.
- 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* 2017; in press [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257].
- Hoepfer 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.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
- Hoepfer M, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702606.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
- 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.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
- 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.
- Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 642–650.
- Lee W-TN, Ling Y, Sheares KK, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; 40: 604–611.
- 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.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362.
- Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 356–361.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Comparison of three assessment strategies as predictors of one-year survival in US pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A7649.
- Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1285–1293.
- Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 152–164.
- Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; 148: 1043–1054.
- Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL Registry. *Chest* 2018; 154: 126–135.
- Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 696–705.

- 25 Frost AE, Badesch DB, Miller DP, *et al.* Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;144:1521–1529.
- 26 Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 382–387.
- 27 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.
- 28 Dardi F, Palazzini M, Gotti E, *et al.* Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension. 2018. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Poster-Session-5-Right-heart-failure-in-pulmonary-hypertension/178843-simplified-table-for-risk-stratification-in-patients-with-different-types-of-pulmonary-arterial-hypertension#abstract> Date last accessed: October 16, 2018.
- 29 Weatherald J, Sitbon O, Humbert M. Validation of a risk assessment instrument for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx301>].
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Galie N, Humbert M, Vachiéry 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.
- 34 Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, *et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2125.
- 35 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- 36 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.
- 37 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- 38 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.
- 39 Langleben D, Christman BW, Barst RJ, *et al.* Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbutaline in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002; 143: E4.
- 40 Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, *et al.* Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153.
- 41 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.
- 42 Barst RJ, Langleben D, Frost A, *et al.* Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447.
- 43 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
- 44 Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, *et al.* Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1292–1297.
- 45 Hoepfer M, Leuchte H, Halank M, *et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 4: 691–694.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Barst RJ, Langleben D, Badesch D, *et al.* Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–2056.
- 50 Simonneau G, Rubin L, Galie N, *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
- 51 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.
- 52 Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
- 53 Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
- 54 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.
- 55 McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, *et al.* Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–1922.
- 56 Ghofrani HA, Morrell NW, Hoepfer MM, *et al.* Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1171–1177.

- 57 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.
- 58 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.
- 59 Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, *et al.* Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723–1729.
- 60 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.
- 61 Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
- 62 Galiè N, Muller K, Scalise AV, *et al.* PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–1322.
- 63 Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, *et al.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138.
- 64 Zhuang Y, Jiang B, Gao H, *et al.* Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37: 507–512.
- 65 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.
- 66 Jing ZC, Parikh K, Pulido T, *et al.* Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624–633.
- 67 Galiè 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.
- 68 McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, *et al.* Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413.
- 69 Sitbon O, Channick R, Kelly C, *et al.* Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
- 70 Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–2086.
- 71 McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, *et al.* End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1 Suppl., S97–S107.
- 72 Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Aff* 2005; 24: 67–78.
- 73 Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statist Med* 2012; 31: 2973–2984.
- 74 Galiè 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.
- 75 Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, *et al.* Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 4: 291–305.
- 76 Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, *et al.* Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1102–1110.
- 77 Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, *et al.* Exercise training improves peak oxygen consumption and hemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 37: 35–44.
- 78 Keusch S, Turk A, Saxer S, *et al.* Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14462.
- 79 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 80 Galiè N, Barbera JA, Frost A, *et al.* AMBITION: a randomised, multicenter study of first-line ambrisentan and tadalafil combination therapy in subjects with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2014; 44: 2916.
- 81 Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, *et al.* Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 47: 1727–1736.
- 82 Galiè N, Corris P, Frost A, *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D60–D72.
- 83 Hoeper MM, Benza RL, Corris P, *et al.* Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 84 Sofer A, Ryan MJ, Tedford RJ, *et al.* A systematic review of transition studies of pulmonary arterial hypertension specific medications. *Pulm Circ* 2017; 7: 326–338.
- 85 McGoon M, Frost A, Oudiz R, *et al.* Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122–129.
- 86 Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, *et al.* RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602425.
- 87 McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, *et al.* Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 752–763.
- 88 Galiè N, Saia F, Palazzini M, *et al.* Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2808–2817.



Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yoğun bakım, sağ ventrikül desteği ve akciğer nakli

Marius M. Hoeper¹, Raymond L. Benza², Paul Corris³, Marc de Perrot⁴,
Elie Fadel⁵, Anne M. Keogh^{6,7}, Christian Kühn⁸, Laurent Savale^{9,10,11} ve Walter
Klepetko¹²

Serilerde Numara 7

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Bildirileri ” Editör N. Galiè, V.V.
McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau

Kurumlar: ¹Dept of Respiratory Medicine, Hannover Medical School and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany. ²The Cardiovascular Institute, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA, USA. ³Institute of Cellular Medicine, Newcastle University and Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK. ⁴Division of Thoracic Surgery, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. ⁵Dept of Thoracic and Vascular Surgery and Heart-Lung Transplantation, Hôpital Marie Lannelongue and Université Paris-Sud, Paris, France. ⁶Heart Transplant Unit, St Vincent's Public Hospital, Darlinghurst, Australia. ⁷University of New South Wales, Sydney, Australia. ⁸Dept of Cardiothoracic, Vascular and Transplantation Surgery, Hannover Medical School and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany. ⁹Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France. ¹⁰AP-HP, Service de Pneumologie, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ¹¹INSERM UMR_S 999, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France. ¹²Dept of Thoracic Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

İletişim: Marius M. Hoeper, Dept of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Germany. E-mail: hoeper.marius@mh-hannover.de

@ERSpublications

Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda, YBÜ yönetimi, transplantasyon danışmanlığının zamanlaması ve ekstrakorporeal yaşam desteğinin kullanılması üzerine araştırma bakış açısı ve tekniğin bilinen hali. <http://ow.ly/pISA30mfQk4>

Sitasyon: Hoeper MM, Benza RL, Corris P, *et al.* Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018>].

ÖZET Pulmoner hipertansiyon (PH) ve sağ kalp yetersizliği olan hastaların yoğun bakım takibi, kalp yetersizliğine neden olan veya katkıda bulunan faktörlerin tedavisi, dikkatli sıvı yönetimi ve ventrikül ard yükünü azaltmak ve kalp fonksiyonlarını iyileştirmek gibi stratejileri içerir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) özel durumlarda, özellikle akciğer transplantasyonu adaylarında (transplant köprüsünde) veya bazen de sağ kalp yetersizliğinin geri dönüşlü bir nedeni (iyileşme köprüsünde) olan hastalarda düşünülmelidir. ECMO iyileşme veya nakil için gerçek anlamda bir şans olmayan son dönem hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Refrakter hastalığı olan hastalarda, akciğer transplantasyonu önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Optimize edilmiş pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi almasına rağmen orta veya yüksek risk kategorisinde kalan hastalar bir transplantasyon merkezine yönlendirilmelidir. ECMO'nun intra-operatif ve post-operatif kullanımı dahil titiz bir peri-operatif yönetim greft başarısızlığını etkin bir şekilde önler. Deneyimli merkezlerde PH için akciğer nakli sonrası 1 yıllık sağkalım oranları % 90'ları geçmektedir.

Alınma tarihi: 5 Ekim 2018 | Kabul tarihi: 9 Ekim 2018

Copyright ©ERS 2018. Bu makale açık erişimdir ve Creative Commons Attribution Ticari Olmayan Lisans 4.0 şartları altında dağıtılmıştır.

Giriş

Bu makale, ileri derecede pulmoner hipertansiyon (PH) veya pulmoner arteryel hipertansiyonu (PAH) ve sağ kalp yetersizliği olan hastaların yönetilmesini, yoğun bakım takibi, ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) ve akciğer transplantasyonu odağında ele almaktadır. Bu makalede, akut pulmoner emboli, sağ ventrikül enfarktüsü veya sol kalp yetersizliğine bağlı sağ kalp yetersizliği gibi sağ kalp yetersizliğinin diğer nedenleri tartışılmayacaktır.

Sağ kalp yetersizliği için aşağıdaki tanımlar kullanılacaktır:

- 1) Sağ kalp yetersizliği, sistolik ve / veya diyastolik sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu nedeniyle düşük kalp debisi ve / veya yüksek sağ kalp dolum basınçları ile karakterizedir.
- 2) Sağ kalp yetersizliği, diğer organlarda ve dokularda özellikle de karaciğer, böbrekler ve bağırsaklarda ikincil fonksiyon bozukluğuna yol açarsa şiddetlidir.

Bu makale, geniş klinik çalışmalardan elde edilen sağlam verilerin bulunmadığı konuları ele almaktadır. Bu nedenle, ifade ve önerilerin çoğu, bilimsel kanıtlardan ziyade klinik deneyime ve uzman görüş birliğine dayanmaktadır.

Sağ kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi

Sağ kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi başka yayınlarda derinlemesine tanımlanmıştır [1-3]. Burada ise, sadece tedavi hususları için önemli olduğu düşünülen birkaç nokta vurgulanacaktır.

Sol kalp yetersizliği gibi sağ kalp yetersizliği de izole sistolik kalp yetersizliği veya izole diyastolik kalp yetersizliği olarak görülebilir; Bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gerektiren hastalarda kombine formlara sıklıkla rastlanmaktadır. Sistolik sağ kalp yetersizliği, sol ventrikülün az dolması ve düşük kalp debisi ile sonuçlanır, bu da doku perfüzyonunu ve oksijenizasyonu bozar. Diyastolik sağ kalp yetersizliği, doku perfüzyonu ve oksijenizasyon için de zararlı sonuçları olan yüksek sistemik venöz basınçla sonuçlanır.

Artan ard yük ile birlikte, sağ ventrikül yeniden şekillendirir, hipertrofiye uğrar ve en sonunda da dilate hale gelir, bu durum en sonunda etkili kalp debisini daha da düşüren artmış sağ ventrikül duvar stresi, bozulmuş miyokard kontraktilitesi ve progresif triküspit yetersizliğinin eşlik ettiği küresel bir şekil geliştirir; ventriküler birbirine bağımlılık, sol ventrikül dolumunda ve fonksiyonunda da bozulma ile sonuçlanır.

Şiddetli sağ kalp yetersizliği tüm organ sistemlerini etkiler; YBÜ ortamında, karaciğer, böbrekler ve bağırsak için ortaya çıkan durumlar çoğu zaman en önemli olanlardır. Çeşitli kanıtlar, kronik konjesyon ile birlikte yüksek venöz basınçların bu organlara özellikle zarar verdiğini göstermektedir [4-9]. Bozulmuş perfüzyon ve konjesyon, bağırsak duvarı geçirgenliğini değiştirir ve bakteri ve endotoksinlerin bağırsaktan dolaşıma geçmesine yol açabilir ve bu da sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ölümlere sıkça katkıda bulunan [12] sistemik enflamatuar yanıt veya sepsis ile sonuçlanır [4, 10, 11].

Sağ kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları

Düşük kalp debisi yetersizliğinin semptomları ve belirtileri hafif olabilir. Taşikardi sıklıkla bulunurken, sistemik hipotansiyon genellikle ileri evrelerde gelişir. Cilt soluk görünümüne sahip olabilir; siyanoz mevcut olabilir ancak zorunlu değildir. Hastalar sıklıkla yorgunluktan şikayet eder ve yorgun görünürler. Ajitasyon da mevcut olabilir ve yakındaki ölüme işaret edebilir. Belirgin ve pulse juguler venler, asit ve ödem gibi sağ taraflı geriye dönük yetersizliğinin klinik bulguları genellikle belirgindir.

Sağ kalp yetersizliği olan hastalarda YBÜ izlem prensipleri

PH / PAH ve sağ kalp yetersizliği olan hastaların YBÜ'de izlenmesi kalp fonksiyonlarına ve diğer organların fonksiyonlarına odaklanmalıdır (tablo 1).

YBÜ tedavisi gerektiren hastalarda kardiyak fonksiyonun izlenmesi esastır. Sağ kalp kateterizasyonu ile birlikte tercihen sürekli kalp debisi ölçümü ile her zaman gerekli değildir, ancak ağır ve karmaşık durumlarda düşünülmelidir. Kalp ritmini ölçen diğer araçlar da dikkate alınmalıdır.

Sağ kalp yetersizliği için YBÜ tedavisi gerektiren hastalarda santral venöz kateter takılması zorunlu olarak kabul edilir. Sıvı durumuyla korelasyonunun zayıf olması nedeniyle YBÜ hastalarının çoğunda merkezi venöz basınç ölçümü terk edilmiştir, yüksek dolum basınçlarının zararlı etkilerini göz önünde bulundurarak, sağ taraftaki dolum basınçlarının belirlenmesinde sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda çok önemlidir (daha önce bakınız). Ek olarak, merkezi venöz oksijen satürasyonu (ScvO2) ölçümleri, ScvO2'nin kalp çıkışı ile korele olması nedeniyle doku oksijenasyonunu belirlemek için önemlidir [13].

TABLO 1 Sağ kalp yetersizliği olan hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlemesi

Araçlar	Sağlanan bilgi
Basit YBÜ takibi	Kalp hızı ve ritmi Kan basıncı (girişimsel veya girişimsel olmayan) Vücut sıcaklığı Periferik oksijen satürasyonu veya arter kan gazları, İdrar çıkışı, Vücut ağırlığında değişim
Santral venöz kateter	Santral venöz basınç Santral venöz oksijen satürasyonu
Laboratuvar parametreleri	Kardiyak biyobelirteçler (N-terminal pro-brain natriüretik peptidi / beyin natriüretik peptidi, troponin) Elektrolitler ve böbrek fonksiyonları (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, kan üre azotu, ürik asit) Karaciğer fonksiyonu (aminotransferazlar, bilirubin) İnflamasyon / enfeksiyon (C-reaktif protein, prokalsitonin) Doku hasarı veya hipoksi (kan gazları, laktat)
Ekokardiyografi	Sağ ve sol ventrikül fonksiyonu, kapak fonksiyonu, perikardiyal efüzyon Perikard tamponadı gibi sağ ventrikül yetersizliğini taklit eden diğer koşulları ekarte edin
Sağ kalp kateterizasyonu (fakültatif)	Kapsamlı hemodinamik değerlendirme Ağır veya karmaşık durumlarda dikkat edilmesi gerekenler

PH ve ağır sağ kalp yetersizliği olan hastaların YBÜ'de izlemesindeki öneriler

- Şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastaların YBÜ'de izlemesinde merkezi venöz basınç ve ScvO₂ düzenli ölçümleri yapılmalıdır.
- Sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ölümün yaklaştığına dair önemli uyarı işaretleri, ScvO₂'de azalma ile birlikte laktatta artış ve idrar çıkışında da düşüşün eşlik etmesidir.
- Ağır sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ve kompleks durumlarda, hemodinamiyi ve kardiyak debiyi izlemek için sağ kalp kateterizasyonu veya diğer cihazların kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

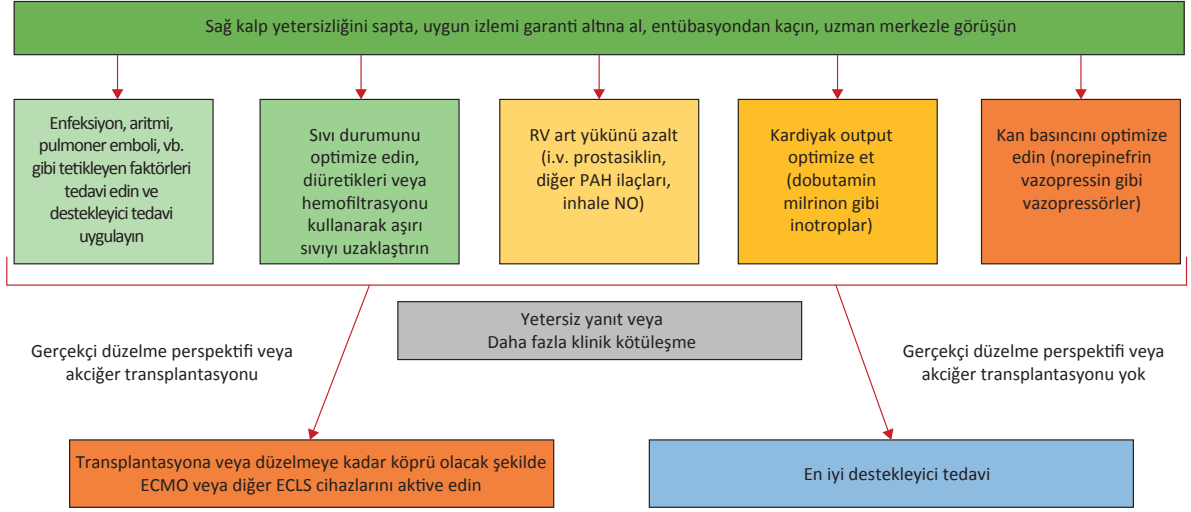
Ciddi Sağ Kalp Yetersizliğinin YBÜ'deki Tedavisi

Sağ kalp yetersizliği olan hastalar, kalp yetersizliği neden olan veya katkıda bulunan faktörlerin tedavisi, sıvı yönetimi ve kalp fonksiyonlarını iyileştirmek için stratejiler de dahil olmak üzere kapsamlı bir bakım gerektirir (Şekil 1). Mümkünse, bu hastalar tüm tedavi seçeneklerini, yani medikal tedavi, ECLS ve akciğer transplantasyonu yapabilen uzman merkezlerde tedavi edilmelidir. Kurumlar arası transfer bireysel olarak dikkate alınmalıdır. Bazı merkezler ECLS ile hastaneler arası transferi kolaylaştıran mobil üniteler sağlamaktadır [14].

Sağ kalp yetersizliğinin tedavi edilebilir nedenleri enfeksiyon, anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, pulmoner emboli, aritmi veya verilmiş olan tedavilere uymamaktır. Supraventriküler taşiaritmi, özellikle atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon, ağır PH hastalarında sağ kalp yetersizliği sık nedenleridir [15] ve bu gibi durumlarda sinüs ritminin hızlı bir şekilde geri getirilmesine çalışılmalıdır. Enfeksiyon sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ölüme önemli derecede katkıda bulunur. Enfeksiyonun kaynağı açık değilse, sağ kalp yetersizliği olan hastalarda barsaktan kana mikroorganizma geçişinin sık sık sistemik inflamasyon ve sepsis nedeni olduğu akılda tutulmalıdır [10, 11].

Periferik oksijen satürasyonunu >90'da korumak için gerektiğinde ek oksijen uygulanmalıdır. Hiperkapnik hastalar, invazif olmayan ventilasyondan faydalanabilir [16], ancak invazif olmayan ventilasyon sağ ventrikül fonksiyonunu daha da bozabileceği için dikkatli olunması gerekir [17]. Mümkün oldukça şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastalarda entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır, çünkü genel anestezi induksiyonu, sağ ventrikül ard yükünde daha fazla artış ile birlikte bu hastalarda yüksek ölüm riski taşır. Entübasyon kaçınılmazsa, stabil bir kan basıncını sürdürmek kilit öneme sahiptir.

Sağ kalp yetersizliği olan hastalarda sıvı yönetimi sıklıkla kritik öneme sahiptir. Hipotansiyon veya şoka maruz kalan hastalara sıvı verilmesi, yoğun bakımcular arasında yaygın bir refleksdir. Sağ kalp yetersizliği olan hastaların sadece nadir bir kısmında sıvı açığı vardır. Bu hastaların çoğunda belirgin bir şekilde yükselmiş sağ taraflı dolum basınçları ve düşük kalp debisi vardır. Bu hastalarda, sıvı uygulaması sağ tarafta dolum basınçlarını daha da arttırabilir ve odacık boyutlarını büyütebilir, böylece interventriküler septumun sola kaymasını arttırabilir ve triküspid yetersizliğinin artmasına neden olabilir [18], bunların hepsi şekil 2'de gösterildiği gibi sol ventrikül dolununun ve fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olur. Bu hastalarda i.v. diüretikler ve hatta hemofiltrasyon kullanılarak negatif bir sıvı dengesi sağlanmalıdır [19].



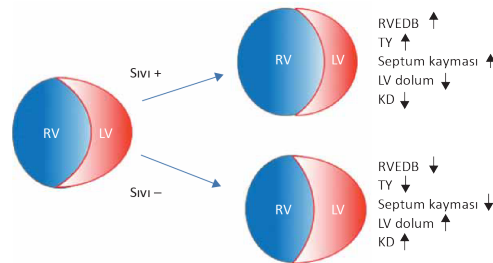
ŞEKİL 1 Şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastalara terapötik yaklaşım. RV: sağ ventrikül; PAH: pulmoner arter hipertansiyonu; NO: nitrik oksit; ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; ECLS: Ekstrakorporeal akciğer desteği. [80] 'den izin ile modifiye edilmiş ve hazırlanmıştır.

Sağ ventrikül sonrası yükünü azaltmak için, ağır sağ kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda PAH için onaylanan tüm ilaçlar düşünülebilir. İntravenöz prostasiklin analogları (PCA'lar) genellikle etkinlikleri ve hızlı etki gösterdikleri için tercih edilir. Başlangıç üçlü kombinasyon tedavisi olarak i.v. epoprostenol, oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri ile yeni tanı konmuş PAH ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda mükemmel kısa ve orta dönem sonuçlar bildirilmiştir [20].

Düşük kalp debisi olan hastalarda başlangıçta inotropik ajanların kullanılmasını gerekebilir; dobutamin ve milrinon bu durumda en yaygın kullanılan ajanlardır. Sağ kalp yetersizliği olan hayvan modellerinde levosimendan, dobutaminden daha etkili görünmektedir [21, 22], ancak güvenilir klinik veriler eksiktir. Düşük sistemik vasküler rezistansı olan hastalar için ek vazopressör tedavisi gerekebilir. Norepinefrin ve vazopressin tercih edilen ajanlardır. Pulmoner vazodilatör etkileri olduğu için vazopressin avantajlı olabilir [23, 24], ancak bu özelliğin klinik önemi bilinmemektedir (tablo 2).

Şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastaların YBÜ tedavisi için öneriler

- YBÜ'nde tedavisi gereken PAH ya da sağ kalp yetersizliği ile birlikte diğer ciddi PH formları olan hastalar, mümkünse, tüm tedavi seçeneklerini, yani medikal tedavi, ECLS ve akciğer transplantasyonu yapabilen uzman merkezlerde tedavi edilmelidir.



ŞEKİL 2 Sağ kalp yetersizliğinde hacim değişimlerinin kalp fonksiyonları üzerindeki etkiler. RV: sağ ventrikül; LV: sol ventrikül; RVEDB: sağ ventrikül diyastol sonu basıncı; TY: triküspid yetersizliği; KD: kardiyak debisi. [80] 'den izin ile modifiye edilmiş ve hazırlanmıştır.

TABLO 2 İlerlemiş sağ kalp yetersizliğinin tedavisi için klinik kullanımında olan inotropolar ve vazopressörler

İlaç	Kardiyak output	PVD	SVD	Taşikardi/ aritmi	Preklinik çalışmalar	Klinik çalışmalar/ deneyimler
Inotropolar						
Dobutamin						
<5 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	↑	↘	→ veya ↘	++	+++	Büyük klinik deneyim, hemodinamik çalışmalar
5–15 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	↑↑	→	↘	+++		
Dopamin						
2.5–5 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	↑	?	↑↑		+/-	↑ Renal kan akımı
>5 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	↑	↑		+++		
Milrinon	↑↑	↘	↘↘	+++	++	PAH'da Grup 2 PH vaka raporları
Levosimendan	↑↑	↘	↘↘	+	++	PAH'da Grup 2 PH vaka raporları
Epinefrin	↑↑	↘	↑↑	+++		Etkili, ancak miyokard nekroz ve laktik asidoz riski
Vasopressörler						
Norepinefrin	↑	→ veya ↑	↑↑	++	++	Büyük klinik deneyim
Vasopressin (düşük dozlar)	→ veya ↑	↘	↑↑	+++	++	PAH'da sınırlı klinik veriler

PVD: pulmoner vasküler direnç; SVD: sistemik vasküler direnç; PH: pulmoner hipertansiyon; PAH: pulmoner arter hipertansiyonu.

- Kurumlar arası transfer bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bazı merkezler ECLS ile kurumlar arası geçişi kolaylaştıran mobil birimler sunmaktadır.
- Sağ kalp yetersizliği olan hastaların YBÜ tedavisi, altta yatan nedenlerin ve komorbiditelerinin tedavisini, destekleyici önlemleri, titiz sıvı yönetimini, PAH için onaylanmış ilaçlarla sağ ventrikül ard yükünün azaltılmasını ve inotrop ve vazopressörlerin kişiselleştirilmiş kullanımını içermelidir.

Sağ Kalbin Mekanik Desteği

Tedaviye refrakter olarak sağ kalp yetersizliği mevcut olan hastalardan bazılarında; akciğer transplantasyonu için aday olanlar (transplantasyona kadar köprü), sağ kalp yetersizliği iyileştirilebilir bir nedeni olan hastalarda veya bugüne kadar tedavi naif hastalarda (iyileşmeye kadar köprü), mekanik destek düşünülebilir.

Mekanik sağ ventrikül desteğinin teknik prensipleri ve özellikleri

Sağ ventrikülü destekleyen bir çok cihaz ve cihaz konfigürasyonları mevcuttur ve bu liste sürekli büyümeye devam etmektedir [25, 26]. Günümüzde, en yaygın kullanılan teknikler periferik veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve pulmoner arter ve pulmoner venler veya sol atriyum (PA-LA) arasına yerleştirilmiş pompasız membran oksijenatörleridir.

Periferik ECMO desteği genellikle femoral damarlar aracılığıyla sağlanır, ancak üst vücut yapıları da kullanılmıştır, ikincisi daha alçaktaki vücut kanülasyonu mümkün olmayan ambulasyonu sağlamak için kullanılır. Veno-arteriyel konfigürasyon, sağ ventrikülün hızlı ve etkili bir şekilde boşaltılmasını sağlar [27]. Rezidüel pulmoner kan akımıyla birlikte ECMO'da 2,5-4 L.dak⁻¹ kan akımı, sağ ventrikülü etkin bir şekilde boşaltırken ve sol ventrikül ard yükünde gereksiz bir artıştan kaçınarak, bütün organizmanın yeterli perfüzyonunu sağlamak için yeterlidir. Yine de, bu konfigürasyon, biri sol ventrikülden diğeri ECMO sisteminden gelen ve aortta karışan zıt kan akımı ile karakterizedir. Bu iki kan akışının bulunduğu alan, klinik olarak çoğunlukla diferansiyel oksijenizasyonla alakalı olan ECMO havzası olarak adlandırılır [28]. Femoral veno-arteriyel ECMO desteği olan hastalarda alt vücut, ECMO'dan çıkan kanla ve üst vücut, kalpten gelen kanla sağlanır. Karışım havzasının yeri değişkendir ve her iki akımdaki basınçlara ve akışlara bağlıdır. Alt vücut oksijenasyonu ECMO tarafından güvenli bir şekilde korunurken, sol kalpten gelen kanın düşük oksijen içeriği nedeniyle üst vücut oksijenasyonu bozulabilir. Bu, ağırlıklı olarak beyni ve kalbi etkiler. Beyin oksijenlenmesi dolaylı olarak sağ ön kol oksijenasyonu ile izlenebilir de, aort ampulündeki ve koroner arterlerdeki oksijen içeriğini ölçmek genellikle mümkün değildir. Bu nedenle, düzenli troponin ölçümleri ve ekokardiyografi ile kalp fonksiyonlarının izlenmesi zorunludur.

PA-LA yaklaşımıyla, pulmoner arter ve sol atriyum arasına bir membran oksijenatörü yerleştirilir. PH hastalarında, en azından düşük dirençli membranlar kullanıldığında, genellikle bir pompaya ihtiyaç duyulmaz [29, 30]. PA-LA yerleştirme, ECMO desteğinden daha karmaşıktır; sternotomi veya antero-lateral torakotomi vasıtası ile cerrahi gerektirir. Ek olarak, sağ kalp yetersizliği olan hastalar genellikle anestezi öncesi geçici ECMO desteğine ihtiyaç duyarlar. PA-LA yaklaşımının temel avantajları, 1) ambulasyonun mümkün olması, 2) oksijenle zenginleştirilmiş kanın sol ventriküle girmesi ve böylece tüm sistemik dolaşıma girmesi ve 3) sol ventrikülün ön yükünün artmasıdır; Transplantasyon sonrası hemodinamik durum için "ön hazırlık" olur (daha sonra bakınız).

Sağ ventrikül destek cihazları

PAH'da izole sağ ventrikül destek cihazı (RVAD) desteği hakkında sporadik raporlar vardır [31]. Bununla birlikte, PAH hastalarında RVAD'lerin uzun süreli başarılı kullanımı henüz bildirilmemiştir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda pulmoner vasküler yeniden şekillenme, pulmoner kanama riski ve pulmoner ödem induksiyonunu içerebilecek PAH patofizyolojisi göz önüne alındığında bu müdahalenin rolü sınırlıdır [32-34]. Bu nedenlerden dolayı, izole RVAD desteği bu hastalarda çok büyük bir dikkat ile kullanılmalı veya hiç kullanılmamalıdır. Pulmoner dolaşımdaki pompa akışını kontrol etme yeteneğine sahip daha küçük boyutlu cihazlar ileride yeni seçenekler açabilir [35].

Sağ ventrikülün mekanik desteği için endikasyonlar

ECLS'nin PH ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımı için belirlenmiş tek seçenek, transplantasyona köprüdür (tablo 3) [36, 37]. Bu nedenle, ECLS, 1) konvansiyonel tedavi stratejilerinin başarısız olduğu 2) akciğer transplantasyonu için tam olarak değerlendirilmiş olan 3) makul bir zaman diliminde bir bağış organı alma konusunda gerçekçi bir şansı olan ve 4) nakil sonrası iyi bir sonuç alması beklenen hastalarda değerlendirilmelidir [26]. Mümkünse, ECMO tercihen uyanık, entübe edilmemiş ve kendiliğinden nefes alan hastalarda, yalnızca sağ kalp yetersizliği olan hastalardaki genel anestezi ve entübasyonla ilişkili riskleri ve komplikasyonları önlemek için değil, aynı zamanda da ventilatöre bağlı pnömoni, kasın zayıflaması ve kritik bakım hastalıkları gibi mekanik ventilasyona bağlı negatif sonuçların önlenmesi içinde tercih edilmelidir. Uyanık ECMO stratejisinin birkaç haftalık köprüleme zamanlarında bile uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır [38] ve entübasyon ve mekanik ventilasyonu içeren tarihsel köprüleme stratejilerinden daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [14, 39, 40].

ECLS'nin transplantasyon için değerlendirilmemiş hastalarda kullanılması, iyileşme için makul bir perspektif olmadığı sürece önlenmelidir. Bu, daha önce stabil olan hastalarda, sağ kalp yetersizliği geri dönüşlü bir nedeni (örneğin aritmi veya enfeksiyon) veya yeni tanı konmuş PAH'lı hiç tedavi edilmemiş veya normalden düşük tedavi hastalarda olabilir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın başarısını gösteren vaka raporları nadirdir [14, 41].

TABLO 3 Ekstrakorporeal yaşam destek cihazlarının kullanımı ile akciğer transplantasyonuna köprülenmiş pulmoner arter hipertansiyonu olan hastaların sonuçları hakkındaki yayınlanmış verilerin özeti

İlk yazar [ref.]	ECMO desteği alan hastalar	Nakli için köprülenmiş hastalar	Hastaneden taburcu edilen hastalar
DE PERROT [30]	6 (4 PA-LA, 2 VA ECMO)	6/6 (100%)	4/6 (66%)
FUEHNER [39]	7 (tüm VA ECMO)	6/7 (86%)	5/6 (71%)
HOOPEs [73]	5 (tüm VA ECMO)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
LANG [74]	4 (tüm VA ECMO)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
ROSENZWEIG [41]	6 (tüm VA ECMO)	2/2 (100%); 4 alındı ECMO iyileşmeye köprü	2/2 (100%); 1/4 (25%) >2 ay sağ kalan iyileşmeye köprülenmiş hastalar
SHAFII [75]	3 (tüm VA ECMO)	2/3 (66%)	2/2 (100%)
CROTTI [76]	4 (3 VA ECMO, 1 VV ECMO)	4/4 (100%)	3/4 (75%)
HOETZENECKER [77]	13 (9 PA-LA, 4 VA ECMO)	11/13 (85%)	7/11 (63%) 1nci yılda sağkalan
SAVALE [56]	13 (tüm VA ECMO)	13/13 (100%)	8/13 (62%)
DELLGREN [78]	2 (her iki VA ECMO)	2/2 (100%)	1/2 (50%)
GLORION [79]	18 (13 VA ECMO, 3 VV ECMO, 2 PA-LA)	17/18 (94%)	15/17 (88%)
Toplam	81 (66 ECMO, 15 PA-LA); 77 transplanta köprü	72/77 (94%)	56/72 (78%)

ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; PA-LA: Sol atriyum - pulmoner arter cihazı; VA: veno-arteriyel; VV: venöz-venöz.

PH ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ECLS kullanımı için öneriler

Endikasyonları ve kontrendikasyonları

- Yerleşmiş endikasyon: Bu işlem için tam olarak değerlendirilen ve kabul edilen hastalarda transplantasyona kadar köprüleme.
- Seçilmiş vakalarda potansiyel endikasyonlar:
 - Henüz tam olarak değerlendirilmemiş, potansiyel olarak uygun hastalarda transplant kararına köprüleme;
 - Tedavi edilmeyen veya düşük tedavi edilen PAH hastalarında veya sağ ventrikül yetersizliği geri dönüşümlü bir nedeni olan hastalarda iyileşmeye köprüleme.
- Kontrendikasyon: gerçekçi bir iyileşme veya başarılı nakil şansı olmayan son dönem hastalık (faydasızlık).

ECLS Seçimi

- Veno-arteriyel ECMO ve PA-LA yaklaşımı şu anda belirlenmiş tek sağ ventrikül destek stratejileridir, ancak cihaz teknolojilerinde hızlı bir gelişim vardır.
- Şu anda, veno-arteriyel ECMO en yaygın kullanılan ECLS stratejisidir.
- Beklenen ECLS süresi daha uzunsa veya küçük femoral arterleri olan çocuklarda PA-LA yaklaşımı düşünülmelidir.
- ECLS'nin seçimi büyük ölçüde merkezin deneyimine bağlıdır.

ECLS'nin zamanlaması

- Tüm ECLS formları hayati tehlike oluşturan komplikasyonlarla ilişkilidir; Bu nedenle, ECLS sadece daha az invaziv tedavi seçenekleri tükendiğinde kullanılmalıdır.
- ECLS, klinik gidişat, optimize tıbbi tedaviye rağmen terminal sağ kalp yetersizliği ve / veya ikincil organ yetersizliği yakın olduğunu gösterdiği zaman başlatılmalıdır.
- Sağ kalp yetersizliği için kardiyopulmoner resüsitasyon geçiren ileri PH / PAH'lı hastalarda başlatılan ECLS nadiren iyi sonuçlar verir.

ECLS ve akciğer transplantasyonu

- ECLS şu anda sağ kalp yetersizliği olan hastaları akciğer transplantasyonuna köprülemek için belirlenmiş bir stratejidir.
- PAH'lı hastalarda akciğer nakli gerçekleştiren merkezler, yerleşmiş bir ECLS programına sahip olmalıdır.

Akciğer Transplantasyonu

Başarılı akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonunun modern çağı 1980'lerin başında PH'dan muzdarip hastalar ile başladı [42]. Günümüzde, PAH ve kronik tromboembolik PH için etkili tedavilerin sunulması nedeniyle, şiddetli PH hastalarında akciğer transplantasyonu daha az sıklıkla yapılmaktadır, ancak refrakter hastalığı olan hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

*Hasta akciğer transplantasyonu için ne zaman sevk edilmeli ve listeye alınmalıdır**Bir transplantasyon merkezine sevk edilmesi*

Akciğer transplantasyonu adaylarının seçimi için genel öneriler başka yerde yayınlanmıştır [37]. PAH'lı hastalarda, bir akciğer transplantasyon merkezine sevk, erken, yani hastalar tedaviye yetersiz yanıt gösterdiğinde ve oral kombinasyon tedavisi almasına rağmen düşük ölüm riski altında olmadıklarında düşünülmelidir (Tablo 4). Pulmoner veno-tıkaçıcı hastalık gibi tıbbi tedaviye kötü yanıt veren hastalık varyantlarından muzdarip olduğundan şüphelenilen hastalarda erken transplantasyon tavsiyesi de önerilmektedir. Transplant merkezine erken başvuru stratejisi, hastaların tüm sonuçlarıyla akciğer transplantasyonunu düşünecek zamanının olmasını ve merkezlerin potansiyel adayları tam olarak değerlendirmesini ve nakil öncesi durumlarını optimize etmesini sağlar. Gerçekten, PAH'lı hastalar sıklıkla ileri bir hastalık durumunda veya hızlı bir şekilde kötüleştiğinde sevk edildiğinden dolayı, bu hastalar için dikkatli bir değerlendirme yapılmasını önleyebilir, bu durum onları gereksiz risklere maruz bırakabilir ve bazen onları bir bağış organını alma şansından mahrum bırakabilir. Transplantasyon değerlendirmesi için erken sevk, hastaların mutlaka derhal listelenmesi anlamına gelmez; tamamlanmış bir değerlendirme klinik bozulma durumunda optimal zamanlamaya ve hızlı listelemeye izin verir.

Akciğer transplantasyonu için hastaların listelenmesi

PAH'dan muzdarip olan hastalar, genellikle s.c veya i.v. PCA'ları da içeren kombinasyon tedavisinden oluşan optimize tıbbi tedaviye rağmen yüksek bir ölüm riski ile karşı karşıya kaldıklarında akciğer nakli için listelenmelidir (tablo 4).

TABLO 4 Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) olan hastalarda akciğer transplantasyonu için sevk ve listeleme için spesifik kriterler

Sevk	Tedavi başarısızlığı durumunda akciğer transplantasyonunun bir seçenek olabileceği potansiyel olarak uygun hastalar ESC / ERS orta veya yüksek riskli veya uygun PAH ilacında REVEAL risk skoru > 7 hastalar PAH'ın kötüleşmesi nedeniyle progresif hastalık veya yakın zamanda hastaneye yatış İ.v. veya s.c. prostasiklin tedavisi ihtiyacı PVOH veya PKH, skleroderma, büyük ve ilerleyici pulmoner arter anevrizmaları gibi bilinen veya şüpheli yüksek riskli varyantlar PAH ya da tekrarlayan hemoptizi gibi hayati tehlike oluşturan diğer komplikasyonlara bağlı sekonder karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri
Listeleme	Hasta tamamen değerlendirilmiş ve nakil için hazırlanmıştır Genellikle i.v. veya s.c. prostasiklin analogları da dahil olmak üzere, uygun PAH tedavisi altında ESC / ERS yüksek riskli veya REVEAL risk skoru > 10 Progresif hipoksi, özellikle PVOH veya PKH olan hastalarda PAH veya yaşamı tehdit edici hemoptizi nedeniyle progresif, ancak son dönem olmayan karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği; ERS: Avrupa Solunum Derneği; REVEAL: Erken ve Uzun Dönem Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalığı Yönetimini Değerlendirmek İçin Kayıt Defteri; PVOH: pulmoner veno-tıkayıcı hastalık; PKH: pulmoner kapiller hemanjiomatozis.

2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) PH kılavuzlarına [43, 44] göre, tahmini 1 yıllık mortalite %10'u aştığında hastalar yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Kayıt çalışması verileri, bu hastaların 1 yıllık ölüm oranlarının aslında >%20 olduğunu göstermektedir [45, 46]. Bu nedenle, yüksek riskli bireyleri belirten risk sınıflandırma araçlarını veya puanlarını kullanmak (yani REVEAL (Erken ve Uzun Süreli Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalığı Yönetimini Değerlendirmek Kayıt Defteri) puanı ≥ 10) [47], hastanın özellikle ne zaman değerlendirme için başvuracağına karar vermede yararlı olabilir. Deneyimli merkezlerde ağır PH için akciğer nakli sonrası 1 yıllık ölüm oranı şu anda yaklaşık %10 olduğundan [48, 49], bu tür hastalar için bir sağkalım avantajı beklenebilir.

Akciğer transplantasyonu için listelenen hastalar, nakil öncesi rehabilitasyon programlarından yararlanmaktadır [50].

Akciğer alokasyon skorunun (LAS) sunulmasıyla, bekleme listesi mortalitesi azalmış ve PAH dahil çoğu büyük akciğer hastalığı için donör organ alma olasılığı artmıştır [51, 52]. Yine de, LAS PAH'lı hastalardaki hastalık şiddetini her zaman yeterince yansıtamamaktadır [53]. LAS sistemi tarafından öngörülen mortaliteyi REVEAL'deki gerçek mortalite ile karşılaştıran çok değişkenli bir analizde, iki ek değişken bağımsız olarak LAS ile karşılaştırıldığında artmış mortalite ile ilişkilendirildi: ortalama sağ atriyal basınç ≥ 14 mmHg ve 6 dakikalık yürüme mesafesi ≤ 300 m [54]. Bu iki faktör, toplam bilirubin ve kardiyak indeksin yanı sıra, Şubat 2015'te yayımlanan modifiye edilmiş LAS'a eklenmiştir [55], aynı zamanda ağırlığı yeniden değerlendirip, aciliyet ve nakil sonrası sonuçları PAH lehine listelemiştir. Bu değişikliklerin sonuç üzerindeki etkisi önümüzdeki birkaç yıl içinde ortaya çıkacaktır.

Bazı ülkelerde ağır PH'li hastalar için "istisnai bir LAS" elde edilebilir [56]. LAS kullanmayan diğer bazı ülkeler bu hastalar için yüksek öncelikli programları başarıyla uygulamıştır [57].

Transplant prosedürü, transplant sonrası bakım ve sonuçlar

Geçtiğimiz yıllarda PAH için akciğer transplantasyonunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. En önemli yeniliklerden birisi, transplantasyon sırasında ve sonrasında ECMO desteğinin kullanılmasıdır [58]. Bu arada, ECMO'nun intraoperatif kullanımı, böbrek yetersizliği, azalmış kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı dahil olmak üzere peri-operatif komplikasyonların azaltılmasıyla ve (sadece bazı serilerde) daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğu için konvansiyonel kardiyopulmoner bypass kullanımının neredeyse tamamen yerini almıştır [49, 59-63]. Transplantasyon yapılan PH ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda, hemodinamik instabilitiyi önlemek için veno-arteriyel ECMO genel anesteziden önce kurulur.

PH için transplantasyon sonrası patofizyolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılması, terapötik stratejilerin adaptasyonu ile (örneğin, gerektiğinde hemofiltrasyon kullanımı da dahil olmak üzere negatif bir sıvı dengesinin elde edilmesi ve ECMO desteğinin uzatılması), esas olarak transplant sonrası hastaların önündeki en büyük sağkalım engeli olan erken greft fonksiyon bozukluğu oluşumunu azaltmıştır. Bu PAH nedeniyle akciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda, diğer son dönem akciğer yetersizliği nedeniyle transplant yapılan hastalara göre geçmişte görülen daha yüksek erken cerrahi sonrası mortalitenin de en önemli nedenidir [64].

Daha önce 1999'da bildirildiği gibi [65], bu hastalarda primer greft fonksiyon bozukluğunun ana nedeni rezidüel PH değil, sol ventrikül yetersizliği idi [33]. Bununla birlikte, şiddetli PH hastalarının küçük ve "hazırlıksız" sol ventriküllerinin transplantasyon sonrası normal veya yüksek ön yüke maruz kaldıklarında diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştirmeye eğilimli olduğu fikri ancak son zamanlarda daha geniş ilgi odağı haline geldi [32, 33, 48]. Sol ventrikül disfonksiyonu, hasta uyandıığında ve ajite olduğunda daha da kötüleşmeye meyilli olan yüksek sol taraflı dolmuş basınçları ve pulmoner ödeme sonuçlanır. Geçmişte, bu durum sıklıkla hastaları ventilatörden ayırmayı zorlaştırıp bazen imkansız hale getiren bir kısır döngüye yol açtı ve bu da hastaları uzun süreli mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ile ilişkili risklere maruz bıraktı. Bu sorunun üstesinden gelmek için, uzun yıllar boyunca birkaç merkez ağır PH hastalarında kalp - akciğer transplantasyonunu kullanmıştır [66, 67]. Ancak günümüzde transplantasyon sonrası veno-arteriyel ECMO'nun postoperatif dönemde uzatılması primer greft fonksiyon bozukluğunu etkin bir şekilde önler [48, 68]. İki farklı yaklaşım tarif edilmiştir:

- 1) ekstübasyon ile birlikte ECMO'nun uzatılması ve 3-7 gün boyunca ECMO desteğinin devamı [48] veya
- 2) entübasyonlu hastalarda hemodinamik stabilizasyon ve sıvı dengesinin normalleşmesine kadar ECMO'nun kısa postoperatif uzaması takiben birkaç gün ventilasyon [49]. Her iki strateji için, 1 yıllık sağkalım oranları >90 bildirilmiştir [48, 49]. Şimdi uzmanlar arasında bilateral akciğer transplantasyonunun PAH'li hastaların çoğunda tercih edilen prosedür olduğu konusunda fikir birliği vardır. Not: etmek gerekirse; herhangi durumdaki bir sağ ventrikül, nakil sonrası birkaç hafta içinde, nakil öncesi dilatasyon ve disfonksiyon derecesine bakılmaksızın ve pre-operatif triküspid yetersizliğinin ciddiyetine bakılmaksızın neredeyse tamamen iyileşir [69-71].

PH/PAH'lı hastalarda akciğer transplantasyonu için öneriler

- Tekrarlanan risk değerlendirmesi, nakil değerlendirmesini başlatmak için uygun zamanı belirlemek adına çok önemlidir.
- Bir nakil merkezine sevk zamanını belirlemek için PAH'li hastalarda REVEAL risk skoru veya ESC / ERS risk tahmin stratejisi gibi oluşturulan ve onaylanmış risk tahmin araçları uygulanmalıdır.
- Potansiyel olarak uygun adaylar, erken bir zamanda, örneğin, ESC / ERS risk sınıflandırma stratejisine göre orta veya yüksek risk olduklarında veya REVEAL risk skoru >7 ile belirtilen, oral kombinasyon tedavisine yetersiz bir cevap verdiklerinde, akciğer transplantasyonu değerlendirmesine yönlendirilmelidir.
- s.c.'yi veya i.v. PCA'ları içeren optimal medikal tedaviye rağmen, ESC / ERS risk sınıflandırma stratejisine göre ve REVEAL ≥ 10 risk skoru ile yüksek ölüm riskine sahip olan hastalar, medikal tedavi ile beklenen mortalite bilateral akciğer transplantasyonundan sonra beklenen mortaliteyi aştığı için akciğer transplantasyonu için listeye alınmalıdırlar. Yerel koşullara bağlı olarak, orta risk altındaki hastaların listelenmesi bazı ülkelerde uygun olabilir.
- Listenin zamanlaması, yerel bekleme süresine bağlı olmalıdır.
- Bilateral akciğer transplantasyonu PH hastalarında tercih edilen yöntemdir.
- PAH'lı hastalarda bilateral akciğer transplantasyonuna engel olan herhangi bir derece sağ ventrikül disfonksiyonu yoktur.
- YBÜ yönetimi ve ECLS'deki gelişmelere rağmen, ideal alıcı bir ayakta tedavi poliklinik hastasıdır.
- Erken greft fonksiyon bozukluğunu önlemek için PH hastalarında akciğer transplantasyonu sonrası genişletilmiş ECMO desteğinin kullanılması düşünülmelidir.
- Dünya çapında PAH için yapılan akciğer transplantasyonu düşük sayısı ve yüksek riski göz önüne alındığında, bu işlem uzman merkezlerde yoğunlaştırılmalıdır.

Etik konular

Terapötik ilerlemeye rağmen, PAH kronik, tedavi edilemez ve sıklıkla ölümcül bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. ECLS kullanımı da dahil olmak üzere ileri YBÜ tedavisi, tedavi ya da transplantasyon olsun, net bir tedavi hedefi olduğunda garanti altına alınmaktadır. Bununla birlikte, eğer bu tedavi hedefleri gerçekçi bir şekilde gerçekleştirilemezse, ileri yoğun bakım boşuna olacaktır ve yaşamlarının sonuna gelmiş tüm hastalarda olduğu gibi bu tedavi, en iyi destekleyici bakım tedavisi ile değiştirilmelidir. Mümkün olduğunca hastanın tercihlerini göz önünde bulundurmak ve hayatın son dönem meselelerini proaktif olarak tartışmak önemlidir. Yine de hastalar perspektiflerini, stabil bir durumda olmadıklarında ancak yaklaşan ölüme karşı karşıya kaldıklarında değiştirebilirler.

Gelecek Perspektifi

Öngörülebilir gelecekte, PAH tedavi edilemez, kronik ve ilerleyici bir hastalık olarak kalmaya devam edecektir. Pulmoner vaskülopatinin geriye yönelik yeniden yapılanması devam etmekte olan araştırmaların ana hedefidir, ancak insan hastalıklarındaki başarı şu ana kadar sınırlı kalmıştır [72]. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalar hastalığın kendisini etkilemek için yeni ilaçlar geliştirmeyi hedeflemeli, aynı zamanda başarısız olan sağ ventrikülü desteklemek için yeni araçlar geliştirmeyi amaçlamalıdır. (Uyanık) ECMO'nun transplantasyona köprüleme olarak geliştirilmesi ilk adım oldu. Gelecek cihazlar, sol kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül destek cihazlarının kullanımı gibi ekstrakorporeal veya intrakorporeal destek sistemlerinin ayaktan hastalarda dahi daha fazla kullanılmasına izin verecektir. Bu tür cihazların akciğer transplantasyonu ihtiyacını ortadan kaldırıp kaldıramayacağını veya ne zaman kaldırabileceğini öngörmek imkansızdır. Şimdilik, akciğer transplantasyonu, refrakter PAH'lı hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Çıkar Çatışması: M.M. Hoepfer, Actelion, Bayer, GSK ve Merck'ten konuşma / danışmanlık için kişisel ücret almıştır.

R.L. Benza'nın çıkar çatışması yok. P. Corris, çalışmanın yürütülmesi sırasında Actelion ve Bayer'den bağış ve konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır ve MSD'den konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır. M. de Perrot, çalışmanın yürütülmesi sırasında Bayer, Merck ve Actelion'dan bağış ve konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır. E. Fadel'in çıkar çatışması yok. Ö. Keogh, çalışmanın yürütülmesi sırasında Bayer, Actelion, GSK ve Pfizer'den konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır. C. Kühn, çalışmanın yürütülmesi sırasında, Maquet ve Zoll'den konuşma yapmak için kişisel ücret almıştır. L. Savale, çalışmanın yürütülmesi sırasında Bayer ve Actelion'dan bağış ve konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır ve GSK ve MSD'den konuşma ve danışmanlık için kişisel ücret almıştır. W. Klepetko'nun çıkar çatışması yok.

Referanslar

- 1 Price LC, Wort SJ, Finney SJ, *et al.* Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010; 14: R169.
- 2 Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1114–1124.
- 3 Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, *et al.* Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 226–241.
- 4 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838–1842.
- 5 Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109: 109–113.
- 6 Dai DF, Swanson PE, Krieger EV, *et al.* Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. *Mod Pathol* 2014; 27: 1552–1558.
- 7 Myers RP, Cerini R, Sayegh R, *et al.* Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003; 37: 393–400.
- 8 Megalla S, Holtzman D, Aronow WS, *et al.* Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med Sci Monit* 2011; 17: Cr537–Cr541.
- 9 Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589–596.
- 10 Ranchoux B, Bigorgne A, Hautefort A, *et al.* Gut–lung connection in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 56: 402–405.
- 11 Krack A, Sharma R, Figulla HR, *et al.* The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2368–2374.
- 12 Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, *et al.* Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 1286–1293.
- 13 Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 514–520.
- 14 Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 716–721.
- 15 Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, *et al.* Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2300–2305.
- 16 Held M, Walthelm J, Baron S, *et al.* Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156–165.
- 17 Olsson KM, Frank A, Fuge J, *et al.* Acute hemodynamic effects of adaptive servoventilation in patients with pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2015; 16: 137.
- 18 Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132–135.
- 19 Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 204–211.
- 20 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.
- 21 Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, *et al.* Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2814–2819.
- 22 Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, *et al.* Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948–1954.
- 23 Sarkar J, Golden PJ, Kajiura LN, *et al.* Vasopressin decreases pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio in a porcine model of severe hemorrhagic shock. *Shock* 2015; 43: 475–482.
- 24 Scheurer MA, Bradley SM, Atz AM. Vasopressin to attenuate pulmonary hypertension and improve systemic blood pressure after correction of obstructed total anomalous pulmonary venous return. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 464–466.
- 25 Machuca TN, de Perrot M. Mechanical support for the failing right ventricle in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2015; 132: 526–536.
- 26 Rajagopal K, Hoepfer MM. State of the art: bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1385–1398.
- 27 Verbelen T, Claus P, Burkhoff D, *et al.* Low-flow support of the chronic pressure-overloaded right ventricle induces reversed remodeling. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 151–160.
- 28 Hoepfer MM, Tudorache I, Kuhn C, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation* 2014; 130: 864–865.

- 29 Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, *et al.* Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009; 9: 853–857.
- 30 de Perrot M, Granton JT, McRae K, *et al.* Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 997–1002.
- 31 Rosenzweig EB, Chicotka S, Bacchetta M. Right ventricular assist device use in ventricular failure due to pulmonary arterial hypertension: lessons learned. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1272–1274.
- 32 Knight DS, Steeden JA, Moledina S, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction in pulmonary hypertension predicts functional capacity and clinical worsening: a tissue phase mapping study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 116.
- 33 Avriel A, Klement AH, Johnson SR, *et al.* Impact of left ventricular diastolic dysfunction on lung transplantation outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Transplant* 2017; 17: 2705–2711.
- 34 Punnoose L, Burkhoff D, Rich S, *et al.* Right ventricular assist device in end-stage pulmonary arterial hypertension: insights from a computational model of the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 234–243.
- 35 Schmitto JD, Burkhoff D, Avsar M, *et al.* Two axial-flow synergy micro-pumps as a biventricular assist device in an ovine animal model. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1223–1229.
- 36 Hayanga AJ, Aboagye J, Esper S, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in the United States: an evolving strategy in the management of rapidly advancing pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 291–296.
- 37 Weill D, Benden C, Corris PA, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1–15.
- 38 Olsson KM, Simon A, Strueber M, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2173–2178.
- 39 Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763–768.
- 40 Lang G, Kim D, Aigner C, *et al.* Awake extracorporeal membrane oxygenation bridging for pulmonary retransplantation provides comparable results to elective retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1264–1272.
- 41 Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60: 129–133.
- 42 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, *et al.* Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–564.
- 43 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- 44 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 45 Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; in press [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257].
- 46 Hoepfer 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.
- 47 Benza RL, Gombert-Maitland M, Miller DP, *et al.* The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362.
- 48 Tudorache I, Sommer W, Kuhn C, *et al.* Lung transplantation for severe pulmonary hypertension – awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation* 2015; 99: 451–458.
- 49 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.
- 50 Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, *et al.* Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: an evidence-informed clinical approach. *World J Transplant* 2016; 6: 517–531.
- 51 Schaffer JM, Singh SK, Joyce DL, *et al.* Transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension: improvement in the lung allocation score era. *Circulation* 2013; 127: 2503–2513.
- 52 Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 433–439.
- 53 Chen H, Shiboski SC, Golden JA, *et al.* Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 468–474.
- 54 Benza RL, Miller DP, Frost A, *et al.* Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL Registry. *Transplantation* 2010; 90: 298–305.
- 55 Organ Procurement and Transplantation Network. Changes to the lung allocation system. 2015. <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/changes-to-the-lung-allocation-system/> Date last accessed: November 21, 2018.
- 56 Gottlieb J, Smits J, Schramm R, *et al.* Lung transplantation in Germany since the introduction of the lung allocation score. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 179–185.
- 57 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.
- 58 Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, *et al.* Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 858–863.
- 59 Ius F, Kuehn C, Tudorache I, *et al.* Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1510–1516.
- 60 Biscotti M, Yang J, Sonett J, *et al.* Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2410–2416.

- 61 Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, *et al.* Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1936–1943.
- 62 Machuca TN, Collaud S, Mercier O, *et al.* Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1152–1157.
- 63 Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, *et al.* Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2193–2206.
- 64 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29: 1104–1118.
- 65 Birsan T, Kranz A, Mares P, *et al.* Transient left ventricular failure following bilateral lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:304–309.
- 66 Franke U, Wiebe K, Harringer W, *et al.* Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447–452.
- 67 Fadel E, Mercier O, Mussot S, *et al.* Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 277–284.
- 68 Kortchinsky T, Mussot S, Rezaiguia S, *et al.* Extracorporeal life support in lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension in adults. *Clin Transplant* 2016; 30: 1152–1158.
- 69 Gorter TM, Verschuuren EAM, van Veldhuisen DJ, *et al.* Right ventricular recovery after bilateral lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 890–897.
- 70 Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, *et al.* Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 776–781.
- 71 Sarashina T, Nakamura K, Akagi S, *et al.* Reverse right ventricular remodeling after lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension under combination therapy of targeted medical drugs. *Circ J* 2017; 81: 383–390.
- 72 Pullamsetti SS, Schermuly R, Ghofrani A, *et al.* Novel and emerging therapies for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 394–400.
- 73 Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 862–867.
- 74 Lang G, Taghavi S, Aigner C, *et al.* Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation* 2012; 93: 729–736.
- 75 Shafii AE, Mason DP, Brown CR, *et al.* Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2012; 58: 526–529.
- 76 Crotti S, Iotti GA, Lissoni A, *et al.* Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes. *Chest* 2013; 144: 1018–1025.
- 77 Hoetzenecker K, Donahoe L, Yeung JC, *et al.* Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation – experience of a high-volume transplant center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1316–1328.
- 78 Dellgren G, Riise GC, Sward K, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 95–100.
- 79 Glorion M, Mercier O, Mitilian D, *et al.* Central versus peripheral cannulation of extracorporeal membrane oxygenation support during double lung transplant for pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 341–347.
- 80 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; in press [<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.081>].

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda klinik çalışma tasarımı ve yeni tedaviler

Olivier Sitbon, Mardi Gombert-Maitland,, John Granton,, Michael I. Lewis,,
Stephen C. Mathai,, Maurizio Rainisio,, Norman L. Stockbridge,,
Martin R. Wilkins, Roham T. Zamanian ve Lewis J. Rubin.

Özet

Bundan 20 yıl öncesine kadar pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi, olgu raporlarına ve küçük ölçekli serilere dayalıydı ve büyük oranda etkisizdi. PAH'ın patogenezi ve patofizyolojisinin son 20 yıldır daha iyi anlaşılması, hastalığın klinik ve demografik özelliklerini tanımlayan epidemiyoloji çalışmalarıyla biraraya geldiğinde uluslararası uzmanlar, ilaç sanayi ve ruhsatlandırma kurumları arasında yapılan işbirliğiyle tedavinin gelişimi konusuna yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır. Bu çabalar varsayıma dayalı patojenik yolları hedef alan yeni tedavilerle sağlam, yüksek nitelikte klinik çalışmalar yapılmasının önünü açmış olup, gerek yaşam kalitesi gerekse yaşam süresi üzerine faydalı 10'un üzerinde yeni tedavinin onaylanmasıyla sonuçlanmıştır. Ancak PAH yine de tam olarak anlaşılammıştır ve henüz tamamen iyileşme söz konusu değildir. Buna bağlı olarak harcanan çabalar hedef alınabilecek yeni patojenik yolların saptanmasına ve bu yeni olası tedavilerin etkinliği ve tedavi şemasındaki rollerini daha iyi tanımlayacak daha titiz klinik çalışma tasarımları uygulanmasına odaklanmıştır. Uzman klinisyenler, klinik çalışma uzmanları ve ruhsatlandırma uzmanlarından oluşan bir Çalışma Grubu'nun hazırladığı bu makale yenilikleri özetlemekte ve bu zorlu hastalığa yönelik yeni tedavilerin etkililiği ve güvenliliğinin saptanması ve değerlendirilmesiyle ilgili fırsatlar ve güçlükler konusunda fikir vermektedir.

Eur Respir J 2018; in press [https://doi.org/10.1183/13993003.01908-2018].

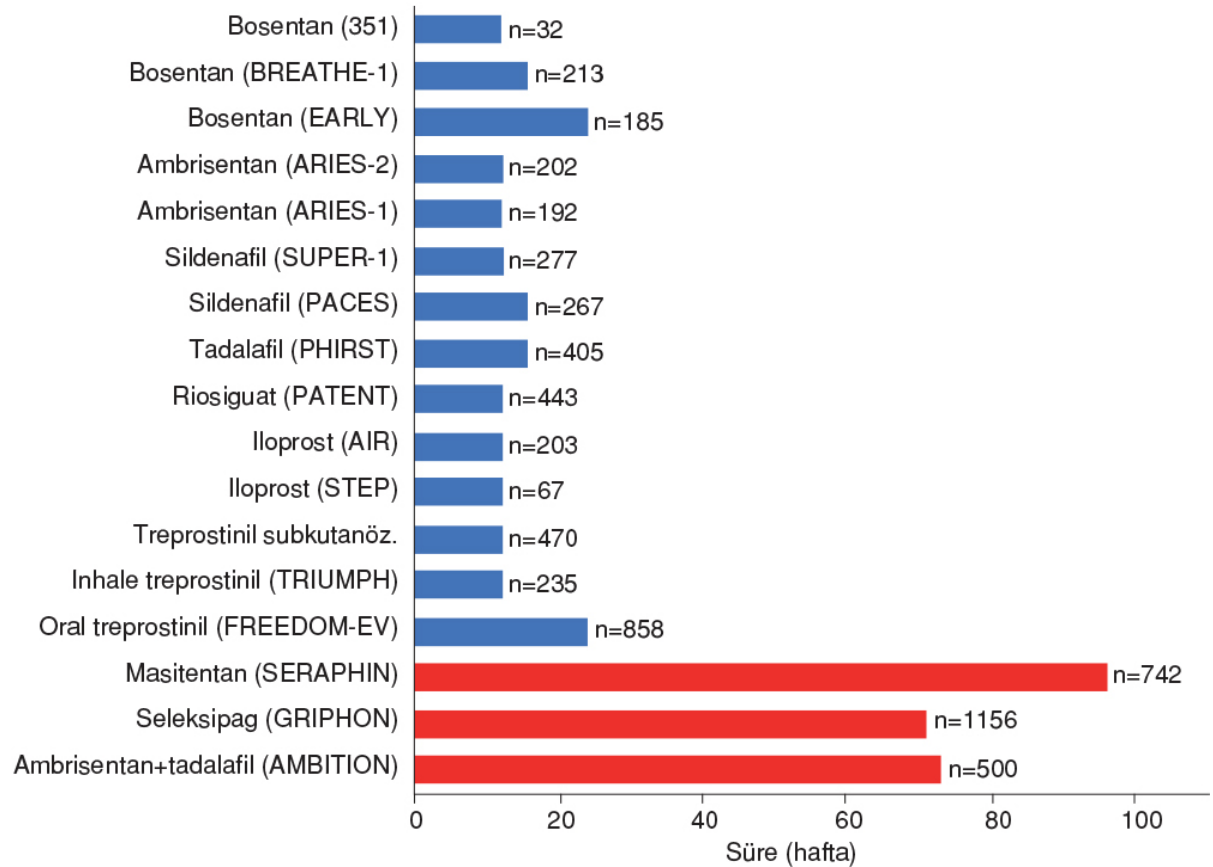
Pulmoner arteriyel hipertansiyonda güncel klinik çalışma tasarımı ve tedavilerin durumu

Son 20 yılda pulmoner hipertansiyonun (PH) patobiyolojisi konusunda bildiklerimizde sağlanan gelişmelerle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde 10'un üzerinde, kronik tromboembolik PH (KTEPH) tedavisinde ise bir ilaç geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Yeni tanı konan PAH ve KTEPH'de yapılan ilk klinik çalışmalar tek-ilaçlı, plasebo-kontrollü, kısa süreli ve egzersiz kapasitesi ölçütlerindeki değişimlere odaklanmış çalışmalardı ve nispeten az sayıda hasta popülasyonu içeriyorlardı. Buna karşın, son 5 yılda yeni PAH tedavilerinin test edildiği klinik çalışma tasarımları daha büyük ölçekli, plasebo-kontrollü, geçmiş tedavi üzerine eklenen (ardışık) ve eş zamanlı kombinasyon tedavisi çalışmalarına evrilmiştir. Buna ek olarak, ardışık kombinasyon tedavisinin klinik açıdan kötüleşme üzerindeki etkisini inceleyen olaya-dayalı çalışmalar araştırmacıları klinik açıdan daha bağlamsal yeni etkililik sonlanım noktaları ve çalışma tasarımları arayışına itmiştir. Bu makalede klinik çalışma sonlanım noktalarının gelişimi incelenerek yeni tedavi hedefleri ele alınmakta, klinik çalışma tasarımları değerlendirilmekte ve klinik araştırmaya yönelik hedefler sunulmaktadır.

PH klinik çalışmalarındaki sonlanım noktalarının gelişimi 6-dakika yürüme testi

Submaksimal bir egzersiz testi olan 6 dakika yürüme testi (6DYT) 1990 yılında epoprostenolün ruhsatlandırılmasına yönelik ilk randomize kontrollü çalışmadan

(RKÇ) [1] başlayarak PH tedavileriyle ilgili klinik çalışmalarda en sık kullanılan birincil sonlanım noktası olmuştur. Bu ilk çalışmadan bu yana yeni PAH ve KTEPH tedavilerine yönelik ruhsatlandırma çalışmalarının çoğunda 6DYT’de sağlanan yürüme mesafesindeki kısa süreli değişim (Δ 6DYT) birincil sonuç olarak kullanılmıştır (Şekil 1) [2-13]. Bu çalışmalarda Δ 6DYT’de PH’de kullanım için ruhsatlandırma onayıyla sonuçlanan istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır, ancak bu değişikliklerin klinik bağlamı daha az tanımlanmış olarak kalmaya devam etmiştir. Δ 6DYT ile hastane yatışı, akciğer transplantasyonu ve kurtarma tedavisine başlama gereği veya ölüm gibi kısa- ve uzun-süreli sonlanım arasındaki ilişkiyi inceleyen birden fazla çalışma, tutarlı bir şekilde anlamlı ilişki gösterememiştir [14-18]. Sonraki çalışmalarda 6DYT’de sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve klinik kötüleşme öngörüsü gibi hasta açısından önemli sonlanımlara ait klinik açıdan anlamlı değişiklikler tanımlanmıştır [17, 19-21]. Buna karşın, Δ 6DYT’nin klinik çalışmalarda birincil sonlanım ölçütü olarak faydası özellikle ardışık, ek tedavi içeren daha çağdaş çalışmalarla sınırlıdır. Diğer klinik sonlanımlarla yakalanan anlamlılığa rağmen bu değişim, tanımlanan klinik açıdan anlamlı eşikten daha azdır [7-10, 22, 23].



Şekil 1. Halihazırda onaylanmış bulunan pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavilerine yönelik temel ruhsatlandırma çalışmalarının (randomize kontrollü çalışmalar [RKÇ]) süresi. Mavi çubuklar: birincil sonlanım ölçütü olarak 6-dakika yürüme mesafesindeki değişimi kullanan RKÇ’ler; kırmızı çubuklar: bileşik birincil sonlanım ölçütü ölüm ve hastalık oranı olan RKÇ’ler.

Hastanın bildirdiği sonuçlar (HBS’ler)

Ruhsatlandırma kurumları hastanın nasıl “hissettiği, işlev gösterdiği veya yaşadığını” ölçen klinik açıdan anlamlı sonlanım noktaları olan alternatif sonlanım ölçütleri

arayışındadır. PH'de artık hastanın bildirdiği sonuçlar (HBS) da bulunmaktadır, ancak bunlar tedavi etkisine daha az yanıt vermiştir [24-26]. Hastalığa özgü ölçütlerin çeşitli dillerde geçerliliğinin sınanması ve ileride yapılacak olan klinik çalışmalarda tüm gelişme aşamalarının dahil edilmesi gereklidir. PAH/KTEPH'e özgü ilk anket olan CAMPHOR (Cambridge Pulmoner Hipertansiyon Sonucu İncelemesi) oldukça uzun bir ankettir ve zamana bağlı olarak diğer klinik ölçütlerin izini sürmez [27]. Birleşik Krallık Pulmoner Hipertansiyon Derneği'nin önerdiği 10-soruluk anket (emPHasis-10) daha verimli bir ankettir, ancak üzerinde daha fazla çalışılması gereklidir [28], yakın zamanda yayınlanan SYMPACT çalışması ise daha yeterli ve kapsayıcı gözükmetedir, ancak aynı zamanda ek geçerlilik çalışması gerektirmektedir [29].

Diğer temsili sonlanım noktaları

PH güçlü temsili sonlanım noktaları olmayan bir hastalıktır [30]. Tanım itibarıyla, temsili sonlanım noktası 1) tedaviden klinik sonlanıma kadar olan nedensel yolağın bir parçası olmalıdır, 2) başlangıç değeri klinik sonlanımla ilişkili olmalıdır, 3) değerindeki bir değişim hem yön (örneğin pozitif korelasyon) hem de büyüklük olarak sonlanımda bir değişimi yansıtmalıdır ve 4) klinik faydası konusunda yapılan tahminler tedavinin yapısından bağımsız olmalıdır (örn., temsili sonlanım noktasındaki değişimin sonlanımla olan ilişkisi değişime neden olan girişimden bağımsız olarak aynı olmalıdır) [31]. 1985 ile 2013 yılları arasında yapılan PAH tedavi klinik çalışmalarında kullanılan temsili sonlanım noktalarıyla ilgili yakın tarihli sistematik bir incelemede birincil veya ikincil sonlanım noktaları olarak hemodinamikler gibi invaziv ölçütlerin dahil edilmesi zaman içerisinde azalma gösterirken, fonksiyonel kapasite, fonksiyonel durum ve HBS ölçütlerinin anlamlı oranda arttığı saptanmıştır [32].

Bileşik sonuç sonlanım noktalarına geçiş

6DYT'nin klinik çalışmalarda birincil sonlanım ölçütü olarak kullanılmasıyla ilgili kısıtlılıklardan bazılarını ele almak ve yeni sonlanım noktaları araştırmak amacıyla 2000'li yılların ortalarında yapılan kayıt çalışmalarında klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi (KKGS) yansıtan bileşik sonlanım noktaları kullanılmıştır [6,7]. Bu çalışmalarda klinik kötüleşme riskinde gözlenen azalmalar, masitentan ile yapılan büyük ölçekli bir ruhsatlandırma çalışmasında, birincil sonlanım noktası olarak ölüm ve hastalık oranından oluşan bu bileşik sonlanım noktasını kullanma kararı almaya teşvik etmiştir [22]. Tedavi grupları arasında klinik kötüleşme riskinde gözlenen anlamlı azalma Δ 6DYT'ye yansımamıştır. Bu durum klinik olay riski üzerinde fonksiyonel kapasite artışından farklı bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Benzer ilişkiler seleksipag ile yapılan RKÇ'de tedavi grubu, KKGS ve Δ 6DYT arasında gözlenmiştir [23]. Ambrisentan ve tadalafilin başlangıç kombinasyonunu tek başına her iki ilaçla karşılaştıran ve tedavi almamış kohortta yanıtın ölçüt olarak alındığı bir RKÇ'den elde edilen verilerle birleştirildiğinde, KKGS artık PAH tedavisi ruhsatlandırma çalışmalarında onaylı bir sonlanım noktası haline gelmiştir (ClinicalTrials.gov çalışma numaraları NCT01908699, NCT02932410 ve NCT01824290) (Tablo 1).

Sonlanım sonuç noktalarındaki kısıtlılıklar

Gelecekteki klinik çalışmaların daha verimli olması gereklidir. KKGS birincil sonlanım noktası olarak yaygın bir şekilde kabul görmüş olsa da, çözüm değildir. Öncelikle, yapılan çalışmalarda KKGS'nin standart bir tanımı yoktur, bu da çalışmalar arasında tedavi etkilerinin karşılaştırılabilmesini kısıtlamaktadır (Tablo 1). İkinci olarak, birleşik sonlanım noktasının her bir bileşeni klinik önem ve oluşum sıklığı açısından

değerlendirilmelidir; PH'de şu anda kullanılan KKGS bileşenleri bu özellikleri taşımamaktadır (örn. ölüme sık rastlanmamaktadır, klinik kötüleşme ise sık görülmektedir) [33]. Üçüncüsü, klinik kötüleşme ile onu takip eden sağkalım arasındaki ilişki iyi tanımlanmamıştır ve her zaman PH konusunda uzmanlığa sahip bir olay kurulu tarafından karara bağlanmamaktadır (Tablo 1) [34]. SERAPHIN [22] ve GRIPHON [23] KKGS çalışmalarından elde edilen verileri kullanarak yapılan yeni bir analizde 3, 6 ve 12. aylarda semptomlarda progresyon ve hastaneye yatış ile ölüm arasında güçlü bir bağlantı olduğu saptanmıştır [35]. KKGS'nin mortalite için tam anlamıyla geçerliliği sınanmış temsilci olarak kabul edilmesi için, KKGS ile sağkalım gibi ardışık olaylar arasındaki ilişkiyi inceleyen titiz çalışmalara gerek duyulmaktadır.

PAH'da yeni ilaç hedefleri

Şu anda ruhsat almış durumdaki ilaçlar PAH'da vazoaktif faktörlerin dengesizliğini düzeltmeye yöneliktir. Yeni ilaçların damarların yeniden şekillenmesini yönlendiren diğer patolojik mekanizmaları hedef alması gerektiği yaygın olarak kabul görmüştür. Olası tedavi ilgi alanına giren yeni ilaç hedefi sıkıntısı yoktur; şu anki güçlük, klinik çalışmalarda başarı olasılığı, yan etkiler, yaşam kalitesi ve maliyet etkililiğe uygun adaylara öncelik vermektir.

Genetik olarak belirlenen hedefler

Genetik, yeni ilaç hedeflerinin güvenli olarak belirlenmesi ve önceliklendirilmesinde imkan veren güçlü bir mekanizmadır. PAH'a en sık eğilim yaratan gen olan BMPR2'deki (kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonlar dikkatleri dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β)/BMP sinyal yolağı üzerine çevirmiştir [36]. Bugüne kadar klinik çalışmalarda BMPR2 sinyal iletimlerini hedef alan tek tedavi şu anda faz 2 çalışmaları yapılmakta olan FK506'dır (takrolimus) [37] (ClinicalTrials.gov numarası NCT01647945). FK506 farmakolojik hedefi FKBP12'ye (12-kDa FK506-bağlanma proteini) bağlanır ve BMPR2'nin tercih ettikleri (ALK1 ve ALK3) dahil BMPR tip 1 reseptörlerinin üçünü de (ALK1, ALK2 ve ALK3) ortadan kaldırır. Dış uyarıcı ve BMPR2'nin yokluğunda bile BMPR2-aracılı sinyal iletimini harekete geçirebilir.

Tablo 1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) klinik çalışmalarında birincil sonlanım ölçütü olarak kullanıldığında klinik açıdan kötüleşmeye kadar geçen süre (TTCW) tanımları

Plaseboya karşı masitentan [SERAPHIN] [22]	Plaseboya karşı Seleksipag [GRIPHON] [23]	Ambrisentan+tadalafile karşı tek başına herhangi biri [AMBITION] [102]
Kötüleşen PH: 6DYM'de başlangıca göre \geq %15 azalma + Semptomlarda kötüleşme (WHO FK veya sağ kalp yetmezliği belirtileri) + Ek PAH tedavisi gereksinimi	Hastalıkta ilerleme: 6DYM'de başlangıca göre \geq %15 azalma + WHO FK'de kötüleşme veya ek PAH tedavisi gereksinimi	Hastalıkta ilerleme: 6DYM'de başlangıca göre \geq %15 azalma + WHO FK III veya IV
	Kötüleşen PAH nedeniyle hastane yatışı	Kötüleşen PAH nedeniyle hastane yatışı
<i>i.v./s.c.</i> prostanoid tedavisine başlama	<i>i.v./s.c.</i> prostanoid veya USOT tedavisine başlama	<i>i.v./s.c.</i> prostanoid tedavisine başlama
Akciğer transplantasyonu veya atriyal septostomi	Akciğer transplantasyonu veya atriyal septostomi	Akciğer transplantasyonu veya atriyal septostomi
		Yetersiz uzun süreli klinik yanıt: ardışık iki ziyarette başlangıç 6DYM'de azalma

		+ En az 6 ay aryla ayrılan iki ziyarette WHO FK III
Tüm nedenlerden ölüm	Tüm nedenlerden ölüm	Tüm nedenlerden ölüm
PH: pulmoner hipertansiyon; 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: fonksiyonel sınıf; USOT: uzun süreli oksijen tedavisi.		

Gen tedavisi özelinde arzulan, hasarlı BMPR2 sinyal iletimini düzeltmek için önerilen stratejiler arasında klorokuin (BMPR2'nin lizozomal yıkılımını önler), ataluren (anlamsız mutasyonu tespit amacı taşır) ve BMP9 seviyelerinin artırılması gibi farmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır [38]. BMP sinyal iletimini artırmanın bir alternatifi de TGF- β süper aile ligandlarına rekabetçi bir şekilde bağlanan ve onları etkisiz hale getiren yeni aktivin-reseptör füzyon proteini (sotatersept) kullanarak TGF- β 'nın aktivitesini engellemektir [39]. PAH'ın genetik yapısını daha iyi anladıkça iyon kanalları (KCNK3 (potasyum kanalı alt ailesi K, üye 3)), akuaporin ve SOX17 (SRY-kutu 17) gibi olası hedefler ortaya çıkacaktır [36, 40]. Bunların ya da bunların sinyal iletim yollarının terapötik fayda sağlayacak şekilde nasıl kullanılabileceğini anlamak için daha fazla klinik-öncesi çalışma yapılması gerekecektir.

Epigenetik modifikasyon

PAH'ın epigenetik yapısı hakkında fazla şey bilinmemektedir, ancak klinik-öncesi hücre ve hayvan modellerinde histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda kardiyotoksiste bir endişe teşkil etse de faydalı etkiler bildirilmiştir [41]. HDAC inhibisyonunun PAH'daki terapötik potansiyelinin anlaşılması, vasküler patolojide rol oynayan HDAC alt tipleri hakkında daha net bilgiler edinilmesi ile mümkün olacaktır. Aynı şekilde, mikroRNA'ların PAH'daki rolünün daha iyi anlaşılması, pulmoner vasküler hastalık üzerinde etkili olabilmesi için farmakolojik olarak en iyi nasıl kullanılabileceği bilgisine erişmemizle mümkün olacaktır [42].

DNA hasarı

Poli (ADP-riboz) polimerazın (PARP) baskılanması çeşitli hayvanlarda PAH'ı tersine çevirmektedir [43]. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf II-III'de yer alan ve stabil vazoaktif tedavi alan PAH hastalarında açık-etiketli bir erken faz 1 çalışmasında (ClinicalTrials.gov numarası NCT03251872), BRCA (meme kanseri geni) ile ilişkili meme kanseri tedavisine yönelik olarak onaylanan ve oral yoldan alınan bir PARP1 inhibitörü olan olaparib sınınanmaktadır.

Büyüme faktörleri

Tirozin kinaz reseptör baskılayıcısı olan imatinib, PAH'da büyük ölçekli bir çalışmada vasküler yeniden şekillenmeyi doğrudan hedef alan ilk önemli bileşikti. İmatinib trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) reseptörü- α ve - β 'yi engeller [44]. PDGF vasküler hücrelerde bulunan büyümeyle ilişkili bir faktördür ve PAH hastalarından alınan akciğer dokuları PDGF reseptörü üretiminde artış olduğunu göstermektedir. Faz 3 PAH çalışmasında ortalama plasebo-düzeltilmiş 6DYM'de 32 m artış ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) KKG'sde iyileşme olmaksızın azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak hem imatinib hem de K vitamini antagonisti alan sekiz hastada subdural hematoma oluşmuştur [45]. Buna karşılık, bazı hastalar stabil hale geldiğinden, hatta anektodal olarak imatinib tedavisi alırken iyileşme gösterdiğinden tirozin kinaz inhibitörlerine, özellikle imatinibe gösterilen ilgi devam etmektedir. Tedaviye yanıt veren hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin belirlenmesi, bu programın başarısının anahtarıdır.

Diğer tirozin kinaz inhibitörleriyle klinik deneyim dikkat gerektirmektedir. Aslında dasatinib maruziyeti PAH gelişmesiyle ilişkilendirilmektedir [46, 47]. On iki PAH hastasıyla yapılan 16-haftalık, tek-merkezli, açık-etiketli bir çalışmada multikinaz/anjiyogenez inhibitörü sorafenib pulmoner hemodinamikleri kötüleştirilmiş ve el ve ayaklarda orta şiddette cilt reaksiyonu ve alopesi gibi advers olaylara neden olmuştur [48].

Metabolizma

İnsülin direnci PAH'ta hastalık ve ölüm oranlarına katkıda bulunur [49]. Bu durum rosiglitazon, metformin ve glukagon-benzeri peptid 1 agonistleri gibi ilaçların kullanımına ilgi yaratmıştır (Tablo 2) [50, 51]. Metformin ile yapılan, sağ ventrikül ve pulmoner hemodinami üzerindeki etkiyi araştıran küçük ölçekli bir çalışma devam etmektedir. Normal miyokardiyum enerji kaynağı olarak yağ asidi oksidasyonu kullanırken, kötü uyum sağlamış miyokardiyum çok daha az etkili olan glikoza bel bağlar [52]. Ayrıca glutaminoliz uyarılır. Yağ asidi oksidasyonunun engellenmesi glikoz oksidasyonunu artırır ki bu da angina için onay almış bulunan trimetazidinin (3-ketoaçil koenzim A tiolaz inhibitörü) PAH'da faydalı olması olasılığına yol açar [53]. Başka bir antianginal ilaç olan ranolazin de bir seçenektir [54].

PAH'da çoğalan hücreler ATP üretimi için metabolizmalarını oksidatif fosforilasyondan glikolize çevirir. Piruvat dehidrogenaz kinazı engelleyen dikloroasetat (DCA) PAH için potansiyel bir tedavidir [55]. SIRT (sirtuin 33) ya da UCP2'nin (ayırıcı protein 2) fonksiyonunu azaltan gen varyantları DCA'ya verilen klinik yanıtı bozar. DCA ile yapılan küçük ölçekli bir çalışmada genetik açıdan duyarlı hastalarda hemodinamik iyileşme gösterilmiştir [56].

İnflamasyon ve bağışıklık modülasyonu

PAH'da akciğer histolojik çalışmaları, dolaşımda otoantikörlerin bulunması ve yüksek plazma sitokin seviyelerinin varlığı hep birlikte patolojide inflamasyonun rolüne işaret etmektedir [57]. Bunun doğrudan araştırılması şu anda bağ dokusu hastalığıyla ilişkili PAH'da anti-CD20 monoklonal antikör rituksimab uygulanan klinik bir çalışmayla (ClinicalTrials.gov numarası NCT01086540) ve PAH'da bir interleukin-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab uygulanan bir çalışmayla (ClinicalTrials.gov numarası NCT02676947) birlikte ilerlemektedir (Tablo 3). Endojen olarak üretilen bir elastaz inhibitörü olan elafin'de de artık klinik araştırma aşamasına gelinmiştir [58]. Elafin programlı hücre ölümünü uyarır (pro-apoptotik) ve akciğer organ kültüründeki yeni intimal lezyonları azaltır [59].

Östrojen sinyal iletimi

Aromataz, androjenleri östrojene çevirir, PAH'lı akciğerlerde pulmoner damar yapısında varlığı açıkça bellidir. Bir aromataz inhibitörü olan anastrozol ile yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, 6DYT'de artış olduğu bildirilmiş olup [60], başka bir çalışmaya daha başlanmaktadır (Tablo 4).

Oksidatif ve hipoksik stres

Oksidatif stres PAH'da hedef alınmış olan başka bir mekanizmadır. Hayvan çalışmalarının aksine [61], apoptoz sinyal-düzenleyici kinaz 1 (ASK1) inhibitörü ile yapılan bir faz 2 çalışmasında genel anlamda iyileşme gösterilememiştir [62]. Faz 2 çalışmada elde edilen bazı etkililik sinyalleri üzerine başlatılan ve sklerodermalı hastalarda bardoksolon metil ile yapılan bir faz 3 çalışması tamamlanmış bulunmaktadır (ClinicalTrials.gov numarası NCT02036970). Bu ilaç antioksidan

proteinlerini düzenleyen ve inflamasyon uyarıcı faktör NF- κ B'nin aktivasyonunu baskılayan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2'yi (Nrf2) uyarmaktadır.

Hipoksiyle uyarılabilir faktörün (HIF), özellikle de HIF1 α ve HIF2 α 'nın PAH'lı akciğerlerde artmış üretimi, hayvanlarda genetik manipülasyon [63] ve insanlarda doğal yoldan oluşan mutasyonlar (örn., Çuvaş polisitemi [64]) hipoksik stresin PAH'daki olası önemini vurgulamaktadır. Çeşitli gruplar demir eksikliğinin anemiden bağımsız olarak PAH'da yaygın olduğunu ve bunun PAH'da sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [65]. PAH'da i.v. demir replasmanı ile ilgili yapılan açık-etiketli çalışmalar egzersiz kapasitesinde artış olduğunu gösterdi [66] ve çift-kör bir çalışmanın tamamlanmak üzeredir.

Tablo 2 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) metabolik fonksiyon bozukluğunu hedef alan ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar

Test edilen ilaç	Clinicaltrials.gov çalışma numarası	Çalışma Tasarımı	Çalışma süresi	Temel dahil edilme kriteri	Birincil sonuç ölçütü	İkincil sonuç ölçütü
Yağ asidi oksidasyonu: ranolazin ve trimetazidin						
Ranolazin	NCT02829034	Plaseboya karşı çok merkezli RKÇ	26 hafta	Stabil spesifik tedavi alan ancak RV fonksiyon bozukluğu bulunan PH (RVEF <45%)	RVEF'de yüzde değişimi (MRG ile değerlendirildi)	
Ranolazin	NCT01839110	Plaseboya karşı çok merkezli RKÇ	26 hafta	Stabil spesifik tedavi alan ancak RV fonksiyon bozukluğu bulunan PH (RVEF <45%)	Çalışma sonunda risk profili yüksek olan olguların sayısı ve yüzdesi	RV fonksiyon bozukluğu bulunan veya bulunmayan olguların metabolik profillemeye, mikroRNA ve iPSC'lerinin başlangıç karşılaştırması
Ranolazin	NCT02133352	Tek merkezli açık etiketli faz 4	26 hafta	LV diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunan PH	oPAB, PAOB ve PVD'de (SKK) yüzde değişimi	Diğer hemodinamik değişkenler, 6DYM, MRG, ekokardiyografi ve NT-proBNP
Ranolazin	NCT01757808	Faz 1	12 hafta	Bir veya daha çok spesifik ana tedavi alan PAH (i.v./ s.c. prostasiklinler dahil)	PVD'de (SKK) değişim	KPET, RV ekokardiyografisi parametrelerinde ve 6DYM'de değişim
Trimetazidin	NCT03273387	Tek merkezli faz 2 ve 3	12 hafta	PAH	RV işlevinde (MRG) değişim	Kardiyak fibröz düzeyinde (MRG), NYHA FK ve LDH düzeyinde değişim
Glikoliz: diklorasetat						
Diklorasetat	NCT01083524	İki merkezli açık etiketli faz 1	16 hafta	Bir veya daha çok geçmiş oral tedavi PAH	Güvenlilik tolerabilite	PVD, 6DYM, RV büyüklüğü ve işlevinde (MRG), NT-proBNP ve akciğer/RV metabolizmada (FDG-PET) değişim
Nrf2 yolağı/NF- κ B yolağı modülasyonu: bardoksolon metil						
Bardoksolon metil	NCT02036970 (LARIAT)	Çok merkezli faz 2 plasebo karşılaştırmalı RKÇ	16 hafta	PAH, PH-ILD, grup 3 veya 5 PH alt grubu hastaları	6DYM'de değişim	Önerilen doz aralığını saptayın
Bardoksolon metil	NCT02657356 (CATALYST)	Çok merkezli evre 3 plasebo karşılaştırmalı RKÇ	24 hafta	PAH-BDH	6DYM'de değişim	
Bardoksolon metil	NCT03068130 (RANGER)	Çok merkezli faz 3 açık etiketli uzatma	5 yıla kadar	Daha önce bardoksolon ile RKÇ'lere katılan PH hastaları	Uzun süreli güvenlilik	
Metabolik sendrom: AMPK sinyal iletimi ve metformin						

PAH'ta hormonal, metabolik ve sinyal iletim etkileşimleri	NCT01884051	Gözleme dayalı	5 yıl	PAH ve sağlıklı olgular	Güvenlilik ve mekanizma biyobelirteçleri	
Metformin	NCT03349775	Erken faz 1	12 hafta	PH ve şişmanlık	Dinlenme halinde ve egzersiz yaparken pulmoner vasküler hemodinamikler	PA endotelial hücre fenotipleri üzerindeki etki
RKÇ: randomize kontrollü çalışma; PH: pulmoner hipertansiyon; RV: sağ ventrikül; RVEF: sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; iPSC: uyarılmış pluripotent kök hücre; LV: sol ventrikül; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; PAOB: pulmoner arter oklüzyon basıncı; PVR: pulmoner vasküler direnç; RHC: sağ kalp kateterizasyonu; 6DYM: 6 dk yürüme mesafesi; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptit; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; NYHA: New York Kalp Birliği; FK: fonksiyonel sınıf; LDH: laktat dehidrojenaz; FDG: ¹⁸ F-2-floro-2-deoksi-D-dikoz; PET: pozitron emisyon tomografisi; Nrf2: nükleer faktör eritrit 2-'ye bağlı faktör 2; ILD interstisyel akciğer hastalığı; AMPK: AMP'nin harekete geçirdiği protein kinaz; PA: pulmoner arter						

Tablo 3 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) inflamasyonu hedef alan ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar

Test edilen ilaç	Clinicaltrials.gov numarası	Çalışma Tasarımı	Çalışma süresi	Temel dahil edilme kriteri	Birincil sonuç ölçütü	İkincil sonuç ölçütü
Sitokin yolağı modülasyonu: anakinra ve tosilizumab						
Anakinra	NCT01479010	Tek merkezli açık etiketli pilot çalışma: faz 1 ve 2	4 hafta	Optimum PAH tedavisine rağmen FKIII'de PAH (PAH-CTD, ILD, POPH dışında)	Pik V'_{O_2} ve V'_E/V'_{CO_2} eğiminde (KPET) değişim	Biyobelirteçlerde değişim; biyobelirteçlerdeki değişimlerle KPET ölçümleri arasında korelasyon
Anakinra	NCT03057028	Tek merkezli açık etiketli pilot çalışma: faz 1	14 gün	Optimum PAH tedavisine rağmen FKII veya III'de PAH (PAH-BDH dışında)	Pik V'_{O_2} ve ventilasyon yeterliliğinde değişim (KPET)	hs-CRP, NT-proBNP, IL-6 ve kalp yetmezliği semptomlarında (MLHFQ) değişim; biyobelirteçlerle egzersiz kapasitesi ölçütleri arasında korelasyon
Tosilizumab	NCT02676947	Açık etiketli: faz 2 (TRANSFORM-UK)	24 hafta	PAH (SLE, RA ve KBDH nedeniyle PAH-BDH dışında)	Güvenlilik (advers olayların insidans ve şiddeti); PVD'de (SKK) değişim	PVD, 6DYM, WHO FK ve BNP/NT-proBNP'de değişim
İnflamasyon: ubenimeks						
Ubenimeks	NCT02736149	Çok merkezli açık etiketli uzatma çalışması: faz 2 (LIBERTY-2)	Değişken (ortalama 1 yıl)	Faz 2 çalışması tamamlayanlarda, FK II veya III'de ≥ 1 PAH'a özgü tedavilerde PAH	Güvenlilik (advers olaylar)	PVD, 6DYM, WHO FK ve BNP/NT-proBNP'de değişim
Ubenimeks	NCT02664558	Çok merkezli çift kör plasebo karşılaştırmalı RKÇ: faz 2 (LIBERTY)	24 hafta	WHO FK II veya III'de ≥ 1 PAH'a özgü tedavilerde PAH	PVD'de değişim	PVD, 6DYM, WHO FK TTCW, QoL ve NT-proBNP'de değişim
BDH: bağ dokusu hastalığı; ILD: interstisyel akciğer hastalığı; POPH: protopulmoner hipertansiyon; FK: fonksiyonel sınıf; V'_{O_2} : oksijen alımı; V'_E/V'_{CO_2} : ventilasyon yanıtı (ventilasyon dakika/karbondioksit üretimi); KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; hs-CRP: yüksek duyarlılık C-reaktif proteini; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptit; IL-6: interleukin-6; MLHFQ: Minnesota Kalp Yetmezliğiyle Yaşama Anketi; SLE: sistemik lupus eritematozus; RA: romatoid artrit; KBDH: karışık bağ doku hastalığı; PVD: pulmoner vasküler direnç; SKK: sağ kalp kateterizasyonu; 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; QoL: yaşam kalitesi; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; TTCW: klinik açıdan kötüleşmeye kadar geçen süre.						

Tablo 4 Diğer sinyal iletim yollarını hedef alan ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar

Test edilen ilaç	Clinicaltrials.gov numarası	Çalışma Tasarımı	Çalışma süresi	Temel dahil edilme kriteri	Birincil sonuç ölçütleri	İkincil sonuç ölçütleri
Östrojen yolağının modülasyonu: anastrozol ve fulvestran						
Anastrozol	NCT03229499	RKÇ'ye karşı plasebo: faz 2 (PHANTOM)	24 hafta	WHO FK I-III'de PAH; stabil PAH'a özgü tedavilere izin var	6DYM'de değişim	6DYM'de (3 ve 12 ay), RVEF, NT-proBNP, biyobelirteçler, SF-36, emPHasis-10, fiziksel aktivite (aktigrafi), TTCW ve kemik iliği yoğunluğunda değişim
Anastrozol	NCT01545336	Çift kör plasebo karşılaştırmalı RKÇ: faz 2	12 hafta	Stabil PAH'a özgü tedavide FK I – III'de PAH	Plazma östradiyol ve TAPSE'de değişim	6DYM'de değişim
Fulvestrant	NCT02911844	Açık etiketli: faz 2	9 hafta	Stabil PAH'a özgü tedavi WHO FK I-III'de PAH hastası post menopozal kadınlar	Plazma östradiyol ve TAPSE'de, 6DYM ve NT-proBNP'de değişim	
Oksijenasyonda iyileşme: asetazolamid						
Asetazolamid	NCT02755298	Çift kör çapraz plasebo karşılaştırmalı RKÇ: faz 2 ve 3	5 hafta	Klinik endikasyon nedeniyle SKK gören prekapiler PH'bulunan stabil hastalar	6 DYM'de değişim	QoL (MLHFQ), maksimal rampa KPET, serebral ve kas dokusu oksijenasyonu, günlük aktivite (aktigrafi), ekokardiyografi parametreleri, FK, PRO (SF-36, CAMPHOR), NT-proBNP, vs.'de değişim
RKÇ: randomize kontrollü çalışma; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: fonksiyonel sınıf; 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; RVEF: sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SF-36: Kısa form 36; emPHasis-10: BK Pulmoner Hipertansiyon Birliği tarafından önerilen 10 soruluk anket; TTCW: klinik açıdan kötüleşmeye kadar geçen süre TAPSE: triküspit anülersaf sistolik ekskürsion; PH: Pulmoner hipertansiyon; SKK: sağ kalp kateterizasyonu; QoL: yaşam kalitesi; MLHFQ: Minnesota Kalp Yetmezliğiyle Yaşam Anketi; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; HBS:hastanın bildirdiği sonuç; CAMPHOR: Cambridge Pulmoner Hipertansiyon Sonuç İncelemesi.						

Serotonin ve hümorale modülasyon

Serotonin (5-HT) pulmoner vasküler hücrelerde güçlü bir damar daraltıcı ve hücre büyümesini destekleyici bir faktördür [67]. Bir 5-HT_{2A/2B} reseptör antagonisti olan tergurid, PAH'lı hastaların dahil edildiği bir faz 2 çalışmasında klinik fayda göstermemiştir [68]. Bu durum kısmen PAH'lı akciğer pulmoner arterlerinde en yüksek üretilen 5-HT reseptörünün 5-HT_{1B} olmasıyla açıklanabilir. Triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), 5-HT biyosentezinin hız-sınırlayıcı enzimidir ve selektif TPH1 inhibitörüyle çalışmalar planlanmaktadır.

Daha önce inhalasyon uygulamasıyla hayal kırıklığı yaşanmasına rağmen, vazoaaktif intestinal polipeptid aktivitesini artırmanın rolü üzerine daha ayrıntılı çalışma yapılmasına ilgi duyulmaktadır [69].

Stabil PAH'da β -blokerlerin dikkatli kullanımı güvenlidir, ancak hangi hastaların bundan fayda sağlayabileceği sorusunun yanıtı belirsizliğini korumaktadır [70]. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri sklerodermada önemli derecede böbrek koruyucu özellik gösterirken, PAH'da faydalı oldukları gösterilmemiştir. ACE2 olarak bilinen ACE'nin homologu anjiyotensin I ve anjiyotensin II'yi anjiyotensin-(1-7), anjiyotensin-(1-9) ve anjiyotensin-(1-5)'e dönüştürür ve ilgi çekicidir. PAH'da azalmış ACE2 seviyeleri ve ACE2 otoantikorları bildirilmiş [71] olup, saflaştırılmış çözünebilir bir rekombinant insan ACE2 i.v. formülasyonu kullanarak hazırlanan ACE2 replasmanı hazırlık aşamasındadır. Ayrıca aldosteron antagonisti spinronolaktunun

etkisini araştıran iki ayrı prospektif çalışma da hazırlık aşamasındadır.

Pulmoner arter denervasyonu

Pulmoner arter denervasyonu, pulmoner dolaşıma giden sempatik sinir uyarısını ortadan kaldırmayı amaçlayan girişimsel bir tedavidir. Tek merkezli bir çalışmada bir radyofrekans ablasyon kateteri kullanarak 13 hastaya bu işlem uygulanmıştır ve ortalama pulmoner arteriyel basınçta önemli azalmalar ve 6DYT'de artış bildirilmiştir [72]. Bu prosedürün PAH'daki etkililiği ve güvenliliğini belirleyecek çeşitli çalışmalar devam etmektedir (Tablo 5).

Kök hücreler

PAH hastalarında hücre tedavisine dair birkaç klinik yayın bulunmaktadır. 12-haftalık açık-etiketlenmiş kontrollü bir çalışmada otolog endotelial öncül hücre (EPC) infüzyonu erişkin ciddi PAH hastalarında 6DYT'yi ve hemodinamik değişkenleri iyileştirmiştir [73]. Benzer bulgular idiyopatik PAH bulunan çocuklarda da elde edilmiştir [74]. Faz 1 PHACeT alışmasında PAH hastalarına endotelial nitrik oksit sentaz ile dönüştürülmüş EPC'ler uygulanmıştır [75]. 6DYM, infüzyon sonrası 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 65, 48 ve 47 m olarak anlamlı oranda artmıştır. 3-günlük infüzyon protokolü sırasında hemodinamik veya gaz değişim parametrelerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir [75].

Sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu bulunan veya bulunmayan PAH hastalarında kardiyosfer kökenli hücreler (CDC'ler) gibi kardiyak kök hücreleriyle tedavinin fayda sağlayacağına inanmak için çeşitli nedenler bulunmaktadır. Klinik-ncesi modellerde CDC'lerin hem kötü uyum sağlamış sağ ventrikül kası hem de yeniden şekillenen pulmoner damarların patobiyolojisi/patofizyolojisinde rol oynayan önemli bozuklukların çoğunu iyileştirdiği gösterilmiştir [76]. Bunlar yoğun bir şekilde anyijojenik, antifibrotik ve antiapoptotiktir; önemli anti-inflamatuar etkileri vardır; hem oksidatif hem de nitrozatif stresi hafifletirler; ve endojen kök hücreleri vasküler hasarın olduğu bölgelere ekerler. Yakın bir tarihte PAH'a yönelik olarak allogeneik CDC'lerle bir faz 1 çalışması olan ALPHA çalışmasına başlanmıştır, çalışmanın birincil amacı idiyopatik PAH hastalarının sağ ventrikül çıkış yoluna santral infüzyonla uygulanan CDC'lerin maksimum uygun dozunu ve güvenlilik profilini saptamaktır (Tablo 6).

Klinik alışma başarısızlıkları

PAH tedavisinde piyasaya çeşitli yeni ilaçların çıkması bu tedavi alanında son yirmi senede kaydedilen ilaç geliştirmenin başarısını ortaya koymaktadır, ancak giderek artan sayıda klinik çalışmada birincil sonlanım noktalarına ulaşılmamıştır ya da önemli güvenlilik endişeleri bildirilmiştir (Tablo 7). Bu çalışmalarla ilgili kamuya açık fazla bilgi bulunmamaktadır, ancak riski azaltmak ve başarının devam etmesini sürdürmek için konunun daha iyi anlaşılması önem taşımaktadır.

İlaç geliştirmede ilk insan çalışmalarından temel ruhsatlandırmaya kadar olan aşamalara geçerken yüksek bir yıpranma oranı görülmektedir. 2006 ile 2015 yılları arasında var olan 7455 geliştirme programında yapılan toplam 9985 klinik çalışmadan sadece 10'da birinde faz 1'den onay aşamasına geçilmiştir [77]. Kardiyopulmoner hastalık tedavilerinde bu aralık %6.6–12.8'dir. Kardiyopulmoner hastalıklarda faz geçiş başarı oranı aralıklarının faz 1-2'de %58.9–65.3, faz 2-3'de % 24.1–29.1 ve faz 3'den yeni ilaç başvurusunda %55.5–71.1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu pek parlak olmayan genel başarı olasılığına rağmen, nadir hastalık endikasyonlarına yönelik ilaç

geliştirme tüm geliştirme fazlarında daha başarılı programlardan biri olmaya devam etmektedir [77].

Bir ilacın geliştirilmesini sonlandırmanın temel nedeni ilacın etkisizliğidir. Programların %52'si etkisizlik nedeniyle durdurulurken, %21'i güvenlik endişesi nedeniyle sonlandırılmaktadır [78, 79]. PH'nin patolojik mekanizmalarını tam anlayamamış olmamız, çalışmaların bu başarısızlık oranına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca tek bir mekanizmaya gereğinden fazla önem verilmesi ve model sistemlerin kısıtlıkları da ilaç geliştirmeyi sıkıntıya sokmaktadır [78, 80].

Tablo 5 Pulmoner arter denervasyonunu araştıran klinik çalışmalar

Girişim	Clinicaltrials.gov numarası	Çalışma Tasarımı	Çalışma süresi	Temel dahil edilme kriteri	Birincil sonuç ölçütleri	İkincil sonuç ölçütleri
Terapötik intravasküler ultrason (TIVUS) sistemi	NCT02516722	Çok merkezli açık etiketli çalışma (TROPHY)	12 ay	Parenteral PGI ₂ dışında stabil ikili kombinasyon tedavisinde WHO FK III'de PAH	Güvenlilik (prosedürle ilişkili AE: 1 ay); güvenlik (PAH'a bağlı AE'ler ve tüm nedenlerden ölüm: 12 ay)	oPAB, PVD, 6MWD ve QoL'de 4. ayda değişim
Terapötik intravasküler ultrason (TIVUS) sistemi	NCT02835950	Çok merkezli açık etiketli çalışma (TROPHY-US)	12 ay	Parenteral PGI ₂ dışında stabil ikili kombinasyon tedavisinde WHO FK III'de PAH	Güvenlilik (prosedürle ilişkili AE: 1 ay); güvenlik (AE'ler, PAH'a bağlı AE'ler ve tüm nedenlerden ölüm: 12 ay)	oPAB, PVD, 6DYM, QoL, NT-proBNP ve RV fonksiyonunda (MRG ve ekokardiyografi) 6.ayda değişim
Pulmoner arter denervasyonu	NCT02525926	Çok merkezli tek kör plasebo karşılaştırma RKÇ (DENERV'AP)	24 hafta	Bir PGI ₂ içeren ikili tedaviye veya PGI ₂ tedavisi alamayan hastalarda ikili tedaviye rağmen WHO FK III-IV'de PAH hastaları	oPAB'da (SKK) değişim	oPAB (3 ay), PVD ve diğer hemodinamik değişkenler (6 ay), FK, 6DYM, oksijene bağımlı olma, supraventriküler aritmi, BNP, kardiyak troponin ve RV fonksiyonunda (ekokardiyografi) değişim
PA denervasyonu (+sildenafil)	NCT03282266	Çok merkezli tek kör plasebo karşılaştırma RKÇ (PADN-CFDA)	24 hafta	PAH	6DYM'de değişim	Hemodinamik değişkenler (SKK), RV fonksiyonu (ekokardiyografi) ve PAH'a bağlı olaylarda değişim

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: fonksiyonel sınıf; PGI₂: prostasiklin I2; AE: advers olay; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basıncı; PVD: pulmoner vasküler direnç; 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; QoL: yaşam kalitesi; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptit; RV: sağ ventrikül; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; SKK: sağ kalp kateterizasyonu

Tablo 6 Hücre tedavisini araştıran klinik çalışmalar

Hücreler	Clinicaltrials.gov numarası	Çalışma Tasarımı	Çalışma süresi	Temel dahil edilme kriteri	Birincil sonuç ölçütleri	İkincil sonuç ölçütleri
İnsan eNOS'u verilen otolog EPC'ler	NCT03001414	Çok merkezli çift kör çapraz plasebo karşılaştırmalı RKÇ: faz 2 (SAPPHIRE)	24 hafta	Stabil PAH'a özgü tedavide WHO FK II-IV'de PAH	6DYM'de değişim	6DYM (3, 9 ve 12 ay) ve PVD'da değişim; ölüm sayısı veya PAH'ın klinik açıdan kötüleşmesi; RV fonksiyonunda değişim (ekokardiyografi ve MRG) ve QoL (SF-36)
Allojeneik insan kardiyosfer kökenli kök hücreler	NCT03145298	Faz 1a: açık etiketli; faz 1 (ALPHA) Faz 1b: çift kör plasebo karşılaştırmalı RKÇ: faz 1	1 yıl 1 yıl	Stabil PAH'a özgü tedavide WHO FK II-III'de PAH	Güvenlilik (gaz değişimi, hemodinamikler); aritmi; ani ölüm; mortalite ve morbidite	Uzun süreli güvenlik sonuçları; TTCW (ölüm dahil)

(ALPHA)				
EPC: endotelial projenitör hücre; eNOS: endotelial nitrik oksit sentaz; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: fonksiyonel sınıf; 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; PVD: Pulmoner vasküler direnc; RV: sağ ventrikül; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; QoL: yaşam kalitesi; SF-36: Kısa form 36; TTCW: klinik kötüleşmeye kadar geçen süre.				

Tablo 7: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda olumsuz bulgu veya tolerabilite/güvenlilik sorunlarıyla karşılaşılan son temel klinik çalışmalar

Çalışma bileşeni (-leri)	Faz	Sonlanım noktası:bulgu	Resmi sunum [ref.]	Yayın [ref.]
ASA-STAT:aspirin ve simvastatin	2	6DYM: etkililik yoksunluğu	Evet	Evet [103]
ARROW: selonsertib (ASK-1 inhibitörü)	2	6DYM: etkililik yoksunluğu	Evet [62]	Hayır
Sikletanin (vazorelaksant ve diüretik özellikleriyle antihipertansif	2	PVD: etkililik yoksunluğu	Evet [104]	Hayır
Aviptadil (vazoaktif intestinal peptit)	2	PVD: etkililik yoksunluğu	Evet [105]	Hayır
IMPRES: imatinib (tirozin kinaz inhibitörü)	3	6DYM: pozitif tolerabilite ve güvenlilik sorunları	Evet	Evet [45]
Tergurit (kısmi dopamin agonist ve serotonin reseptör antagonisti)	2	6DYM: etkililik yoksunluğu	Evet [68]	Hayır
LIBERTY: ubenimeks (lökotrien B4 inhibitörü)		PVD: etkililik yoksunluğu	Hayır	Hayır
6DYM: 6 dakika yürüyüş mesafesi ASK1: apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1; PVD: pulmoner vasküler direnc				

Klinik-öncesi hayvan modelleri gerçek insan hastalıklarını tam anlamıyla yansıtmamaktadır. En iyi modellerde test edildiğinde yeni tedaviler, PAH tedavilerini halihazırda alan hayvanlarda değerlendirilmemektedir. Ayrıca, klinik-öncesi çalışmalarda örneklem büyüklüğünün saptanması ve randomizasyon gibi güçlüklerle uğraşılmamaktadır ve geleneksel olarak insan çalışmalarında kullanılan sonlanım noktalarını değerlendirmemişlerdir. Son olarak, genellikle hayvan modellerinde araştırılmayan hedef-dışı etkilerden tedavi yanıtlarının (yani, iskelet kasına kan akışında artış) ortaya çıkması olasıdır [78, 80]. Bu olası klinik-öncesi faktörlerin üstesinden gelmek için PVDOMICS (ClinicalTrials.gov numarası NCT02980887) gibi girişimler yoluyla modern çağ fenotiplerinin daha eksiksiz anlaşılmasını ve ex-vivo ve in-vivo testlerde uygulanabilirliğini artıracak teknolojilerin ilerlemesi gerekecektir. Ayrıca klinik-öncesi hayvan modeli testini yönlendiren titiz standartların oluşturulmasının [80] tedavi adaylarının seçimini geliştirme ve insan klinik çalışma ortamında test edildiğinde yanıluluk ve yanlış-pozitif bulguları minimuma indirmeye olanak sağlıyacaktır.

Klinik çalışmaların başarılı olmaktan çok “başarısızlığa uğrama” olasılığının olduğu göz önünde bulundurulduğunda “başarısızlık” tan alınacak derslerin planlanması önem taşımaktadır [81]. Erken-faz klinik çalışmaların amaç ve hedefleri güvenlilik, bilgi sağlayan biyobelirteçler ve yanıt veren alt popülasyonların saptanmasına odaklanmalıdır. İstatistiksel normlarla bağlansa da, erken-faz çalışmalarda kararlar tek p-değeri eşiklerine dayanarak verilmemelidir. Geliştirmenin başlarında bilimsel, ticari ya da politik kararları bilimsel iddia doğrulama başlangıcı olarak p-değeri <0.05 gibi bir “mekanik parlak-çizgi kuralı”na dayandırmak yanlış sonuçlar doğurabilir [82]. Sonraki-faz çalışmalarının doz-yanıt ilişkileri ve etkililik sinyali görülen hastaların özellikleriyle ilgili yeterli veriye dayandırılması gerekir. Buna karşın, ilaç geliştirme süreci boyunca veri üretilmekte olup, bu verileri dikkatli bir şekilde değerlendirmeden geçirmek şarttır. Bu çalışmanın gücü, sonlanım noktaları ve popülasyon seçiminin eleştirel bir analizinin yapılmasını sağlayacaktır.

Her ne kadar yaygın bir şekilde kullanılsa da klinik çalışma kapsamında “başarısızlık” terimi iyi tasarlanmış negatif çalışmalar ile kusurlu tasarımı ya da yürütme nedeniyle sadece sonuca ulaştırılmayan çalışmalar arasında ayırım yapmaz. Ayrıca, klinik çalışma “başarısızlığı” algısı kompleks bir algıdır ve bakış açısına dayalıdır. Klinik çalışma uzmanları ve bilim insanları ilgili birincil ya da ikincil sonlanım noktalarını

karşılama girişimleri “başarısız” olarak nitelendirirken, hastalar semptomlarda iyileşme sağlamayan tedavilerin faydasız olduğunu düşünülebilir. Tanım ve bakış açısının ötesinde bu klinik çalışmalardan elde edilen veriler iş gündemi ve akademik ilgisizlikten yayın yanlılığına varan çok yönlü sorunlar dizisi nedeniyle sıklıkla kamuyla paylaşılmamaktadır. Başarısız çalışmalar “pozitif” çalışmalar kadar, hatta onlardan daha fazla bilgi sağlayabilir. IMPRES çalışmasından elde edilen veriler bu konuda iyi bir örnek olabilir [45]. Egzersiz kapasitesi ve hemodinamiklerde belirgin gelişme olmasına rağmen, ciddi yan etki oranı ve yüksek çalışma ilacını bırakma oranı sonuçta imatinib mesilatın PAH’da ilave tedavi olarak geliştirilmesinin durdurulması kararına yol açmıştır. Ancak, yayınlar ve yayınları takip eden akademik diyalog PAH tedavisinde metodoloji, pozoloji ve amacının yeniden oluşturulması yaklaşımı konusunda tartışmalar yapılmasına olanak sağlamıştır. Daha da önemlisi veriler, en uygun klinik çalışma adayı seçiminde bir güçlendirme stratejisi olarak bütünleyici bir biyobelirteçten faydalanma tartışmasını alevlendirmiştir. Seçilen biyobelirteçlerin kullanımının klinik çalışma geliştirme aşamaları arasında başarılı geçiş olasılığında %13-21 oranında nisbi bir artışla ilişkili olduğu görülmektedir [77].

Sonuçtan bağımsız olarak tüm çalışmaların yayınlanması, maliyetleri azaltma, ileride yapılacak olan çalışma tasarımlarında iyileşme, yıpranma oranlarında azalma, en önemlisi etkisiz ilaçlara maruz bırakılan veya kusurlu klinik çalışma tasarımlarına kaydolan klinik çalışma katılımcılarının sayısında azalma olasılığı sağlar [83]. Aslında, Medical Publishing Insights and Practices (www.mpip-initiative.org) gibi girişimler ve ilaç şirketi ortakları, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan İlaç Araştırmaları ve İmalatçıları’nın desteklediği diğer girişimler klinik çalışma protokolleri ve bulgularının yayınlanması için şeffaflık çağrısında bulunmuştur [83]. PAH bilimsel topluluğu olarak bizler de bilgi artışı elde edileceği umuduyla kendilerini araştırma amaçlı girişimlere maruz bırakmamıza izin veren klinik çalışma olgularına karşı etik sorumluluklarımızın bilincinde olmak zorundayız. Her bir klinik çalışma olgusunun katılımıyla elde edilen bilgiyi öğrenmek ve yaymak gibi ahlaki bir sorumluluğumuz bulunmaktadır. Negatif klinik çalışmaların bildirilmesi ve incelenmesinde şeffaflık bir süreç izlenmesi, tüm veri setinin incelenmesine özen gösterilmesi (sadece önemli veriler değil) şarttır. Bu süreç bireysel kurum veya tıp dergilerinin mevcut veri paylaşma politikalarının ötesinde olmalı ve gerekli uzmanlıkların bulunduğu (yani, klinik çalışma uzmanı, etik uzmanı ve istatistikçi) bilimsel komiteler (yani, veri güvenliği izleme kurulları) tarafından bağımsız olarak yürütülecek analizlere imkan sağlayacak şekilde finanse edilmelidir. Bu tür bildirim süreçlerine yönelik yükümlülük erken-evre kavram kanıtlama çalışmalarını analiz ederken veri gizliliği gereğiyle dengeli bir şekilde (ancak engellemeyecek şekilde) yürütülmelidir.

Gelecekteki çalışma tasarımlarının zorlukları

PAH’a yönelik başarılı ilaç geliştirilmesi, hasta sonlanımı üzerine önemli etki yaratmıştır, ancak henüz tam sağaltım başarılammamıştır. Yeni potansiyel seçenek dalgası klinik tedavide ve gelecekteki ilaç geliştirme programlarında yeni güçlükler yaratmıştır. Elbette bu durum üstesinden gelinmesi gereken “olumlu” bir streştir, ancak yeni çalışma sonlanım noktaları ve tasarımı üzerinde çok iyi düşünülmesini gerektirmektedir. Ayrıca ileride yapılacak olan çalışmalara farmakolojik etkileşimler, farmakodinamik ve bireysel farmakokinetiğin dahil edilmesinin daha da önemli olacağı anlamına gelmektedir. Gerçekten tedaviyi geliştirmek ve bireyselleştirmek için yeni biyobelirteçler ve genetik bağlantıların keşfedilmesi gerekecektir. Şu anda mevcut bulunan ilaçlarımızın etki mekanizmaları, in vivo farmakolojileri ve en uygun

kullanımlarıyla ilgili halen bilinmeyen bir çok konu bulunmaktadır. Buna ek olarak, büyük ölçekli çalışmaların, zorunluluk gereği, hastalık durumu biyobelirteçlerinin potansiyel anlamlılığını incelemek için daha işbirlikçi olması gerekecektir. Klinik-öncesinden başlayıp faz 1-2'ye varan PAH çalışmaları tüm teşebbüsün verimliliğini artırmayı "öğrenmeye" odaklanmalıdır. Bunun yanı sıra, nadir görülen hastalığı olan ve klinik çalışmalara katılabilecek olguların sayısı sınırlıdır. En az sayıda hastayı riske atarak en çok bilginin edinilmesi şarttır.

Gelecekteki tedaviler artık plaseboyla verilen karşılaştırma gruplarıyla sınanıp yeni tedaviler olarak tasarlanamaz. Bu ikilemin bir çözümü yaratıcı ve uyarlanabilir tasarımlar uygulamaktır. Bilişim teknolojisi, alınan klinik verilere dayalı bir şekilde kayıtların sınıflandırılması ve sonlanım hedeflerinde uyarlama yaparak ve faydasızlığı belirleyerek gerçek-zamanlı "uyarlama" ya olanak sağlayabilir [84]. Buna ek olarak, bu teknoloji tüm paydaşlar en iyi tedavi etkisini bulmak için birlikte çalışmaya istekliyse birden fazla tedavi seçiminin test edilmesine olanak sağlayabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin 2018 klinik çalışma uyumlama tasarımları kılavuzu bu çalışmaları "çalışmaya katılan olgulardan verileri toplamaya dayanarak tasarımın bir veya birkaç yönünde ileriye dönük planlı modifikasyon yapılmasına olanak sağlayan bir çalışma tasarımı" olarak tanımlamıştır [85]. Bir "ara izlem" yapıldığında o noktadan itibaren sık izlem yapmanın fazla istatistiksel maliyeti olmadığını anlaşılması gerekir [86]. Bu Bayesci modeller verilere dayalı uyarlamaları hesaba katacak ve bu sayede çalışmasının esnekliğini sağlayacak istatistiksel çıkarımlar yapılmasına olanak sağlayacaktır [87].

Yapılması en kolay çalışma, deneysel grubun etkili olup olmadığını ve bu nedenle faz 3 evresine geçmeye değer olup olmadığını değerlendirmek için bir ara "kontrol" e izin veren faz 2/3 çalışmadır [88]. İlerlemenin daha hızlı, daha verimli bir yoldur, ancak faz 3 için gereken kesin sonlanım noktasına ulaşmadan önce oluşan faz 2'deki sonlanım noktalarından faydalanan çalışmalarla sınırlıdır. Önceden ele alınması gereken konular arasında faz 3'e geçmek için gereken yanıt oranının oluşturulması, sonlanım noktalarının seçilmesi ve verilerin analiz öncesinde olgulaşmasına olanak sağlayacak bir zaman aralığı olup olmayacağına karar verilmesi yer alır [89]. Tam tersine, göz önünde bulundurulacak daha az klasik bir yaklaşım tek bir kontrol grubuna karşı test edilen birden fazla deneysel tedavinin bulunduğu çok kollu bir çalışma olabilir [84]. Bu çalışma her tedavi için etkililik ve faydasızlık nedeniyle durdurma kuralları konarak ve grupların bazılarını sonlandırırken çalışmaya diğerleriyle devam etme imkanına sahip olarak yapılabilir [90].

Biyobelirteç-temelli çalışmalar tipik olarak randomize blok, belirteç-zengin ve belirteç-yönlendirmeli tasarımlardan oluşur [87]. Blok tasarımda biyobelirteçten randomizasyon için kullanılan birçok faktörden biri olarak yararlanılırken, belirteç yönlendirmeli tasarımlarda biyobelirteç tedavi gruplarına ayırmada temel işleve sahiptir. Belirteç-zengin tasarımlarda başarıyı artırmak için tedavi yanıtına yönelik prognostik bir belirteç veya yüksek riskli belirleyici bir faktör seçilir [87]. Bu kavramları birleştiren ana uyumlu platform örnek protokol yaklaşımıdır. Bu yaklaşım ya da "platform" çeşitli tedavilerin aynı anda test edilmekte olduğu devam eden bir çalışmada mevcut kohorta ya da yeni alt gruplara yeni tedavi grupları eklenmesine izin verir [84]. Bunun olumsuz yanı daha sonra eklenen grupların sadece eşzamanlı kayıt noktasında randomize edilen kontrol hastalarıyla karşılaştırılabilmesidir. Birden fazla endüstri ortağının çalışma tasarımı, veri kontrolü ve gizliliği, finansman ve

ruhsatlandırma şartları konusunda işbirliği yapması gerektiğinden organize edilmesi kolay bir iş değildir [91].

Uyarlanabilir tasarımda biyobelirteç kullanılması çalışmanın verimliliğini güçlendirebilir [92]. Şemsiye veya sepet çalışmalarda tedavi yanıtıyla ilişkili olduğu kanıtlanmış moleküler, genetik veya serolojik biyobelirteçleri biraraya getirecek şekilde tasarlanan örnek protokoller hazırlanır. Bunun artık onkoloji ilaç geliştirmede kullanılması olasıdır ve PH çalışmalarında da kullanılabilir bir tasarım olabilir. Örnek olarak kayıt sırasında veya çalışma sırasında olguları sınıflandıracak bir biyobelirteç olarak risk değerlendirmesinin kullanımı verilebilir. Sonuçta risk araçları bu yeni belirteçlerle zaman içerisindeki prognozu ortaya koyacak şekilde modifiye edilebilir. Biyobelirteç tanımlı alt gruplar bu yaklaşımla çalışılan toplam kohortun küçük oranları olabilir. Bunun yanısıra, etkisiz tedavilerin uygulanmasını durdurabilmek ve tedavinin faydalı olduğu kanıtlanırsa bir grup ekleyebilmek çalışmanın verimliliğini artırır. Çalışmanın aşamasına bağlı olarak kanıtlanmış bir eşığı karşılamak için gereken bulgular değişecektir ve çalışmaya başlamadan önce uzlaşması gerektirecektir [84].

PAH'da ileride yapılacak klinik çalışma tasarımlarıyla ilgili öneriler

PAH tedavisinde başarılı klinik ilerlemenin anahtarı, işbirliği ve mevcut kaynaklardan faydalanmaktır. Hem başarılı hem de başarısız çalışmalarda tamamlanmış verilerin incelenmesi istisnasız bir kural olmalıdır. Son zamanlarda yapılan yeni etki mekanizmalarını hedef alan faz 1-2 çalışmalarda, çalışılan olguların çeşitliliği, çok sayıda geçmiş tedavi, hafif şiddette hastalığı olan olguların dahil edilmesi ve belki de yanlış sonlanım noktalarının seçilmesi nedeniyle başarı elde edilememiştir. Hedefe yönelik ilaçlar için klasik PAH klinik ve hemodinamik çalışma sonlanım noktalarının (örn., 6DYT ve PVR) kullanılması yerine, sonlanım noktaları hastalığın biyolojisi ve beklenen mekanistik etkilere uyarlanmalıdır. Bu yaklaşım yeni biyobelirteçlerin ruhsatlandırma amacıyla değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Faz 1–2 hedefleri

- 1) Özellikle sayısız tedavi kombinasyonu hakkında fazla şey bilmediğimizden farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaların değerlendirilmesi gerekir.
- 2) Bu çalışmalar tedavi yanıtlarını daha iyi değerlendirecek biyolojik ve mekanistik belirteçler kapsamalıdır.
- 3) Fonksiyonel kapasitede gözlenen değişikliklerin genelleştirilmesi ve yorumlanmasını iyileştirmek için erken ilaç çalışmalarında daha homojen hasta grupları yer almalıdır.
- 4) Çalışmalarda heterojen bir grubun daha iyi fenotiplemesini yapacak bir güçlendirme stratejisi olarak risk araçları kullanılmalıdır.
- 5) Faz 2'ye yeni etkililik belirteçleri (örn., manyetik rezonans görüntüleme ve HBS'ler) dahil edilmeli ve sonra faz 3'de kullanılmalıdır.

Uzun-sürelili bileşik olaya-dayalı çalışmalar yapmanın zorlu olacağı ve çalışma katılımcılarını yıllarca bağlayarak yeni geliştirme dalgasını aksatabileceği açıktır [93]. Hastalık ve ölüm olayı çalışmaları 1. yılda bile etkileri göstermek için önceden çok sayıda olgu gerektirir [35, 94]. PAH'da ileride yapılacak klinik çalışmaların hastalık ve ölüm oranlarının yanısıra hastaların nasıl hissettiğini ve işlev gösterdiğini yansıtan klinik açıdan anlamlı sonlanım noktalarına ihtiyacı olacaktır [95]. Başlangıç PAH tedavisi sonrasında "düşük-risk" hasta profilinin daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu

bilinmektedir [96–99]: olası bir keşif amaçlı sonlanım noktası REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) skoruna [96] veya Avrupa Kardiyoloji Topluluğu/Avrupa Solunum Topluluğu PH kılavuzunun [94, 98, 100, 101] tanımladığı şekilde düşük-risk kriterleri sayısına uygun olarak “düşük-risk” statüsüne erişebilme veya bu statüyü koruyabilme becerisi olabilir.

Faz 2–3 hedefleri

Kapsayıcı hedef hastaların daha işlevsel ve dolu dolu yaşayabilme becerisini artırmak olmalıdır.

- 1) Klinik açıdan kötüleşmeye kadar geçen süre yerine klinik iyileşmeye kadar geçen süreyi inceleyin. Bunu yapmak mevcut sonlanım noktalarında klinik açıdan anlamlı farklılıkları tanımlamayı ve bu farklılıkların çalışma sonrasında yeni belirteçlerle çıkarılmasına olanak sağlamayı gerektirecektir.
- 2) Keşif amaçlı bir sonlanım noktası olarak etkililik belirteci olan risk değişikliğinden artık öngörülebilirliğini ileride klinik bir sonlanım noktası olarak araştırarak şekilde faydalanın.
- 3) Keşif amaçlı bir sonlanım noktası olan yeni biyobelirteçlerden (serum, plazma, genom bilimi, metabolikler ve HBS) artık öngörülebilirliğini ileride klinik bir sonlanım noktası olarak araştırarak şekilde faydalanın.
- 4) Bilimsel veri tabanımızı artırma veya hasta bakımını geliştirme olasılığı bulunmayan gereksiz ruhsatlandırma-sonrası ve araştırmacıların başlattığı küçük ölçekli çalışmaları sınırlandırın.

Çıkar çatışması: O. Sitbon MSD, Actelion Pharmaceuticals ve GSK firmalarından bağış, kişisel ödeme ve finans-dışı destek, GossamerBio, Arena Pharmaceuticals ve Acceleron Pharmaceuticals firmalarından kişisel ücret ve yayın başvurusu yapılan eser dışında Bayer HealthCare firmasından bağış ve kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. M. Gomberg-Maitland, Actelion, Acceleron, Complexa, Merck, Reata ve United Therapeutics firmalarında danışman/veri ve güvenilirlik izleme kurulu üyesi/bilim danışma kurulu üyesidir. Inova araştırmasını yapmak için Actelion, AADi ve United Therapeutics firmalarından araştırma desteği almaktadır. J. Granton araştırmacının-başlattığı çalışmasını desteklemek için Actelion, Bayer ve Pfizer firmalarından destek almıştır. PAH'la ilgili Bellerophon klinik çalışmasının yönetim kurulu üyesidir ve United Therapeutics tarafından desteklenen bir klinik çalışmada karar kurulu üyesidir. M.I. Lewis gönderme yapılan ALPHA çalışmasının California Institute for Regenerative Medicine'in verdiği bir bağışla desteklendiğini bildirmektedir (bağış CLIN2-09444). S.C. Mathai Actelion firmasından danışmanlık ve veri ve güvenilirlik izleme kurulu üyeliği için kişisel ödeme, United Therapeutics firmasından danışmanlık için kişisel ödeme ve yayın başvurusu yapılan eser dışında Scleroderma Foundation vakfından bağış aldığını ve Pulomner Hipetansiyon Derneği Bilimsel Liderlik Konseyi ve Hasta Merkezli Sonuç Araştırmaları Enstitüsü Nadir Hastalıklar Danışma Grubu üyesi olduğunu bildirmektedir. M. Rainisio'nun beyan edecek bir ilişkisi bulunmamaktadır. N.L. Stockbridge'in beyan edecek bir ilişkisi bulunmamaktadır. M.R. Wilkins yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion Pharmaceuticals, Bayer HealthCare, GossamerBio ve Morphogen-IX firmalarından kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. R.T. Zamanian Actelion Pharmaceuticals, Merck, Vivus ve GossamerBio firmalarında danışmanlık yapmaktadır ve Actelion Pharmaceuticals firmasından bağış almıştır; ayrıca PAH tedavisine yönelik FK50 pateni bulunmaktadır. L.J. Rubin çalışmanın yürütülmesi sırasında Actelion, Arena, Bellerophon, SoniVie ve Roivant firmalarından kişisel ödeme aldığını bildirmektedir.

Referanslar

- 1 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
- 2 Simonneau G, Barst RJ, Galiè 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.
- 3 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- 4 Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- 5 Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.

- 6 Galiè 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.
- 7 Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
- 8 McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–1922.
- 9 Tapsos 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.
- 10 Tapsos VF, Jing Z-C, Xu K-F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144: 952–958.
- 11 Jing Z-C, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624–633.
- 12 Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
- 13 Ghofrani H-A, D’Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
- 14 Galiè 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.
- 15 Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007; 153: 1037–1047.
- 16 Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 143: 315–323.
- 17 Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–356.
- 18 Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192–1201.
- 19 Mathai SC, Puhon MA, Lam D, et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 428–433.
- 20 Farber HW, Miller DP, McGoan MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 362–368.
- 21 Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135: 137–142.
- 22 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.
- 23 Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
- 24 Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggarr R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D82–D91.
- 25 Rival G, Lacasse Y, Martin S, et al. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 686–708.
- 26 Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, et al. The minimal important difference in Borg dyspnea score in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 842–849.
- 27 McCabe C, Bennett M, Doughty N, et al. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 144: 522–530.
- 28 Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 1106–1113.
- 29 Chin KM, Gomberg-Maitland M, Channick RN, et al. psychometric validation of the pulmonary arterial hypertension-symptoms and impact (PAH-SYMPACT) questionnaire: results of the SYMPHONY trial. *Chest* 2018; 154: 848–861.
- 30 Ventetuolo CE, Gabler NB, Fritz JS, et al. Are hemodynamics surrogate end points in pulmonary arterial hypertension? *Circulation* 2014; 130: 768–775.
- 31 Temple R. A regulatory authority’s opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo WS, Tucker GT, eds. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. New York, Wiley, 1995; pp. 3–22.
- 32 Parikh KS, Rajagopal S, Arges K, et al. Use of outcome measures in pulmonary hypertension clinical trials. *Am Heart J* 2015; 170: 419–429.
- 33 Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 291–305.
- 34 Frost AE, Badesch DB, Miller DP, et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* 2013; 144: 1521–1529.
- 35 McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 752–763.
- 36 Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9: 1416.
- 37 Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602449.
- 38 Morrell NW, Bloch DB, ten Dijke P, et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 106–120.
- 39 Komrokji R, Garcia-Manero G, Ades L, et al. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial. *Lancet Haematol* 2018; 5: e63–e72.
- 40 Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351–361.
- 41 Bogaard HJ, Mizuno S, Hussaini AAA, et al. Suppression of histone deacetylases worsens right ventricular dysfunction after pulmonary artery banding in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1402–1410.

- 42 Chun HJ, Bonnet S, Chan SY. Translational advances in the field of pulmonary hypertension: translating microRNA biology in pulmonary hypertension. It will take more than “miR” words. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 167–178.
- 43 Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, et al. Role for DNA damage signaling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 786–797.
- 44 Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811–2821.
- 45 Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138.
- 46 Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
- 47 Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2016; 126: 3207–3218.
- 48 Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, et al. A dosing/cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Therap* 2010; 87: 303–310.
- 49 Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 318–324.
- 50 Hansmann G, de Jesus Perez VA, Alastalo T-P, et al. An antiproliferative BMP-2/PPAR γ /apoE axis in human and murine SMCs and its role in pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2008; 118: 1846–1857.
- 51 Agard C, Rolli-Derkinderen M, Dumas-de-La-Roque E, et al. Protective role of the antidiabetic drug metformin against chronic experimental pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1285–1294.
- 52 Piao L, Fang Y-H, Parikh K, et al. Cardiac glutaminolysis: a maladaptive cancer metabolism pathway in the right ventricle in pulmonary hypertension. *J Mol Med* 2013; 91: 1185–1197.
- 53 Fang Y-H, Piao L, Hong Z, et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle’s cycle. *J Mol Med* 2012; 90: 31–43.
- 54 Gomberg-Maitland M, Schilz R, Mediratta A, et al. Phase I safety study of ranolazine in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2015; 5: 691–700.
- 55 Sutendra G, Michelakis ED. The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metab* 2014; 19: 558–573.
- 56 Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaao4583.
- 57 Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014; 115: 165–175.
- 58 Nickel NP, Spiekerkoetter E, Gu M, et al. Elafin reverses pulmonary hypertension via caveolin-1-dependent bone morphogenetic protein signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1273–1286.
- 59 Kim Y-M, Haghghat L, Spiekerkoetter E, et al. Neutrophil elastase is produced by pulmonary artery smooth muscle cells and is linked to neointimal lesions. *Am J Pathol* 2011; 179: 1560–1572.
- 60 Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 360–368.
- 61 Budas GR, Boehm M, Kojonazarov B, et al. ASK1 inhibition halts disease progression in preclinical models of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 373–385.
- 62 Rosenkranz S, Feldman J, McLaughlin V, et al. The ARROW study: a phase 2, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of selonsertib in subjects with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: OA1983.
- 63 Shimoda LA, Manalo DJ, Sham JS, et al. Partial HIF-1 α deficiency impairs pulmonary arterial myocyte electrophysiological responses to hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L202–L208.
- 64 Hickey MM, Richardson T, Wang T, et al. The von Hippel–Lindau Chuvash mutation promotes pulmonary hypertension and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 827–839.
- 65 Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–309.
- 66 Ruitter G, Manders E, Happé CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015; 5: 466–472.
- 67 MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018759125.
- 68 Ghofrani HA, Al-Hiti H, Vonk Noordegraaf A, et al. Proof-of-concept study to investigate the efficacy, hemodynamics and tolerability of terguride vs. placebo in subjects with pulmonary arterial hypertension: results of a double blind, randomised, prospective phase IIa study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A2496.
- 69 Said SI. Vasoactive intestinal peptide in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 786.
- 70 van Campen JS, de Boer K, van de Veerdonk MC, et al. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study. *Eur Respir J* 2016; 48: 787–796.
- 71 Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin–angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 40: 9–17.
- 72 Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1092–1100.
- 73 Wang X-X, Zhang F-R, Shang Y-P, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1566–1571.
- 74 Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, et al. Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 650–655.
- 75 Granton J, Langleben D, Kutryk MB, et al. Endothelial NO-synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: the PHACeT trial. *Circ Res* 2015; 117: 645–654.
- 76 Middleton RC, Fournier M, Xu X, et al. Therapeutic benefits of intravenous cardiosphere-derived cell therapy in rats with pulmonary hypertension. *PLoS One* 2017; 12: e0183557.
- 77 Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 40–51.
- 78 Lythgoe MP, Rhodes CJ, Ghataorhe P, et al. Why drugs fail in clinical trials in pulmonary arterial hypertension, and strategies to succeed in the future. *Pharmacol Therap* 2016; 164: 195–203.
- 79 Arrowsmith J. Trial watch: phase III and submission failures: 2007–2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 87.
- 80 Provencher S, Archer SL, Ramirez FD, et al. Standards and methodological rigor in pulmonary arterial hypertension preclinical and translational research. *Circ Res* 2018; 122: 1021–1032.

- 81 Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails — what next? *N Engl J Med* 2016; 375: 861–870.
- 82 Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA’s statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat* 2016; 70: 129–133.
- 83 Hayes A, Hunter J. Why is publication of negative clinical trial data important? *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1395–1397.
- 84 Korn EL, Freidlin B. Adaptive clinical trials: advantages and disadvantages of various adaptive design elements. *J Nat Cancer Inst* 2017; 109.
- 85 US Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018. www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf Date last accessed: November 25, 2018.
- 86 Freidlin B, Korn EL, George SL. Data monitoring committees and interim monitoring guidelines. *Control Clin Trials* 1999; 20: 395–407.
- 87 Barry WT, Perou CM, Marcom PK, et al. The use of Bayesian hierarchical models for adaptive randomization in biomarker-driven phase II studies. *J Biopharm Stat* 2015; 25: 66–88.
- 88 Bretz F, Schmidli H, König F, et al. Confirmatory seamless phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: general concepts. *Biom J* 2006; 48: 623–634.
- 89 Korn EL, Freidlin B, Abrams JS, et al. Design issues in randomized phase II/III trials. *J Clin Oncol* 2012; 30: 667–671.
- 90 Freidlin B, Korn EL, Gray R, et al. Multi-arm clinical trials of new agents: some design considerations. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4368–4371.
- 91 Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol* 2015; 42: 724–730.
- 92 Simon R. Genomic alteration-driven clinical trial designs in oncology. *Ann Intern Med* 2016; 165: 270–278.
- 93 Lajoie AC, Guay C-A, Lega J-C, et al. Trial duration and risk reduction in combination therapy trials for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2018; 153: 1142–1152.
- 94 Weatherald J, Boucly A, Sahay S, et al. The low-risk profile in pulmonary arterial hypertension. time for a paradigm shift to goal-oriented clinical trial endpoints? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 197: 860–868.
- 95 Newman JH, Rich S, Abman SH, et al. Enhancing Insights into Pulmonary Vascular Disease through a Precision Medicine Approach. A Joint NHLBI–Cardiovascular Medical Research and Education Fund Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1661–1670.
- 96 Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 356–361.
- 97 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* 2017; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>].
- 98 Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
- 99 Hoepfer 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.
- 100 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 101 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- 102 Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–844.
- 103 Kawut SM, Bagiella E, Lederer DJ, et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension ASA-STAT. *Circulation* 2011; 123: 2985–2993.
- 104 Waxman A, Oudiz R, Shapiro S, et al. Cicletanine in pulmonary arterial hypertension (PAH): results from a phase 2 randomized placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2012; 40: 3274.
- 105 Galiè N, Boonstra A, Evert R, et al. Effects of inhaled aviptadil (vasoactive intestinal peptide) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A2516.

Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

Lean-Luc Vachiéry, Ryan J. Tedford, Stephan Rosenkranz, Massimiliano Palazzini, Irene Lang, Marco Guazzi, Gerry Coghlan, Irina Chazova ve Teresa De Marco

ÖZET Pulmoner hipertansiyon (PH) altta yatan mekanizmanın bir sonucu olarak sol kalp hastalığında (SKH) sık görülür. 2013 yılında yapılan 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'ndan bu yana geçen son 5 yıl içinde SKH-PH, SKH-PH ile ilgili güçlükler ve kanıtlardaki eksikliklerin daha iyi anlaşılmasına yol açan önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde PH, grup 1 PH ile karıştırılabileceğinden oldukça karmaşık bir durumdur. En son elde edilen kanıtlara dayanarak SKH'ye bağlı PH için yeni bir hemodinamik tanım ve ayırıcı tanı açısından üç-basamaklı pratik bir yaklaşım önerilmektedir. Bu öneri hastalığa özgü bir "sol kalp" fenotipinin belirlenmesini ve girişimsel olmayan bir SKH-PH olasılık hesabını içermektedir. SKH-PH'nin girişimsel doğrulaması, pulmoner arter kama basıncının doğru ölçümünü ve olasılığı yüksek olan hastalarda tanıyı netleştirmek için uyarıcı testlerin yapılmasını temel alır. Son olarak, son yapılan çalışmalarda SKH'ye bağlı PH tedavisinde pulmoner arteriyel hipertansiyon için onaylanmış tedavilerin faydası gösterilememiştir.

Eur Respir J 2018; in press [https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018].

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH) sol kalp dolum basınçlarında, özellikle de sol atriyal basınçta pasif bir artış sonucu ortaya çıkan, yaygın bir sol kalp hastalığı (SKH) komplikasyonudur [1]. Şu anda ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) ≥ 25 mmHg ve pulmoner arter kama basıncında (PAKB) >15 mmHg artışla post-kapiller PH olarak tanımlanmaktadır [2]. Olguların çoğunda PH-SHK (grup 2 PH) altta yatan kalp hastalığının bir sonucu veya anormal bir biyo-belirteçidir. Ancak, pulmoner dolaşımın yapısı ve işlevi, pulmoner arteriyel ve venöz yeniden şekillenmeye yol açma olasılığı bulunan çeşitli mekanizmalardan da etkilenebilir. Kalp yetersizliğinde elde edilen son verilere istinaden PH'nin şiddetinin en çok venöz ve küçük pulmoner arteriyollerde intima kalınlaşmasıyla ilişkili olduğu bile öne sürülmektedir [1–3]. Bunun yanı sıra, sağ ventrikülün işlevi sıklıkla ardyük artışından bağımsız olarak etkilenebilir [4–7], daha fazla egzersiz kısıtlılığı ve kötü sonlanımla birlikte sağ ventrikül/pulmoner arter ünitesinin eşleşme kaybına neden olur [8–10]. Bu olay özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) durumunda geçerlidir [4–11]. 2013 yılında yapılan 5. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'ndan (WSPH) bu yana geçen son 5 yıllık sürede SKH-PH ile ilgili bilgilerimizde önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu makalede özellikle KEF-KY'ye bağlı PH üzerine odaklanarak bu bulgular, başlıca güçlükler ve bu hastalığa yaklaşımla ilgili öneriler özetlenmektedir.

SKH-PH tanımı ve sınıflandırması

2013 yılında düzenlenen 5.WSPH'de diyastolik PAB (dPAB) ile PAKB arasındaki diyastolik basınç farkı/gradiyentine (DBG) dayanarak izole post-kapiller PH'yi (IpkPH) kombine post-kapiller ve pre-kapiller PH'dan (KpkPH) ayırt etmek için yeni bir isimlendirme benimsenmiştir [1]. Ancak, bu tanım çok sınırlayıcı ve yoruma açık bulunmuş olup, DBG'nin grup 2 PH hastalarındaki sonucu öngörüp [12–15] öngörmeyeceği [16–21] konusunda tartışmalara yol açmıştır. Ardından sağ ventrikülün sonlanım üzerindeki etkisini daha iyi yansıttığı söylenen pulmoner

vasküler direnç (PVD) tanımı ortaya çıkmıştır [2]. Bugüne kadar SKH-PH'nin hemodinamik tanımı şu şekilde yapılmaktadır: 1) $\text{oPAB} \geq 25$ mmHg ve $\text{PAKB} > 15$ mmHg olduğunda post-kapiller PH; 2) $\text{DBG} < 7$ mmHg ve/veya $\text{PVR} \leq 3$ Wood Ünitesi (WÜ) olduğunda IpkPH ; ve 3) $\text{DBG} \geq 7$ mmHg ve/veya $\text{PVR} > 3$ WÜ olduğunda KpkPH . Bu iki farklı hemodinamik fenotip sağ kalp kateterizasyonu (SKK) sırasında elde edilen, hiçbiri olası kısıtlamalarından tam anlamıyla bağımsız olmayan çeşitli değişkenlerle daha ayrıntılı tanımlanabilir [22]. Son yıllarda yapılan analizler ve temel fizyoloji birlikte göz önüne alındığında SKH-PH'nin hemodinamik tanımının ağırlıklı olarak PAKB 'nin doğru ölçümüne dayalı olduğu ortaya çıkmaktadır.

Normal PAKB nedir ve nasıl ölçülür?

Normal bireylerde PAKB , 0 ile 2 mmHg arasındaki normal bir DBG 'de [1, 2, 22] 8.0 ± 2.9 mmHg ortalama \pm SS değeri ile dPAB 'a yakındır [23]. Bu nedenle, 2 standart sapma dikkate alınarak ≥ 14 mmHg değerinin anormal olduğunun düşünülmesi gerekir. Buna bağlı olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyonla (PAH) ilgili klinik çalışmalarda geçmişten beri $\text{PAKB} \leq 15$ mmHg (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin kalp yetersizliğiyle ilgili 2016 önerilerine [24]) uygun olarak ve $\text{PVD} > 3$ WÜ olan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Tutarsızlık olmaması için ölçüm yorumlarında genel bir yaklaşım sergilenmesi gerekir. Bu yaklaşımda kalp ve solunum döngüsü dikkate alınarak, sol ventriküler diyastol sonu basıncıyla (SVDSB) ilişki ve büyük v-dalgaları ve atriyal fibrilasyon varlığı gibi diğer kafa karıştırıcı faktörler açısından ölçüm zamanlamasını içerir [25]. Mitral darlık yokluğunda diyastol sonunda ölçülen PAKB (tipik olarak a-dalgası ortalaması veya alternatif olarak QRS aracılıklı yaklaşım) SVDSB'ye daha çok yaklaşır [25–27]. Tam tersine, geniş v-dalgalarının varlığında (mitral yetersizlik veya uyumsuz sol atriyum) ortalama PAKB (kalp döngüsünün tamamının ortalaması) diyastol sonu PAKB 'den daha yüksek olacak ve SVDSB'yi olduğundan yüksek gösterecektir. Bu durum bir çok çalışmada bildirilen negatif DBG değerlerinin nedeni olup, ayrıca a-dalgası bulunmayan atriyal fibrilasyonda da gözlenebilir [28–31]. V-dalgası sistolik PAB 'ı (sPAB) artırabileceğinden, ortalama PAKB yerine diyastol-sonu PAKB kullanılması yukarıda bahsedilen senaryolarda PVD 'nin olduğundan biraz daha fazla çıkmasına neden olabilir.

PH ayırıcı tanısında PAKB/SVDSB ölçümüyle ilgili öneriler

- İstirahat halinde ekspiryum-sonunda ölçülen bir $\text{PAKB} > 15$ mmHg değerinin SKH-PH ile tutarlılık gösterdiği düşünülmektedir. 2013 yılında yapılan 5. WSPH'den bu yana söz konusu kestirim değerinde değişiklik önerisinde bulunmaya yeterli yeni veri bulunmamaktadır.
- PAKB , SKH-PH'nin pre-kapiller bileşenini ve PVD hesaplamasını belirlemek için diyastol-sonunda ölçülmelidir. Sinüs ritminde bu ölçüm a-dalgasının ortalamasına karşılık gelir. Atriyal fibrilasyonda PAKB 'yi QRS başlangıcından 130-160 ms sonra ve v-dalgasından önce ölçmek doğrudur.
- PAKB ölçümü standartlarında değişiklik önerisinde bulunmayı gerektiren yeni veriler yoktur. Bu nedenle, solunum döngüsü üzerinden ortalama almak post-kapiller hastalarının bir çoğunun güncel PAKB kestirim değeriyle pre-kapiller hastalık şeklinde yeniden sınıflandıracağından PAKB değerlendirmesinin ekspiryum-sonunda yapılması önerisi kalıcılığını korumaktadır.
- En iyi uygulama, PH ayırıcı tanısı için SKK'nin stabil, akut olmayan olmayan klinik koşullarda yapılmasıdır. Göğüs ortasında uygun seviyelendirme ve dönüştürücünün atmosferik basınca "sıfır"lanması çok önemlidir. Hastalar bacakları düz durumda

sırtüstü konumlandırılmalı ve basınçlar spontan nefes alma sırasında (nefesi tutmadan) kaydedilmelidir. Ölçümler %10 kabul sınırları dahilinde değerler elde edecek şekilde üç kez tekrarlanmalıdır.

- PAKB yüksek ve doğruluğu şüpheliyse, kama pozisyonunda kan oksijen saturasyonu ölçümü için örnek alınmalıdır. PAKB oksijen saturasyonu <%90 ise, doğrudan SVDSB ölçümü yapılmalıdır.
- İstirahat halindeki PAKB'den bağımsız olarak SKH'yı düşündürdüğünden ciddi büyük v-dalgalarının varlığına dikkat edilmelidir.

KpkPH nasıl tanımlanır?

2013 yılında yapılan 5. WSPH'den bu yana 1) klinik profil özelliklerini ortaya koyan, 2) hemodinamik özellikleri açıklayan ve 3) sonuç öngörü faktörlerini belirleyen SKH-PH kanıtları türetilmiştir. Aslında prognoz üzerinde etkisi olabileceğinden, tedaviyi değiştirebileceğinden ve klinik çalışma tasarımı için bir temel oluşturacağından post-kapiller PH'de pre-kapiller bileşenin saptanması kritik önem taşır [32]. Bunun yanı sıra, KpkPH egzersiz kapasitesinde azalma ve PAH'a benzer bir fenotiple ilişkilendirilmiştir [21, 33]. Son olarak, son zamanlarda KpkPH'nin İpkPH'den farklı olabilecek bir genetik profil gösterebileceği öne sürülmüştür [16].

Ne yazık ki bu geriye dönük çalışma popülasyonları heterojendir, bu popülasyonlar salt düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) kohortları [16–18], tüm SKH nedenleri [12, 15, 20, 21, 28, 34], salt kalp kapak hastalığı (KKH) kayıtlarına [13, 14] kadar değişkenlik gösterir. SKH-PH'nin tipik profili, yükselmiş PAKB (>20 mmHg), hafif derecede yükselmiş oPAB (25–40 mmHg), düşük kardiyak indeks ($\leq 2.5 \text{ L}\cdot\text{dk}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$), yükselmiş transpulmoner basınç gradiyenti (TPG) (>12 mmHg), normal DBG (<3 mmHg) ve 3 ila 4.9 WÜ arasında değişen PVD birlikteliğini içerir. Buna ek olarak, sağ atriyal basınç sürekli yüksektir (>10 mmHg), yükselmiş PAKB ile birlikte olması aşırı sıvı yüklenmesi veya perikardiyal kısıtlama olduğunu düşündürülebilir. Son olarak, çalışmaların çoğunda yukarıda bahsedilen kısıtlamalarla açıklanabilecek önemli oranda (kabaca üçte bir) negatif DBG bildirilmiştir [27]. Bu durum hastaların yaklaşık %40'ını etkileyen yüksek atriyal fibrilasyon oranıyla uyumludur.

SKH-PH'de ideal bir sonlanım öngördürücü faktörü arayışı çelişkili bulgulara yol açmıştır. Çok değişkenli analizde çeşitli öngörü faktörleri saptanmıştır: oPAB ve PVD kombinasyonu [13, 16], tek başına [19, 20] veya oPAB ve PAKB ile birlikte [16] pulmoner arteriyel uyum (PAU) veya oPAB ve DBG kombinasyonu [12]. Bir meta-analizde SKH-PH'de sağkalımı öngörmek için PVD, DBG ve/veya PAU kullanılan retrospektif 10 çalışma saptanmıştır [35]. Söz konusu analize tutarlılık sağlamak ve keyfi kestirim değerlerinden bağımsız olarak riski her bir değişkende teker teker daha iyi ayırt etmek için sadece sürekli değişkenlerin prognostik gücünün bildirildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Analiz yaklaşık 15 yıldır takip edilen toplam 2513 hastayla yapılmıştır. Hemodinamik profilde ortalama oPAB, PVD, DBG ve PAU değerlerinin sırasıyla 35 mmHg, 3.0 WÜ, 1.2 mmHg ve 2.5 mL·mmHg⁻¹ olduğu saptanmıştır. Bu analizde DBG, PVD ve PAU'nun sağkalımla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Ancak, hem PVD hem de PAU, DBG'ye göre daha güçlü birer sonlanım öngördürücü faktördür [35]. Prognozda değişkenlerin kombinasyonun tek başına bir değerden daha iyi olabileceği öne sürülmüştür [35]. İlginç bir şekilde, üç büyük Amerikan kohortuyla yapılan yeni bir analizde daha yüksek bir pulmoner arter esnekliğinin ve düşük PAU'nun tüm kalp yetersizliği spektrumunda, hatta direnç gösteren yük normal olduğunda bile ölüm oranında ve ventriküler fonksiyon bozukluğunda artışa neden

olduğu gösterilmiştir [36]. Bu da kalp yetersizliğine bağlı KpkPH'de total sağ ventriküler yükün sonuçla yakından bağlantılı olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Son olarak, 2587 PH-KEF-KY hastasıyla yapılan yeni bir retrospektif analizde TBG ≥ 12 mmHg, PVD ≥ 3 WÜ ve DBG ≥ 12 mmHg değerlerinin ölüm oranı ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarının öngörücüleri olduğu gösterilmiştir [37].

Bu nedenle, post-kapiller PH'nin pre-kapiller bileşenini en iyi tanımlama şekli tartışılmaya devam etmektedir; SKH-PH'yi tanımlamak amacıyla önerilen hemodinamik değişkenlerin hiçbiri [22] sınırsız değildir.

Öneriler

- PH'nin genel tanımında yapılan değişiklikler dikkatli bir şekilde incelendikten sonra [36], SKH'de önerilen hemodinamik PH tanımı şudur: 1) lpkPH: PAKB > 15 mmHg ve mPAB > 20 mmHg ve PVD < 3 WÜ; ve 2) KpkPH: PAKB > 15 mmHg ve mPAB > 20 mmHg ve PVD ≥ 3 WÜ.
- Katı bir hemodinamik tanımın ötesinde hastanın prognozunu daha iyi belirlemek için başka hastalık belirteçlerine bakılabilir. Bunlar ek bir hemodinamik belirteç (örn. DBG veya PAU), kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) profili (seviye V'_E/V'_{CO_2} (ventilasyon dakikası/oksijen alımı) eğrisi, egzersiz titreşimli ventilasyonu, soluk-sonu karbondioksit basıncı (P_{ETCO_2})), sağ ventriküler fonksiyon ve sağ ventrikül/pulmoner arter eşleşme endeksleri (uyum ve esneklik) ve biyobelirteçleri içerir. KEF-KY'ye bağlı PH bağlamında interleukin-1 üst ailesinin bir üyesi olan ST2 N-terminal pro-brain natriüretik peptidin (NT-proBNP) tamamlayıcısı olabilir [24].
- Basit hemodinamik tanımların kısıtlamaları göz önüne alındığında ileride yapılacak çalışmalarda lpkPH ile KpkPH arasında ayırım yapacak biyobelirteçler ve başka hemodinamik-olmayan tanı araçlarının geliştirilmesi amaçlanmalıdır.

SKH-PH'de tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanı

Her ne kadar SKK PH tanısında altın standart olsa da, özellikle risk faktörleri veya belgelenmiş kardiyovasküler hastalık (KVH) birlikteliğinde idiyopatik PAH (iPAH) ile SKH-PH arasında bariz bir ayırım yapmaya yeterli değildir [1, 2, 32, 34, 38]. Bu nedenle, ayırıcı tanı konusunda üç-basamaklı bir yaklaşım önerisinde bulunuyoruz: 1) grup 2 PH'nin özelliklerini oluşturan klinik fenotipin saptanması, 2) hangi hastalara invaziv değerlendirme yapılması gerektiğini belirlemek için test-öncesi olasılık saptanması ve 3) seçili olgularda provokatif testi içerebilecek hemodinamik değerlendirme.

SKH'ya bağlı PH'de klinik fenotip

Revize edilen klinik sınıflandırmada grup 2 PH'de üç ana konu birbirinden ayrı tutulmaktadır [38]: 1) KEF-KY'ye bağlı PH, 2) DEF-KY'ye bağlı PH ve 3) KKH'ye bağlı PH. Diğerlerinin etiyojilerinin tersine, KEF'ye bağlı PH, PAH ve kronik tromboembolik PH (KTEPH) arasında ayırım yapmak güç olabilir. Aslında, PAH hastalarında klasik kardiyovasküler risk faktörleri bulunabilir [32, 34, 39]. Sistemik skleroz hastaları PH ve pulmoner vasküler hastalık (PVH) varlığından bağımsız olarak sol ventriküler tutulumuyla ortaya çıkabilir [40]. KTEPH hastalarında pulmoner arter tıkanıklığı nedeniyle PAKB'nin ölçülmesi güç olabilir, hastalarda eşzamanlı kardiyak tutulum olabileceğinden SVDSB yüksek çıkabilir [41]. Son olarak, KEF-KY [32] ve KEF-KY'ye bağlı PH bulunan hastalarda [42] bağımsız bir sonlanım öngörücü olan düşük akciğer oksijen difüzyon kapasitesi (DLCO) ortaya çıkabilir [43]. Bu olası

kafa karıştırıcı faktörlerin hepsi PH'in yanlış sınıflandırılmasına neden olabilir.

Normalde grup 2 PH ile bağlantılı klinik özellikler, ekokardiyografik anormallikler ve diğer testler (örn., manyetik rezonans görüntüleme ve KPET) gibi faktörleri biraraya getirerek bu durumdan kaçınılabilir [1, 2, 39]. İlginç bir şekilde, COMPERA kayıt çalışmasında bu tür risk faktörlerinin prevalansı özellikle eşzamanlı kardiyovasküler hastalıklar bulunan yaşlı bir alt grupta ("atipik PAH" olarak geçmektedir) ve KEF-KY'ye bağlı PH hastalarında yüksek bulunmuştur [34]. Önemli bir konu da iPAH, "atipik PAH" ve KEF-KY'ye bağlı PH'de tanı sırasında hastaların sırasıyla %10, %42 ve %54'ünde yüksek atriyal fibrilasyon oranı bildirilmiş olmasıdır.

SKH'ye bağlı PH'nin test-öncesi olasılığı

Doğru bir ayırıcı tanı için tek bir değişken yeterli olmayacağından, önceki özelliklerin birlikte kullanılması, grup 2 PH'nin test-öncesi olasılığını saptamaya yardımcı olabilir. Geçerliliği sınanmamış retrospektif tek merkezli analizlerden [44–48] klinik ve klinik-olmayan özellikleri birleştiren bileşik skorlar elde edilmiştir. Bu özelliklerin birleştirilmesiyle ilgili bir öneri Tablo 1'de gösterilmektedir, bunların bazıları yüksek SKH-PH olasılığı belirteçleridir (önceki kardiyak girişimler, tanı sırasında atriyal fibrilasyon varlığı, yapısal SKH ve KPET anormallikleri gibi). Bu yaklaşım güncel genel PH tanısı stratejisiyle paralellik göstermektedir [2, 49], ayrıca son zamanlarda KEF-KY değerlendirmesinde de önerilmiştir [50].

SKH-PH'de hemodinamik değerlendirme

Genel bir kural olarak, SKH-PH tanısında girişimsel yöntemler, revize edilmiş tanı algoritmaları kullanılarak semptomlar ve ekokardiyografik özelliklere göre orta veya yüksek PH olasılığı saptanan hastalarda kullanılır [51]. PH nedeni olarak *yüksek SKH olasılığı* bulunan hastalarda genel tedavi altta yatan hastalığa yönelik önerilere uygun olarak yönlendirilmelidir. *Orta derecede olasılık* bulunan hastalarda girişimsel tanı yöntemleri, PAH risk faktörleri olan (örn., sistemik skleroz), KTEPH veya açıklanamayan dispne bulunan olgularda uygulanabilir. Sağ ventrikül anormallikleri bulunanlarda tedavi üzerinde etkisi olabileceğinden girişimsel değerlendirme gerekebilir (Şekil 1a). Birden fazla yanıltıcı faktör bulunması ve girişimsel ölçümlerin yorumlanmasındaki karışıklık nedeniyle SKK'nın uzman merkezlerde yapılması gerekir [2]. Sağlıklı bireylerin KEF-KY hastalarından ayırımında [51–54] veya PAKB normalin üst sınırında (NÜS) (yani, 13–15 mmHg) olan hastalarda, SKH-PH'yi ortaya çıkarmak için SKK sırasında uyarıcı testler yapmak fayda sağlayabilir [55–58]. Bu amaçla, klinik uygulamalarda hem egzersiz testi hem de sıvı yükleme kullanılmaktadır (Tablo 2).

Kademeli artan dinamik egzersiz sırasında kardiyak debide (KD) $<10 \text{ L}\cdot\text{dk}^{-1}$ artışla oPAB için NÜS değerleri $>30 \text{ mmHg}$ 'ya ulaşabilir ki bu da 3 WÜ toplam pulmoner vasküler dirence (TPR=oPAB/KD) karşılık gelir [59, 60]. Egzersiz sırasında PAKB için NÜS değerinin 15 ila 25 mmHg arasında olduğu düşünülmektedir, ancak yaşlı bireylerde daha yüksek değerler kaydedilebilir [59, 60]. Buna ek olarak, vücut pozisyonu (sırtüstü değerler ortalama dik pozisyondan 5 mmHg daha yüksek olacaktır), yaş, cinsiyet, egzersiz süresi ve solunum döngüsüne göre zamanlama gibi başka faktörler egzersiz sırasında PAKB'nin yorumlanmasını etkileyebilir [60, 61–64]. Bu sorunların bir çoğu yakın zamanda yayınlanan bir makalede ele alınmaktadır [60]. Basınçlar dakikalar içerisinde normale dönebileceğinden, orta-yaşlı sağlıklı bireylerde, PAKB ve oPAB'da başlangıçta görülen artışların ille de anormal kardiyopulmoner

fizyoloji anlamına gelmediği son verilerde ortaya konmuştur [61]. Bu nedenle egzersize anormal PAKB yanıtını tespit edecek NÜS bilinmemektedir. Aşırı KVH bulunmayan yaşlı bireylerde >25 mmHg PAKB değerlerinin normalde de saptanabilmesi rağmen [61], bazı araştırmacılar kalp yetersizliği tanısı için 25 mmHg'lik bir kestirim değeri önermektedirler [51–54]. Son olarak, yaş ve cinsiyete göre farklı kestirim değerleri kullanılabilir [55, 62, 63]. Bu nedenle, akıma-uyarlanmış bir PAKB ölçütü tek bir PAKB ölçümünden daha uygun olabilir [59, 60], yeni çalışmalar >2 mmHg·L⁻¹·dk⁻¹ PAKB/KD eğrisinin fonksiyonel kapasitede azalma, yüksek NT-proBNP ve azalmış kalp yetersizlikli sağkalıma neden olduğunu ortaya koymuştur [61].

Tablo1 Sol kalp hastalığı (SKH) fenotipi ön test olasılığı

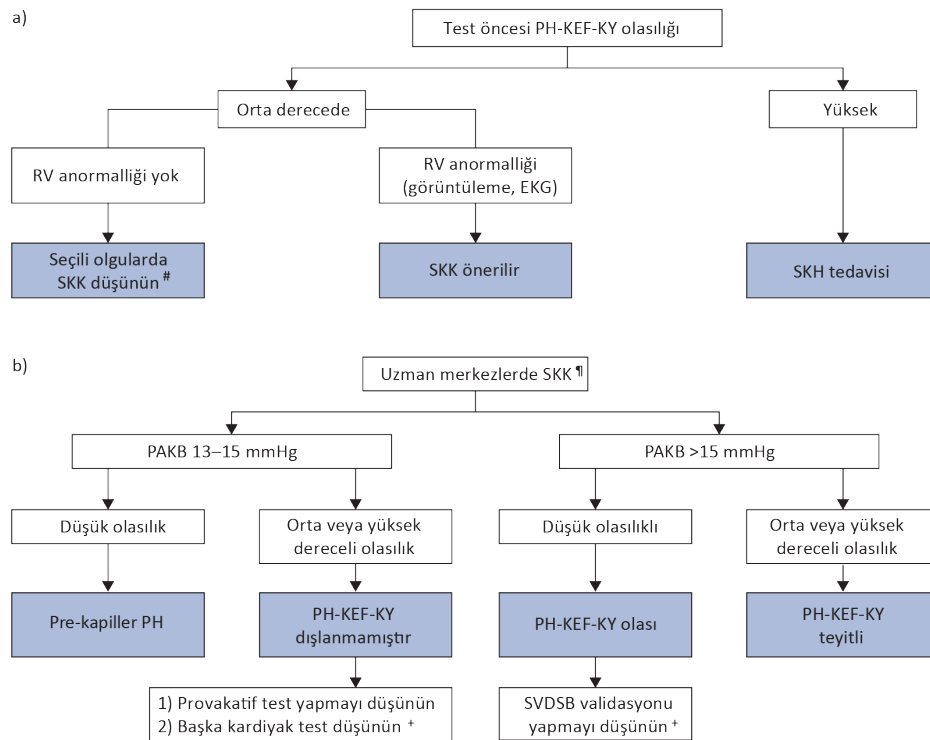
Özellik	Yüksek olasılık	Orta olasılık	Düşük olasılık
Yaş	>70 yaş	60-70 yaş	<60 yaş
Obezite, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı/diyabet	>2 faktör	1-2 faktör	Hiçbiri
Daha önce kardiyak girişim [#]	Evet	Hayır	Hayır
Atriyal fibrilasyon	Mevcut	Paroksizmal	Hayır
Yapısal SKH	Var	Hayır	Hayır
EKG	LBBB veya LVH	Hafif LVH	Normal veya RV strain bulguları
Ekokardiyografi	LA dilatasyonu; >2 evre mitral akım	LA dilatasyonu yok; <2 evre mitral akım	LA dilatasyonu yok; E/e'<13
KPET	Hafif yükselmiş V _E /V _{CO2} eğimi; EOY	Yükselmiş V _E /V _{CO2} eğimi veya EOY	Yüksek V _E /V _{CO2} eğimi; EOY yok
Kardiyak MRG	LA strain veya LA/RA>1		Sol kalp anormallikleri yok
LBBB: sol dal bloku; LVH: sol ventriküler hipertrofi; RV:sağ ventrikül; LA: sol atriyal; E/e': erken mitral iç akış hızı/mitral halka erken diyastolik hız oranı; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; V _E : dakika ventilasyonu; V _{CO2} :karbondioksit üretimi; EOY: egzersizde titreşimli ventilasyon; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; RA: sağ atriyal. #koroner arter ve/veya valvüler cerrahi ve/veya cerrahi-dışı, perkütanöz girişimleri de içeren prosedürler.			

Egzersiz sırasında basınç ölçümü teknik açıdan güç olduğundan ve özel ekipman gerektirdiğinden sıvı yüklemesi daha kolay standart hale getirilebilir ve her yerde uygulanabilir. Azalmış sol ventriküler diyastolik uyumu ya da KKH olan hastalar, artmış sistemik venöz dönüşü maruz bırakıldıklarında, PAKB'de hızlı artış meydana gelir [53, 54]. Her ne kadar önemli derecede olmasa da sıvı yüklemesi, yaşa, cinsiyete, verilen sıvı miktarına ve hızına bağlı olarak sağlıklı gönüllülerde de PAKB'yi artırır [52]. Bu nedenle, PAKB için test kestirim değerlerinin standardizasyonu çelişkiler barındırmaktadır [53–55,65, 66]. Pre-kapiller PH bulunan hastaların %20 kadarında sıvı yüklemesi sonrasında PAKB'de >15 mmHg artışın ortaya çıkabildiği gösterilmiştir [56, 57, 65]. Buna karşın, güncel veriler sıvı yüklemesi

sonrası oluşan 18–20 mmHg’lik bir PAKB değerin NÜS’ü temsil edebileceğini ortaya koymaktadır (Tablo 2) [53, 66]. Egzersiz testi ve sıvı yüklemesinin avantaj ve dezavantajları Tablo 3’de verilmektedir.

Öneriler

- Risk faktörlerinin PVH’nin nedeni olduklarını öne sürmeksizin birlikte var olduklarını ifade için “kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte PAH” ifadesi tercih edilmelidir. PAH gelişiminde eşlik eden hastalıkların rolü gösterilmemiştir ve belirsizliğini korumaktadır.
- Grup 2 PH (ağırlıklı olarak KEF-KY) ve PAH ayırıcı tanısı için üç basamaklı bir yaklaşım izlenmelidir: 1) SKH-PH’yi düşündüren klinik bir fenotipin saptanması, 2) SKH-PH’ye yönelik bir test-öncesi olasılığın belirlenmesi ve 3) hemodinamik değerlendirme.
- Orta derecede SKH-PH olasılığı, sağ ventriküler anormallik ve PAH/KTEPH için risk faktörleri bulunan hastalarda girişimsel değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 1b).
- PAKB değeri 13–15 mmHg olan ve yüksek/orta derecede PH-KEF-KY olasılığı bulunan hastalarda uyarıcı test yapmanın KEF-KY’ye bağlı PH’yi ortaya çıkaracağı göz önünde bulundurulmalıdır. Teknik nedenler ve basınç kayıtlarının güvenilirliği için ayırıcı tanıda egzersiz yerine sıvı yüklemesi tercih edilmektedir.
- 5 dakika süreyle 500 ml tuzlu su çözeltisi uygulandıktan hemen sonra PAKB değerinin >18 mmHg olması anormal kabul edilmelidir.



ŞEKİL 1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine (KEF-KY) bağlı pulmoner hipertansiyonda (PH) hemodinamik değerlendirme. RV: sağ ventrikül; SKK: sağ kalp kateterizasyonu; SKH: sol kalp hastalığı; PAKB: pulmoner arter kama basıncı; SVDSB: sol ventriküler diyastolik-sonu basıncı; KTEPH: kroniktromboembolik PH. a) SKH-PH’nin test-öncesi olasılığı Tablo1’de sunulan özelliklere dayalıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon/CTEPH risk faktörleri mevcut olduğunda ve/veya sağ ventrikül anormallığı bulgusu varsa orta derecede olasılıkta SKK yapılması önerilir. Olasılık yüksekse, hastalar SKH önerilerine uygun olarak tedavi edilmelidir. b) PH değerlendirmesinde SKK uzman merkezlerde

yapılmalıdır. Orta derecede/yüksek derecede olasılığı bulunan (Tablo 1) ve PAKB değeri 13 ila 15 mmHg arasında olan hastalarda PH-HFpEF dışlanmaz; provokatif test yapılması (Tablo 2 ve 3) göz önünde bulundurulmalıdır. #: sistemik skleroz bulunan hastalarda, CTEPH ve/veya açıklanamayan dispne risk faktörleri; ¶: [2] sonrasında; +: iPAKB>15 mmHg iseSVDSB validasyonu düşünülmelidir.

• Ancak, bunun tedaviyi nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. “Anormal” yanıtı olan hastalarda PAH’a özgü tedaviler başlatıldığında yanıtın ve yan etkilerin yakından izlenmesi gibi konulara dikkat edilmelidir.

SKH-PH’de klinik çalışmalar ve tedavi

PAH gelişiminde rol oynayan yolaklar, kalp yetersizliği ve SHK’ye bağlı PH’nin patogeneze katkı sağlayabilir, bu durum bu yolakların söz konusu ortamda rolünün araştırılmasına bir gerekçe oluşturmaktadır [1, 2, 32, 39]. Yakın zamana kadar çalışmaların çoğu DEF-KY hastalarında yapılmaktaydı ve hayal kırıklığı yaratan sonuçlara neden oluyordu [1, 2, 32, 39]. Bosentan ile yapılan ENABLE çalışmalarının bulguları yakınlarda yayınlanmış olup, endotelin-1’i bloke etmenin DEF-KY hastalarının sonuçları üzerinde etkisi olmadığı teyit edilmiştir [67]. SOCRATES programında bir guanilat siklaz uyarıcısı olan verisiguatın DEF-KY [68] ve KEF-KY’deki [69] rolü değerlendirilmiştir. SOCRATES-Reduced çalışmasında verisiguat 12. haftada NT-proBNP seviyesini plaseboya kıyasla değiştirmemiştir [68]. SOCRATES-Preserved çalışmasında da benzer sonuçlar gözlenmiş olup, ortak birincil sonlanım noktası olan sol atriyal hacim endeksi üzerinde etki saptanmamıştır [69]. İnhalasyon sodyum nitritin sol taraftaki dolum basınçlarını ve istirahat halinde [70] ve egzersiz sırasında [71] PAB’ı akut bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak çok-merkezli INDIE-KEF-KY çalışmasında (ClinicalTrials.gov numarası NCT02742129) bileşiğin KEF-KY’de 12 haftadan sonra egzersiz kapasitesi üzerinde faydası gösterilmemiştir [72].

2013 yılından bu yana SKH-PH hastalarıyla çeşitli randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır (Tablo 4). KEF-KY’ye bağlı PH bulunan 52 hastada, 12 haftada günde 3 kez alınan 60 mg sildenafilin etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır [73]. Birincil sonlanım noktası olan oPAB’da etki gözlenmezken, daha önce tek-merkezli bir çalışmada PVD’de azalma ve egzersiz kapasitesinde artış gösterilmiştir [74]. Bir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat KEF-KY’ye bağlı PH hastalarında 12 hafta sonunda oPAB’ı düzeltmemiştir [75].

Tablo 2 Normal ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (KEF-KY) egzersize pulmoner arteriyel kama basıncı (PAKB) yanıtı ve normal, KEF-KY ve pulmoner hipertansiyonda (PH) sıvı yüklemesine verilen yanıt

İlk yazar [ref.]	Hastalar n	Yaş (cinsiyet)	Protokol	Ortalama PAKB: istirahat ile pik mmHg arası	Yorum
Egzersiz					
WRIGHT [62]	28 sağlıklı	55 yaş (12 kadın)	Yarı-dik	11±3–22±5,erken 17 ± geç 6	Zaman değişkeni değişimleri, erken artış ve geç azalma

WOLSK [63]	62 sağlıklı	20-80 yaş (%50 kadın)	Sırtüstü	8-10 dinlenme; 16 bacak kaldırma; %25 pik V'O2'de 19; %75 pik V'O2'de 23	Yaşlıların %35'inde PAKB>25 mmHg
ANDERSEN [52]	26 (14 KEF-KY, 12 kontrol)	70 yaş KEF-KY (%57 kadın); kontroller 63 yaş (%58 kadın)	Sıvı yükleme ile sırtüstü egzersiz karşılaştırması	Kontrol: 7±3-13±5; KEF-KY: 14±3-32±6	Sağlıklı olgularda benzer artış; KEF-KY'de egzersiz ile sıvı yükleme karşılaştırması sırasında tüm dolun basınçlarında 2 kat artış
Sıvı yükleme					
FUJIMOTO [53]	60 sağlıklı; 11 KEF-KY	Genç: <50 yaş; yaşlı: ≥50 yaş	100-200 mL dk ⁻¹	Genç: 10±2-16±2; yaşlı: 9±2-17±2; KEF-KY: 14±4-20±4	Normal olanlar PAKB'de 18-19 mmHg'ye ulaşır
ANDERSEN [52]	26 (14 KEF-KY, 12 kontrol)	70 yaş KEF-KY (%57 kadın); kontroller 63 yaş (%58 kadın)	10mL·kg ⁻¹ ·dk ⁻¹ tuz çözeltisi (150 mL·dk ⁻¹)	Kontrol: 7±3-13±5; KEF-KY: 14±3-21±4	Sağlıklı bireylerde benzer PAKB artışı
FOX [55]	107 PH kuşkusuz bulunan SSc	59 yaş PAH (%94 kadın); 66 yaş OPVH (%64 Kadın)	500 mL tuz çözeltisi (5-10 dk)	PAH: 8±3-12±2 (LVEDB 9-12); OPVH: 12±3-17±5 (LVEDB 15-21)	Retrospektif analiz; OPVH PAKB'de >15 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır
ROBBINS [57]	207 PAH	51 yaş PAH (%82 kadın); 57 yaş OPVH (%74 kadın)	500 mL tuzlu çözelti (5-10 dk)	PAH: 9±3-11±4; OPVH: 12±2-19±3	Retrospektif analiz; %30'unda PAKB'de >15 mmHg artış, ağırlıklı kadın, çoğunluğu normal aralıkta
D'ALTO [65]	212 PH değerlendirmesi	58 yaş pre-kapiller (%68 kadın); 65 yaş post-kapiller	7 mL·kg ⁻¹ hızlı infüzyon	PAH: 9±2-12±2; HPH: 11±2-22±3	Gruplar arasında çakışma; PAKBP kestirim değeri 18 mmHg'de anormal yanıt

V'O₂: oksijen alımı; SSc: sistemik skleroz; PAH:pulmoner arteriyel hipertansiyon; LVEDB:sol ventriküler diyastol sonu basıncı; OPVH: okült pulmoner venöz hipertansiyon (sıvı yükleme sonrası PAKB>15 mmHg şeklinde tanımlanır); HPH: sol kalp hastalığına bağlı gizli pulmoner hipertansiyon

Özellikle KpkPH hastalarının dahil edildiği tek çalışma MELODY-1 çalışmasıdır [76]. Hastalar plasebo veya 10 mg masitentan alacak şekilde randomize edilmiştir. Ana sonlanım noktasında başlangıçtan tedavi sonuna kadar olan süreçte önemli sıvı tutulması (parentreal diüretik uygulanması veya aşırı sıvı yüklenmesi nedeniyle $\geq\%5$ veya ≥ 5 kg kilo alma) veya New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıf (NYHA FK) değerlendirmesinde kötüleşmeden oluşan bir bileşik sonlanım noktası değerlendirilmiştir. Keşif amaçlı sonlanım noktaları ise 12. haftada NT-proBNP ve hemodinamiklerdeki değişikliklerden oluşmuştur. Çoğunlukla ilk ayda plaseboya kıyasla masitentan tedavisi sıvı tutulması riskinde %10.1 artışla ilişkilidir. 12. haftada masitentan grubunda PVD, ortalama sağ atriyal basınç veya PAKB'de plaseboya kıyasla değişiklik görülmemiştir.

Son olarak, SIOVAC çalışması sildenafil tedavisinin KKH düzeltildikten sonra ısrarcı PH bulunan hastaların sonucunu iyileştirip iyileştirmediğini saptamayı amaçlamıştır [77]. Çalışmaya dahil edilmeden en az 1 yıl önce başarılı bir kapak replasmanı veya onarım ameliyatı geçirmiş olan hastalar 6 ay süreyle günde 3 kez 40 mg sildenafil (n=104) veya plasebo (n=96) alacak şekilde randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası ölüm, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı, NYHA FK'de değişim ve hastanın genel öz-değerlendirmesini biraraya getiren birleşik bir klinik skordan oluşmaktaydı. Klinik skorda iyileşmenin plasebo grubunda anlamlı oranda daha sık olduğu (44'e karşı sildenafil alan 27 hasta) saptanmıştır. Tam tersine, sildenafil grubunda kötüleşmenin daha yaygın (33'e karşı plasebo grubunda 14 hasta) olduğu bulunmuştur. Kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı olmadan Kaplan–Meier sağkalım tahminleri sildenafil ve plasebo gruplarında sırasıyla 0.76 ve 0.86 bulunmuştur, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Nitrik oksit/cGMP yolağını değiştiren çalışmalara dahil edilen hastaların tipik profili, başlangıçta yüksek bir atriyal fibrilasyon oranı (%44-77) ve olguların yarısından fazlasında korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile yaşlı (70 yaş) kadınların ağırlıklı olduğunu göstermektedir. MELODY çalışması haricinde hastalarda 2 mmHg civarında DBG ve 3 WÜ'nin altında ya da biraz üzerinde PVD kombinasyonu ile gösterildiği üzere İpkPH bulunmaktaydı [73, 75, 77]. Tam tersine, MELODY çalışmasına kaydedilen hastalarda daha yüksek başlangıç NT-proBNP değerleri ile birlikte tipik bir KpkPH profili vardı, bu durum sağ ventriküler fonksiyonun kötü olduğunu göstermektedir [76]. SKH-PH'de PAH tedavileri/yolaklarını kullanan çeşitli çalışmalara başlanmak üzeredir (Tablo 5).

Tablo 3 Pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesinde egzersiz testi ve sıvı yüklemenin kısıtlılıkları ve avantajları

	Egzersiz testi	Sıvı yükleme
Semptom değerlendirmesinde klinik anlamlılık	+++	+

Ayrırcı tanıda klinik anlamlılık	+	+++
Temel avantajlar	Fizyopatolojiyi önemser; kapsamlı test, pulmoner vasküler hastalıkla ilgili ek bilgi edinilmesini sağlar (dinamik pulmoner vasküler direnç); kardiyopulmoner egzersiz testini tamamlayıcıdır	Uygulaması kolaydır, özel bir ortam gerektirmez; basınç okumalarının yanlış yorumlanma riski çok azdır; pulmoner arteriyel kama basıncını tanımlayan daha iyi oluşturulmuş kestirim değeri
Temel sınırlamaları	Özel ve donanımlı ortam gerektirir; test uygulamasında uzmanlık gerektirir; egzersiz sırasında basınç okuma; normal yanıt aralığı belirsizdir	Hastalık durumunda yanıt bilinmiyor; yanıtın yaşa bağlı olması
Standart protokol	+/-	++

Son dönem kalp yetersizliğinde PH ve vazoreaktivite testi

Kalp nakli bağlamında, TPG >15 mmHg ve PVR >5 WÜ olan hastalarda PH artmış 30-günlük mortalite ile ilişkilidir [78]. Mortalite ve morbidite riski oPAB, TPG ve PVD'deki progresif yükselmeye birlikte artış gösterir [79]. Son olarak, PH kalp naklinden hemen sonra geri döner, PVD'de en belirgin azalma transplantasyondan sonraki 1 ay içerisinde gözlenir [80]. Sol ventrikül destek cihazı (SVDC) takılması kalp nakli yapılacak olan adaylarda "sabit" PH'yi hızla düşürür, sağkalım sonuçları bu durumun olmadığı hastalara benzer hale gelir [81]. Buna ek olarak, sağ ventriküler ardyükü SVDC takılmasıyla neredeyse her zaman düşer ve bu düşüş hızlı gerçekleşir [82]. Bu nedenle tüm adaylarda nakil listesine alınmadan önce ve listede bulunan hastalarda özellikle tersine çevrilebilir PH veya kötüleşen kalp yetersizliği varlığında 3-6 aylık aralıklarda SKK yapılması önerilir [83]. PH olmayan, en az bir implant-sonrası SKK yapılmış olan SVDC takılı hastalarda daha az değerlendirme gerekmektedir [84]. Kalp naklinde güncel öneriler sPAP >50 mmHg ise ve TBG \geq 15 mmHg ya da PVD >3 WÜ ise ve sistemik sistolik arteriyel basınç >85 mmHg ise akut vazodilatör değerlendirme yapılması şeklindedir [83]. Ancak, kullanılacak olan ilaçla ilgili özel öneriler bulunmamaktadır. Bunun dışında vazoreaktivite testinin rolü SKH-PH'deki sonucu açık bir şekilde öngörmez [1, 2, 20]. Son olarak, kalp nakli ve/veya SVDC bekleyen hastalarda PAH-onaylı tedavilerin kullanımını destekleyen bulgular yetersizdir.

Tablo 4 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü/nitrik oksit ve endotelin yolaklarını hedef alan yeni tamamlanmış randomize kontrollü çalışmalar

İlk yazar veya çalışma [ref.]	Çalışma ilacı	Doz	Hastalar n	Süre	Popülasyon	Birincil sonuç	Bulgu
GUAZZI [74]	Sildenafil	50 mg Günde 3 kez	44	12 ay	KEF-KY	PVD, RV performansı, KPET	İyileşme
LEPHT [75]	Riosigat	0.5, 1 veya 2 mg Günde 3 kez	201	16 hafta	KEF-KY	plaseboya göre oPAB	Değişim yok

HOENDERMIS [73]	Sildenafil	60 mg Günde 3 kez	52	12 hafta	KEF-KY	plaseboya göre oPAB	Değişim yok
SIOVAC [77]	Sildenafil	40 mg Günde 3 kez	231	24 hafta	KKH	Bileşik klinik skor#	Aktif grupta kötüleşme
MELODY-1 [76]	Masitentan	10 mg Günde bir kez	48	12 hafta	HF (EF>%30); %75 KEF- KY	Güvenlilik ve tolerabilite	Aktif grupta +%10 sıvı tutulması
<p>KYF:kalp yetersizliği; KEF:korunmuş ejeksiyon fraksiyonu; PVD: pulmoner vasküler direnç; RV: sağ ventriküler; KPET: kardiyopulmoner egzersiztesti; DEF: düşük ejeksiyon fraksiyonu; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; KKH: kalp kapak hastalığı. #:ölüm, KY nedeniyle hastane yatışı, New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıf'ında değişim ve hastanın genel özdeğerlendirmesinde değişimden oluşur</p>							

Tablo 5 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda planlı ve devam eden çalışmalar

Çalışma#	Çalışma ilacı	Doz	Olgular N	Süre	Popülasyon	Birincil sonuç
SERENADE [NCT03153111]	Masitentan	günde 1 kez 10 mg	300	52 hafta	LVEF \geq %40 ve ESC-tarafından tanımlanan KEF-KY; 12 ay içinde KY hastane yatışı ve/veya 6 ay içinde PAKB veya SVDSB>15 mmHg; yükselmiş NT-proBNP; PVD veya RVD	Hafta 24'de NT-proBNP'de başlangıca göre % değişimi
SOPRANO (NCT02554903)	Masitentan	Günde bir kez 10 mg	78	12 hafta	45 gün içinde LVAD; PAKB \leq 18 mmHg ve PVD>3WUile SKK ile PH	Hafta 12'nin başlangıca PVD oranı
DYNAMIC (NCT02744339)	Oral riosigat	Günde 3 kez 1.5 mg	114	26 hafta	KEF-KY; oPAB >25 mmHg ve PAKB> 15 mmHg	KD'de değişim
Oral treprostiniil (NCT03037580)	Oral treprostiniil		310	24 hafta	LVEF \geq %50; randomizasyondan 90 gün içinde SKK; 6DYM> 200m	6DYM'de başlangıçtan hafta 24'e kadar olan değişim
PASSION (kayıtlı değildir)	Oral tadalafil	Günde bir kez 40 mg	320	NA	KEF-KY; PAKB>15mmHg ve oPAB> 25 mmHg ve PVD>3WU ile PH	İlk olguya kadar olan süre KY'nin neden olduğu hastane yatışı (hükmüne varılmış) veya herhangi bir nedenden dolayı ölüm olarak

						tanımlanmıştır
--	--	--	--	--	--	----------------

: ClinicalTrials.gov numaraları varsa verilmiştir. LVEF: sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği; KY: kalp yetersizliği; KEF: korunmuş ejeksiyon fraksiyonu; PAKB: pulmoner arteriyel kama basıncı; SVDSB: sol ventriküler diyastol-sonu basıncı; NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptit; PVH: pulmoner vasküler hastalık; RVD: sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu; LVAD: sol ventriküler destek cihazı; SKK: sağ kalp kateterizasyonu; PVD: pulmoner vasküler direnç; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basıncı; KD: kalp DEBİSİ; 6DYM: 6-dk yürüme mesafesi; NA: mevcut değil.

Öneriler

- Henüz SKH-PH'yi PAH'a özel ilaçlarla hedef almanın faydalı olduğunu öneren çok-merkezli bir çalışma yoktur. Bu nedenle, grup 2 PH'de PAH tedavilerinin kullanılmasına karşı olan güçlü önerimizi devam ettiriyoruz.
- Buna ek olarak, bir güvenilirlik sinyali kabul edilmelidir: 1) PH kapsamında KKH girişimi sonrasında sildenafil kullanımı klinik kötüleşme ve ölüm riskinde artışa neden olmaktadır ve 2) kalp yetersizliğine bağlı KpkPH'de masitentan kullanılması sıvı tutulması riskinde artışa neden olmaktadır.
- MELODY-1 çalışması sonrasında grup 2 PH kapsamında PAH-onaylı tedavilerin rolünü araştırmak amacıyla yeni standartlar önerilmiştir. Devam edilirse, bu tür çalışmalar KpkPH ile KEKY'ye bağlı PH ile sınırlandırılmalıdır. Seçilen ilaç normalde KEF-KY hastalığını değiştirebilen bir ilaç olmalıdır. Son olarak, öncelikle güvenlik ve tolerebilite, hemodinamik ve/veya KPET etkililik sonuçları ile kanıt çalışmaları yapılmalıdır.
- SKH-PH hastalarında kalp nakli için değerlendirme kapsamı dışında vazoreaktivite testi yapılması önerilmez.

Sonuçlar

SKH'de PH yaygın bir durumdur; bu hasta alt grubunda anlamlı pulmoner vasküler değişiklikler görülse de bir hastalık değildir. PH-KEF-KY kohortlarıyla yapılan klinik araştırma ve ileriye dönük uzun-sürelili çok-merkezli analizler KpkPH'nin risk faktörlerinin daha iyi tespit edilmesine yardımcı olabilir ve sonucu öngören faktörler hakkında fikir verebilir. SKH'nin test-öncesi olasılık değerlendirmesi PH'de tanısal yaklaşımın bir parçası olmalıdır. Çok boyutlu bir öngörü puanı geliştirmek için yeni çalışmalar yapılması gereklidir. SKK'da girişimsel doğrulama diyastol-sonu ve ekspirasyon-sonunda istirahat halindeki PAKB ölçümünün doğru yapılabilmesi dikkat gerektirir. İstirahat halindeki değerleri 13 ila 15 mmHg arasında olan hastalarda sıvı yüklemesinden sonra PAKB'da >18 mmHg ve orta derecede/yüksek derecede KEF-KY olasılığında artışın anormal olduğu düşünülebilir. Buna karşın, bu popülasyonla çalışılmasının yanısıra lpkPH ile KpkPH arasında ayırım yapmak için hemodinamik-

olmayan alternatif stratejilerin çalışılması kuvvetle önerilmektedir. KpkPH hemodinamik görünüm artık post-kapiller PH fenotipinin üzerine PVD >3 WÜ ile tanımlanmaktadır. Son olarak, SKH-PH'de PAH tedaviler kullanılan çok-merkezli randomize çalışmalarda fayda gösterilmemiş olup, güvenilirlik endişeleri uyandırmıştır. Bunların SKH-PH'de kullanımı halen önerilmemektedir.

Çıkar çatışması: J-L. Vachiéry kuruma ödenen danışmanlık ve konuşmacı ödemeleri olduğunu Actelion Pharmaceuticals ve Bayer firmalarının klinik çalışmalarında araştırmacı olduğunu, Novartis firmasının kurumuna danışmanlık ödemeleri yaptığını ve çalışma sırasında Sonvie ve Pfizer'ın klinik çalışmalarında araştırmacı olduğunu, kuruma danışmanlık ücretleri ödendiğini; Arena Pharmaceuticals, Bial Portela ve Sonvie firmalarının klinik çalışmalarında araştırmacı olduğunu ve kuruma danışmanlık ve konuşmacı ücretleri ödendiğini; GSK ve Pfizer'ın klinik çalışmalarında araştırmacı olduğunu, kuruma danışmanlık ve konuşmacı ücretleri ödendiğini; MSD firmasından kuruma danışmanlık ücreti ve seyahat harcamaları ödemesi yapıldığını ve yayın başvurusu yapılan eser dışında Reata çalışmalarında araştırmacı olduğunu bildirmektedir. R.J. Tedford Actelion, J&J ve Merck firmalarından kişisel ödeme (Hemodynamic Core Lab) ve yayın başvurusu yapılan eser dışında Abbott firmasından yönetim kurulu üyeliği için kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. S. Rosenkranz Abbott, Actelion, Arena, Bayer, BMS, MSD, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics firmalarından seminer ve/veya danışmanlık için kişisel ödeme aldığını ve yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion, Bayer, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics firmalarından kurumsal araştırma başışı aldığını; ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu "Pulmoner dolaşım ve sağ ventriküler fonksiyon" Çalışma Grubu'nun başkanlığını yürüttüğünü bildirmektedir. M. Palazzini'nin beyan edecek herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır. I. Lang Actelion ve AOP Orphan Pharma firmalarından başış ve kişisel ödeme aldığını, yayın başvurusu yapılan eser dışında Sanofi ve Novartis firmalarından kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. M. Guazzi'nin beyan edecek herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır. G. Coghlan'ın beyan edecek herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır. I. Chazova'nın beyan edecek herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır. T. De Marco başvuru yapılan eser dışında Actelion Pharmaceuticals, Pfizer, United Therapeutics, Gilead, Boston Scientific, Bellerophon, Respirex, Arena Pharmaceutical ve Novartis firmalarından başış aldığını bildirmektedir.

Referanslar

- 1 Vachiéry JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D100–D108.
- 2 Galè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 3 Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 2018; 137: 1796–1810.
- 4 Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35: 3452–3462.
- 5 Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014; 130: 2310–2320.
- 6 Bosch L, Lam CP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1664–1671.
- 7 Rommel KP, von Roeder M, Oberueck C, et al. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004121.
- 8 Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016; 375: 1868–1877.
- 9 Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 542–550.
- 10 Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, et al. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 3293–3302.
- 11 Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction – stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1211–1221.
- 12 Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure: epidemiology, right ventricular function and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1234–1246.
- 13 O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002358.

- 14 Brunner NW, Yue SF, Stub D, et al. The prognostic importance of the diastolic pulmonary gradient, transpulmonary gradient, and pulmonary vascular resistance in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 1185–1191.
- 15 Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2525–2536.
- 16 Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290–299.
- 17 Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 289–297.
- 18 Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 9–16.
- 19 Palazzini M, Dardi F, Manes A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 248–255.
- 20 Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 467–474.
- 21 Dragu R, Rispler S, Habib M, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 74–80.
- 22 Naeije R, Gerges M, Vachiéry JL, et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004082.
- 23 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.
- 24 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
- 25 Houston B, Tedford R. What we talk about when we talk about the wedge pressure. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004450.
- 26 Nagy AI, Venkateshvaran A, Merkely B, et al. Determinants and prognostic implications of the negative diastolic pulmonary pressure gradient in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 88–97.
- 27 Reddy Y, El-Sabbagh A, Nishimura R. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 453–454.
- 28 Wright SP, Moayedi Y, Foroutan F, et al. Diastolic pressure difference to classify pulmonary hypertension in the assessment of heart transplant candidates. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004077.
- 29 Hannah E, Smart FX, Deschamps E. Mechanisms of discrepancy between pulmonary artery wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 267–269.
- 30 Dickinson MG, Lam CS, Rienstra M, et al. Atrial fibrillation modifies the association between pulmonary artery wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1483–1490.
- 31 Houston BA, Tedford RJ. Is pulmonary artery wedge pressure a Fib in A-Fib? *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1491–1494.
- 32 Hoepfer MM, Lam CS, Vachiéry JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017; 38: 2869–2873.
- 33 Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the precapillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 754–762.
- 34 Opitz C, Hoepfer MM, Gibbs JSR, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 368–378.
- 35 Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702427.
- 36 Tampakakis E, Shah S, Borlaug B, et al. Pulmonary effective arterial elastance as a measure of right ventricular afterload and its prognostic value in pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004436.
- 37 Vanderpool RR, Saul M, Nouraei M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 298–306.
- 38 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 39 Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 942–954.
- 40 Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 2360–2370.
- 41 Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 42 Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 490–498.
- 43 Hoper 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.

44 Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1096–1103.

45 Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, et al. A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 765–775.

46 D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 108–115.

47 Jacobs W, Konings TC, Heymans MW, et al. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 299–302.

48 Berthelot E, Montani D, Algalarrondo V, et al. A clinical and echocardiographic score to identify pulmonary hypertension due to HFpEF. *J Card Fail* 2017; 23: 29–35.

49 Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.

50 Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138: 861–870.

51 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.

52 Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–451.

53 Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62.

54 Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 41–48.

55 Lewis GD, Bossone E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013; 128: 1470–1479.

56 Fox B, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091.

57 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.

58 Maor E, Grossman Y, Balmor RG, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 151–158.

59 Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 728–737.

60 Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578.

61 Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004750.

62 Wright SP, Esfandiari S, Gray T, et al. The pulmonary artery wedge pressure response to sustained exercise is time-variant in healthy adults. *Heart* 2016; 102: 438–443.

63 Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen J, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 337–346.

64 Oliveira RK, Agarwal M, Tracy JA, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J* 2016; 47: 1179–1188.

65 D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017; 151: 119–126.

66 Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014; 7: 2–4.

67 Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure – primary results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 317–326.

68 Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction. The SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015; 314: 2251–2262.

69 Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1119–1127.

70 Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium nitrite improves exercise hemodynamics and ventricular performance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1672–1682.

71 Borlaug BA, Melenovsky V, Koepp KE. Inhaled sodium nitrite improves rest and exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Res* 2016; 119: 880–886.

72 Borlaug B, Anstrom K, Lewis G, et al. Inorganic nitrite delivery to improve exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE trial. 2018. www.abstractsonline.com/pp8/#!/4496/presentation/41749 Date last accessed: October 15, 2018.

73 Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565–2573.

74 Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164–174.

- 75 Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128: 502–511.
- 76 Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701886.
- 77 Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1255–1264.
- 78 Murali S, Kormos R, Uretski B, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896–904.
- 79 Kirklin J, Naftel D, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1988; 7: 331.
- 80 Goland S, Czer LR, Kass RM, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 312–318.
- 81 Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689.
- 82 Masri CS, Tedford RJ, Colvin MM, et al. Pulmonary arterial compliance improves rapidly after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2017; 63: 139–143.
- 83 Mehra M, Canter CE, Hanan 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.
- 84 Houston B, Kalathiya R, Stevens GR, et al. One-and-done: do left ventricular assist device patients on the transplant list really need frequent right heart catheterization assessments for pulmonary hypertension? *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1637–1639

Kronik akciğer hastalığı ve hipokside pulmoner hipertansiyon

Steven D. Nathan¹, Joan A. Barbera^{2,3}, Sean P. Gaine⁴, Sergio Harari⁵,
Fernando J. Martinez⁶, Horst Olschewski⁷, Karen M. Olsson⁸,
Andrew J. Peacock⁹, Joanna Pepke-Zaba¹⁰, Steeve Provencher¹¹,
Norbert Weissmann¹² ve Werner Seeger¹²

"6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tutanakları" Serisi No: 10
N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau tarafından hazırlanmıştır

Katılımcılar: ¹Inova Fairfax Hastanesi, Falls Church, VA, ABD. ²Barcelona Üniversitesi, IDIBAPS Klinik Hastanesi, Akciğer Hastalıkları Bölümü, Barcelona, İspanya. ³Solunum Hastalıkları Biyomedikal Araştırma merkezi, Madrid, İspanya. ⁴Matter Misericordiae Üniversite Hastanesi, Solunum Hastalıkları, Dublin, İrlanda. ⁵U.O. di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, Ospedale San Giuseppe, MultiMedica IRCCS, Milan, Italy. ⁶Weil Cornell Hastanesi, New York, NY, ABD. ⁷Graz Üniversite Hastanesi, Akciğer Bölümü, Graz, Avusturya. ⁸Hannover Tıp Fakültesi, Hannover, Almanya. ⁹Bölgesel Kalp ve Akciğer Merkezi, İskoç Pulmoner Vasküler Ünitesi, Glasgow, İngiltere. ¹⁰Papworth Hastanesi, Pulmoner Hipertansiyon Ünitesi, Cambridge, İngiltere. ¹¹Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec Research Center, Laval University, Quebec City, QC, Canada. ¹²Giessen ve Marburg Akciğer Merkezi Üniversitesi (UGMLC), Justus-Liebig Üniversitesi (DZL), Giessen, Almanya.

Yazışma adresi: Steven D. Nathan, Inova Fairfax Hospital, 3300 Gallows Road, Falls Church, VA 22042, USA. E-mail: steven.nathan@inova.org

Yazışma adresi: Werner Seeger, University of Giessen and Marburg Lung Center, Klinikstrasse 33, 35392 Giessen, Germany. E-mail: Werner.Seeger@UGMLC.de

ÖZET Pulmoner hipertansiyon (PH) sıklıkla değişik formlarda kronik akciğer hastalığı (KAH) bulunan hastaların seyirini karmaşılaştırır. KAH' a bağlı PH (KAH-PH) her durumda fonksiyonel becerilerde azalma, yaşam kalitesinde bozulma, daha fazla oksijen gereksinimi ve ölüm oranı riskinde artışa neden olur. KAH-PH' nin etiyojisi karmaşık ve çok değişkenlidir, farklı KAH biçimleri arasında patojenik sekellerde farklılıklar gözlenir. PH şiddetinin hemodinamik değerlendirmesi altta yatan akciğer hastalığının boyutu kapsamında kavramsallaştırılmalıdır, bu da en iyi fizyolojik ve görüntüleme değerlendirmelerinin bir arada kullanılmasıyla ölçülür. Bu makalede PH' yi kimin, ne zaman, nasıl tarama yapacağı ve tarama yapıp yapılmaması gerektiğinin yanısıra pulmoner vazoaktif ilaçlarla tedavinin rolüyle ilgili mevcut durum ele alınacaktır. Her ne kadar bu tür tedaviler mevcut bulguların durumu göz önüne alındığında onaylanamazsa da bu alanda ileride yapılacak olan çalışmalara güçlü bir zemin oluşturmaktadır.

Giriş

Bu makalede kronik akciğer hastalığına (KAH) bağlı pulmoner hipertansiyon (PH) konusunda güncelleme yapılmaktadır, makalenin odak noktasını kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve interstisiyel akciğer hastalığı (İAH) oluşturmaktadır [1]. PH' nin kistik fibroz ve bronkopulmoner displazi gibi diğer KAH' larla bağlantılı olduğuna dair bulgular vardır [2, 3]. KAH'a bağlı PH (KAH-PH) açıkça fonksiyonel statüde azalma ve kötü sonuçlarla bağlantılıdır [4, 5]. Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanı kriterlerini karşılayan hastalarda bile önemsiz akciğer hastalığının varlığı sağkalımı etkilemektedir

[6]. Ayrıca, ≥ 25 mmHg ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) KAH-PH' de kötü sonuca neden olduğunu ortaya koyan veriler bulunmaktadır [7, 8]. PH varlığının sonuçları etkileyen diğer faktörlere neden olup olmadığı veya bu faktörlerin bir vekili olup olmadığı büyük oranda belirsizliğini korumaktadır.

Çeşitli KAH' larının akut alevlenmeleri kapsamında görülen PH ele alınmayacaktır. Ancak, PH tanımının akut bir alevlenme sırasında değil, stabil koşullar altında yapılması gerektiğine dikkat edilmelidir. Terminolojide tutarlılık sağlamak amacıyla klinik açıdan önce akciğer rahatsızlığı kendini gösterdiğinden ilk önce akciğer hastalığının adı, ardından "-PH" ifadesi yer alacaktır.

Akciğer hastalığında PH' nin epidemiyolojisi ve klinik anlamı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOAH' da PH (KOAH-PH) prevalansı genelde hastalığın şiddetine bağlıdır, ancak aynı zamanda PH tanımına ve tanısal değerlendirme yöntemine de bağlıdır. Özel genetik miras da KOAH' da PH gelişmesiyle bağlantılıdır [9]. Spirometrik Küresel Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İnisiyatifi evre IV bulunan hastalarla yapılan çeşitli çalışmalar hastaların %90' a varanında oPAB'ın >20 mmHg olduğunu, çoğunda 20 ila 35 mmHg arasında değiştiğini göstermiştir. KOAH hastalarının yaklaşık %1–5' inde istirahat halindeki oPAB değeri >35 –40 mmHg bulunmuştur [10]. Orta karar ezgersiz koşulları altında bile KOAH hastaları oPAB değerinde ani artış gösterebilir, bu durum akciğer damar yayılımı, vasküler genişletilebilirlik ve/veya damar açılma kapasitesinde kayba işaret eder. Buna ek olarak, KOAH' da ezgersiz PH' si eşzamanlı sol kalp hastalığından kaynaklanabilir. Daha az şiddette hava akımı kısıtlaması, hipoksemi, akciğerde çok düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), normo- ya da hipo-kapni ve kardiyovasküler ezgersiz sınırlama profili özelliği gösteren "pulmoner vasküler KOAH fenotipi"ni temsil eden bir hasta kümesi bulunmaktadır [11]. İlginç bir şekilde KOAH-PH hastalarındaki vasküler lezyonlar morfolojik açıdan idiyopatik PAH' dakilere (IPAH) benzerdir. Daha önce PH varlığının KOAH ölüm oranında 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacimden (FEV1) veya gaz değişimi değişkenlerinden daha güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [1]. Buna ek olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında tespit edildiği üzere artmış bir pulmoner arter çapı akut KOAH alevlenmesine bağlı hastane yatışını önceden bildirmektedir [4, 12].

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve diğer idiyopatik interstiyel pnömoniler

Fibrotik akciğer bozukluklarını karmaşık hale getiren PH' nin prevalansı ve etkisiyle ilgili verilerin çoğu idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) literatüründen gelmektedir. IPF' de hastaların %8-15' inde ilk tetkikler sonrasında oPAB' nın ≥ 25 mmHg olduğu bildirilmiştir, prevalansın büyük bir kısmı ileri evre (%30–50) ve son-dönem (>60) hastalıktadır [13–15]. Buna ek olarak, ekokardiyografi çalışmalarında yüksek bir PH prevalansı olduğu öne sürülmüştür [16]. Ancak, ekokardiyografi ve BT taramasında genişlemiş ana pulmoner arter gibi diğer invaziv-olmayan ölçütlerin akciğer hastalıklarında PH' yi tespit etme netliği sınırlıdır, bu nedenle sadece tarama aracı olarak işlev görürler [16, 17]. Yine de, bu her iki yöntemin de fibrotik akciğer hastalığı olgularında bağımsız prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Çoğu hastada PH hafif ila orta şiddettedir, ancak şiddetli de olabilir [14]. Uzun dönem bir

çalışmada oPAB'ın yılda 1.8 mmHg civarında arttığı öne sürülmüştür, ancak son-evre IPF hastalarında da PH' nin hızlı progresyon gösterdiği bildirilmiştir [18]. Merak uyandırıcı bir şekilde, PH şiddeti ile akciğer fonksiyonu bozukluğu veya yüksek-çözünürlüklü BT fibrozis puanı arasında sınırlı bir korelasyon vardır [14–16, 19, 20], öte yandan IP-PH akciğerlerinde farklı gen mirası gözlenmiştir [21]. PH aynı zamanda ileri evre IPF' de akut alevlenme riskinde artışa neden olabilir [22]. IPF' de oPAB ≥ 25 mmHg olması advers sonuçlar ile ilişkilidir. Aslında PH' li fibrotik idiyopatik interstiyel pnömoni (IIP) prognozu IPAH' den daha kötüdür [23].

Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği ve diğer akciğer hastalıkları

Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği (PFAB) şu anda akciğer fiminde aynı anda üst loblarda amfizem varlığı ve alt loblarda fibrozis varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. PFAB hastaları PH gelişmesine özellikle yatkındır, tahminler %30-50 civarında bir prevalans ortaya koymaktadır [24]. Tipik olarak, normal ya da hafif derecede anormal akciğer hacimlerine ve hava akımı tıkanıklığı yokluğuna bariz derecede bozulmuş difüzyon kapasitesi, anlamlı hipoksemi ve PH eşlik eder. PH' nin PFAB' daki fonksiyonel sınırlamaya katkıda bulunduğu ve kötü sağkalımla bağlantılı olduğu anlaşılmaktadır [24, 25].

Sarkoidoz

PH' nin sarkoidozdaki prevalansı % 5.7 ile % 74 arasında değişir [26]. Sarkoidoz-PH ile 5-yıllık sağkalımın %50–60 olduğu bildirilmiştir [27, 28]. Sarkoidoz-PH bulunan hastaların büyük bir çoğunluğunda yaygın parenkimal hastalık varsa da, pulmoner fibrozis bulunmayan hastalarda da görülebilir [27–29]. Sarkoidozda PH' nin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve bu mekanizmalar fibroze bağlı yeniden şekillenme ve pulmoner damarların kapanması, santral pulmoner damarların lenfadenopati veya mediastinal fibrozis ile dıştan kompresyonu, pulmoner veno-oklüzif benzeri lezyonlar, pulmoner damarlarda granülomatoz tutulumu, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve portopulmoner hipertansiyondan oluşur [27].

Diğer KAH' lar

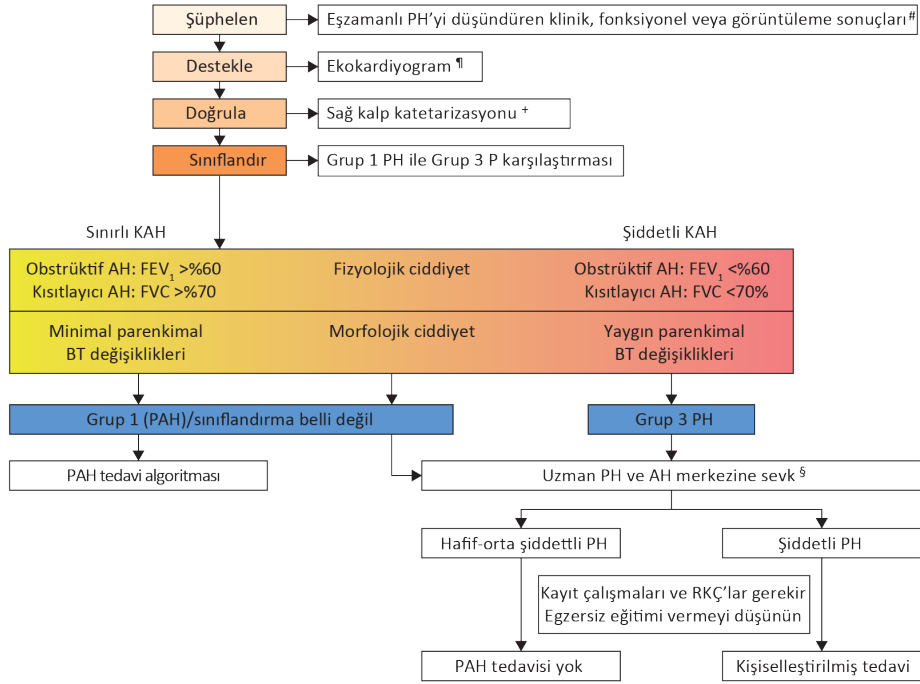
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz bulunan hastalarda PH prevalansı yüksektir, hemodinamik özellikler sıklıkla PAH'ı andırırken, lenfanjiyoleiomiyomatozisi karmaşık hale getiren PH hafif ve orta şiddette olma eğilimindedir ve çoğunlukla parenkimal tutulumun boyutuyla ilişkilidir [30, 31]. PH bronkopulmoner displazi ve kistik fibrozis öyküsü olan erişkinlerde hastalığın seyrini karmaşıktırabilir [2, 3]. PH aynı zamanda kronik aşırı duyarlılık pnömoniti ve olasılıkla akciğer kanseri bulunan hastalarda da gelişebilir [32, 33].

KAH'da PH Tespiti

KAH' da PH varlığı şüphesi uyandırabilecek invaziv-olmayan yöntemler arasında dolaşımdaki biyobelirteçler, akciğer fonksiyonu testi, ekokardiyografi ve görüntüleme yer alır (Şekil 1). Şiddetli KAH-PH' de beyin natriüretik peptid (BNP) veya N-terminal pro-BNP' nin plazma seviyeleri artar, ancak orta şiddette PH' ye daha az duyarlılık ve özgüllük gösterir ve sol kalp anormallikleriyle karıştırılabilir [34, 35]. Gerek IAH gerekse KOAH' da PH

genellikle düşük bir DLCO, egzersiz kapasitesinde azalma ve istirahat halinde ya da egzersiz sırasında ventilasyon bozukluklarına bağlı olarak beklenenden daha fazla zarar gören gaz değişimine neden olur [14, 16, 19, 36, 37].

Ekokardiyografinin KAH-PH' ye yönelik taramada en iyi girişimsel olmayan yöntem olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu hastalarda sağ ventriküler sistolik basıncını tahmin etmek için pik triküspit yetersizlik hızını saptayabilmek sınırlıdır [38]. IPF ve KOAH' da sağ ventriküler çıkış yolu çapı, triküspit dairesel düzlem sistolik sapma ve sağ odacık yapısı ve işlevinin niteliksel değerlendirmesi gibi alternatif ekokardiyografik ölçütler desteklenmiştir [39, 40].



ŞEKİL 1 Kronik akciğer hastalığında (KAH) pulmoner hipertansiyonun (PH) değerlendirilmesi. FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; FVC: zorlu vital kapasite; BT: bilgisayarlı tomografi; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; DLCO: akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; KCO: akciğerin karbonmonoksit transfer katsayısı. #: düşündürdüren belirtiler şunlardır: 1) belirti ve semptomlar (orantı dışı dispne, yüksek P2, sağ kalp yetmezliği belirtileri, EKG'de sağ eksen sapması, natriüretik peptid seviyelerinde artış); 2) akciğer fonksiyon testi anormallikleri (düşük DLCO (örn., öngörülenin <%40'ı), %FVC/%DLCO oranında artış (düşük KCO)); 3) egzersiz testi bulguları (mesafede azalma, arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ya da 6-dk yürüme testinde Borg derecelendirmesinde artış ve dolaşım rezervinde azalma, kardiyopulmoner egzersiz testinde ventilasyon rezervinde korunma); ve 4) görüntüleme bulguları (AH' nin derecesi, genişlemiş pulmoner arter segmentleri, BT' de pulmoner arter/aort çapı oranında >1 artış). ¶: PH tanısını destekleyen belirtiler sistolik pulmoner arter basınçta artış ve sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu belirtilerini içerir. Ancak ekokardiyografi ölçütleri KAH hastalarında sadece fikir

verir ve kesinliği sınırlıdır. +: hastayı mutlaka bir PH uzmanlık merkezine sevk etmeyi düşünün. §: uzmanlık merkezlerinde multidisiplinli ekipler olmalıdır. Her tür kişiselleştirilmiş tedavi kararında önceden tanımlanmış hedefleri olan hedefe-yönelik bir yaklaşım izlenmelidir, bu hedefler önceden belirlenen bir zaman aralığında karşılanmadığı takdirde bırakılmalıdır.

Görüntülemelerde ana pulmoner arterin çıkan aorta oranı, eşik olarak önerilmiş bulunan >1 (aralık 0.9–1.1) oranında hem KOAH hem de IPF' de PH' yi öngörebilir [12, 41, 42]. Pulmoner arter/aorta çapı oranı ve diğer girişimsel olmayan ölçütlerin (ekokardiyografik ve fizyolojik değişkenler gibi) birleştirilmesi PH öngörüsünün doğruluğunu artırır [36, 41]. Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) KOAH-PH tanısında altın standart olarak kalmaya devam etmektedir. Ancak, altta yatan PH şüphesi herhangi bir terapötik veya tedavi sonucu olmadığında akciğer hastalığı tespit edilmiş hastalarda her zaman SKK yapılmasını gerektirmez.

Öneriler

SKK ne zaman yapılır?

SKK KAH hastalarında önemli PH' den şüphe duyulduğunda ve hastanın tedavisinin transplantasyon amacıyla sevk, klinik çalışma veya kayıt çalışmalarına dahil olma, maskelenmemiş sol kalp fonksiyon bozukluğu tedavisi veya insani amaçlı tedaviye erken erişim programı gibi SKK sonuçlarından etkilenmesi olası olduğunda uygulanmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda SKK düşünülebilir.

- 1) Klinik kötüleşme, progresif egzersiz sınırlaması ve/veya gaz değişimi anormallikleri (ventilasyon bozukluğuna atfedilemeyen).
- 2) Doğru prognostik değerlendirmenin yeterince önemli olduğu düşünüldüğünde

SKK sırasında basınç ölçümleri

Akciğer hastalığı olan olgularda solunum döngüsü sırasında intratorasik basınçlardaki abartılı değişiklikler sonucunda pulmoner kapiller kama basıncı gibi ortalama basınçların ölçümü için birkaç nefesin (nefesi tutmadan) dalgalı ortalamasının alınması önerilmektedir.

KAH-PH bağlamında PH tanımının benimsenmesini öneriyoruz:

- 1) PH' nin eşlik etmediği KAH (oPAB <21 mmHg veya oPAB 21–24 mmHg, pulmoner vasküler direnç (PVD) <3 Wood Ünite (WÜ) eşliğinde).
- 2) PH eşliğinde KAH (oPAB 21–24 mmHg, PVD \geq 3 WÜ eşliğinde veya oPAB 25–34 mmHg) (KAH-PH).
- 3) Şiddetli PH' nin eşlik ettiği KAH (oPAB \geq 35 mmHg veya oPAB \geq 25 mmHg düşük kardiyak indeks (<2.0 L·dk⁻¹·m⁻²) eşliğinde) (KAH-şiddetli PH).

Şiddetli PH' de kestirim değeri olarak oPAB \geq 35 mmHg değerinin seçilmesinin nedeni daha önce sunulan bulgulardan kaynaklanmaktadır [1]. Şu anda KAH-PH' de rutin akut vazodilatör testi kullanımını destekleyecek geçerli veri bulunmamaktadır.

PAH tedavilerinde grup 1' deki randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ'ler)

dışlama kriterleri solunum fonksiyon testi kullanarak aşağıda sunulan aralıklarda belirlenmiştir: toplam akciğer kapasitesi <%60–70 öngörülen, FEV1 <%55– 80 öngörülen ya da FEV1/zorlu vital kapasite (FVC) oranı <%50–70. PAH çalışmalarında daha önce akciğer hastalığı bulunan olguları dışlamada göğüs görüntülemeyen faydalanılmamıştır; aslında, bu dahil edilme kriterlerinin üzerindeki akciğer hacimlerine sahip birtakım hastalarda yeterli değerlendirilmemiş parenkimal akciğer hastalığı yükü olabilir. Ancak, akciğer hastalıkları (özellikle KOAH) sık görülen hastalıklardır ve bu hastalarda PH gelişmesi bu hastalıklara atfedilemeyebilir, tesadüfi olabilir. Grup 1 ve grup 3 PH arasında ayırım yapma kriterleri Tablo 1’ de özetlenmektedir. Gerek pulmoner vasküler gerekse parenkimal akciğer hastalığı şiddetinin değişkenlik aralığı süreklilik arz etmektedir, bu da grup 1 ile grup 3 PH arasında ayırım yapmayı sıklıkla güçleştirmektedir. Akciğer hastalığı ve PH bulunan bir olguyu grup 1 mi yoksa grup 3’e mi dahil etme konusunda belirsizlik yaşandığında hastanın hem PH hem de KAH’ da uzmanlığı olan merkezlere sevk edilmesi gerekir.

KAH’ a bağlı PH tedavisi: PAH-hedefli tedavinin uygun risk-fayda dengesine yönelik bulgular

Altta yatan akciğer hastalığı güncel kılavuzlara göre en uygun şekilde tedavi edilmelidir. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) hipoksemik olan akciğer hastalığı olgularında sezgisel algı yaratır.

Tablo 1 Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırmalı pulmoner hipertansiyonu (PH)# destekleyen kriterler

Grup 1’i destekleyen kriterler (PAH)	Test	Grup 3’ü destekleyen kriterler (akciğer hastalığına bağlı PH)
Akciğer hastalığının boyutu		
Normal veya hafif şiddette bozukluk: • FEV1 >%60 öngörülen (KOAH) • FVC >%70 öngörülen (IPF) • Obstrüktif/restriktif değişimlerle bağlantılı olarak düşük difüzyon kapasitesi	Akciğer fonksiyon testi	Orta şiddette-çok şiddetli bozukluk: • FEV1 <%60 öngörülen (KOAH) • FVC <%70 öngörülen (IPF) • Difüzyon kapasitesi obstrüktif/restriktif değişimlere “karşılık gelir”
Hava yolu veya parenkimal anormalliklerin yokluğu veya sadece orta düzeyde olması	Yüksek çözünürlüklü tomografi [¶]	Tipik hava yolu ve/veya parenkimal anormallikler
Hemodinamik profil		
Orta şiddette-şiddetli PH	Sağ kalp kateterizasyonu Ekokardiyogram	Hafif-orta şiddette PH
Ek testler		
Var	Diğer PAH risk faktörü (örn. HIV, bağ dokusu hastalığı, <i>BMPR2</i> mutasyonları, vs.)	Yok
Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri: • Korunmuş solunum rezervi • Oksijen nabzında azalma • Düşük KD/ <i>V</i> O ₂ eğimi	Kardiyopulmoner egzersiz testi ⁺	Tükenmiş ventilasyon rezervinin özellikleri: • Solunum rezervinde azalma • Normal oksijen nabzı

<ul style="list-style-type: none"> • Karışık venöz oksijen saturasyonu alt limite • Egzersiz sırasında $PaCO_2$ 'de azalma veya değişim yok 	($PaCO_2$ KOAH' da özellikle anlamlı)	<ul style="list-style-type: none"> • Normal $KD/V'O_2$ eğimi • Karışık venöz oksijen saturasyonu alt limitin üzerinde • Egzersiz sırasında $PaCO_2$ 'de artış
Baskın hemodinamik profil		Baskın obstrüktif/restriktif profil

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; FVC: zorlanmış soluk kapasitesi; IPF: idiyopatik pulmoner fibröz; BT: bilgisayarlı tomografi; BMR2: kemik morfogenetik proteini reseptör tipi 2; KD: kardiyak debi; $V'O_2$: oksijen alımı; $PaCO_2$: arteriyel karbondioksit tansiyon. #. Grup 2 ve 4 hastaları bu grupların tanı kriterlerine dayanarak dışlanmıştır; ¶: pulmoner veno-okluzif hastalığa bağlı parenkimal değişimler interstisyel akciğer hastalığına bağlı olanlardan ayırt edilebilir; †: şiddetli KOAH-PH ve şiddetli IPF-PH'da sınırlı bir dolaşım rezervi dikkat çekebilir.

Ancak, KOAH' da sadece ileriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Stabil durumdaki hipoksemik KOAH hastalarında günde 15 saat USOT oPAB' ın progresif artışını engellemiş ve günde >18 s kullanıldığında oPAB' da hafif bir azalma sağlamıştır [43, 44]. Buna karşın, orta şiddette istirahat halinde oksijen desaturasyonu (SpO_2 %89–93) veya egzersiz kaynaklı oksijen desaturasyonu (SpO_2 <%90 \geq 10 saniye süreyle) olan KOAH hastalarında USOT sağkalım ve hastane yatışı açısından fayda sağlamamaktadır [45]. USOT' un IAH' de faydalı etkisine dair bulgular KOAH' dakinden daha az belirgindir ve USOT' un bu hastalık grubuna bağlı PH üzerindeki etkisini ele alan çalışma bulunmamaktadır [46].

PAH-PH' de PAH-hedefli tedavinin güvenliliği ve etkililiği son yıllarda değerlendirilmiştir; ancak, IAH, KOAH ve sarkoidozda sadece bir kaç RKÇ yapılmıştır. Yirminin üzerinde katılımcı içeren ilgili çalışmalar Tablo 2' de gösterilmiştir.

KOAH

Pulmoner hemodinamikler üzerinde etki

PAH-hedefli tedavinin uzun süreli kullanımı iki farklı meta-analizde gösterildiği gibi PH' li KOAH hastalarında pulmoner hemodinamikleri düzeltir [47, 48]. Hem sildenafil hem de bosentan ile SKK ile değerlendiren uzun süreli PAH tedavisiyle sağlanan faydalı hemodinamik etkiler gösterilmiştir [49, 50].

Egzersiz toleransı, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etki

PAH-hedefli tedavinin KOAH-PH hastalarında egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisi daha az belirgindir. Yapılan iki meta-analiz 6-dakika yürüme mesafesinde (6DYM) anlamlı düzelme gösterememişken, üçüncü bir çalışmada belgelenmiş PH bulunan KOAH hastalarında 6DYM' de düzelme bildirilmiştir [47, 48, 51].

Tablo 2 Akciğer hastalığında pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) hedef alan tedavilerle yapılan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ'ler)

İlk yazar [yıl] [ref.]	Olgular N	Dahil edilme kriterleri	Çalışma tasarımı	PH tanısı	Başlangıç hemodinamikleri #	Başlangıç PFT'leri#	Tedavi	Süre	Birincil sonuçlar noktası bulgusu	Diğer sonuçlar
------------------------	-----------	-------------------------	------------------	-----------	-----------------------------	---------------------	--------	------	-----------------------------------	----------------

KOAH										
VONBANK (2003) (86)	40	Oksijen desteği alınan SKK ile PH'li KOAH	RKT (açık etiketli)	SKK: mPAB≥25 mmHg	mPAB 27.6±4.4 mmHg, GA 2.7±0.6 L.dk ⁻¹ .m ⁻²	FEV1 1.09±0.4 L, FEV1/FVC 44.5%	Oksijen ile karşılaştırılmalı "değişken" nitrik asitli oksijen	3 ay	PVRI, iyileşme	mPAB, CO ve PVD'da iyileşme; kötüleşen hipoksemi yok
STOLZ (2008) (53)	30	GOLD III-IV; hemodinamik koşul yok	RKÇ (2:1)	Echo	sPAB 32 (29-38) mmHg	Bildirilmedi	Günde 2 kez Bosentan 125 mg	12 hafta	6DYM, değişim yok	Hipoksemi ve sağlığa bağlı yaşam kalitesinde kötüleşme
VALERIO (2009) (50)	32	SKK ile PH'li KOAH	RKÇ (açık etiketli)	SKK	mPAB 37.5 mmHg	FEV1 37±%18	Günde 2 kez Bosentan 125 mg	18 ay	Tanımlı birincil yok	mPAB, PVD, BODE indeksi ve 6 DYM iyileşti
RAO (2011) (87)	33	GOLD III-IV	RKÇ	Echo: sPAB >40 mmHg	sPAB 52.7±11.9 mmHg	FEV1 32.5 ±%11.1	Günde 3 kez Sildenafil 20 mg	12 hafta	6DYM, 190 m artış	sPAB'da azalma
BLANCO (2013) (88)	60	SKK veya eko ile PH'li KOAH	RKÇ	RHC: mPAP >25 mmHg; echo: sPAP ≥35 mmHg	sPAB 42±10 mmHg, mPAB 31±5 mmHg	FEV1 32±11%	Günde 3 kez Sildenafil 20 mg veya placebo ve PR	3 ay	Egzersiz dayanıklılığı süresi, değişim yok	6DYM'de değişim yok, pİK V'O2, QoL veya oksijenasyon
GOUDIE (2014) (89)	120	echo ile PH'li KOAH	RKÇ	Echo: pulmonary acceleration time <120 ms or sPAP >30 mmHg	Eko: sPAB 42±10 mmHg	FEV1 41±16%	Tadalafil 10 mg daily	12 hafta	6DYM, değişim yok	sPAB'da placeboya kıyasla azalma; QoL, BNP veya SaO2'de değişim yok
VITULO (2019) (49)	28	SKK ile PH'li KOAH	RKÇ (2:1)	RHC: mPAB >35 mmHg (eğer FEV1 <%30), mPAB ≥30 mmHg (eğer FEV1 ≥%30)	mPAB 39±8 mmHg, GA 2.4±0.5 L.dk ⁻¹ .m ⁻² , PVR 7±2.6 WU	FEV1 54±%22, DLCO 33±%12	Günde 3 kez Sildenafil 20 mg	PVD, azalma 1.4 WU	16 hafta	GA, BODE skorları ve QoL'de iyileşme; gaz değişiminde etki yok
ILD										
HAN (2013) (90)	119	IPF ile eko var (tüm kohortun %66'sında)	RKÇ	Eko: RVSD	Yok	FVC %57, DLCO %26	Günde 3 kez Sildenafil 20 mg	12 hafta	Sildenafil kullanan RVSD hastalarında 6DYM'de daha az düşüş görüldü	RVSD hastalarında QoL'de iyileşme
CORTE (2014) (60)	60	IPF veya idiyopatik fibrotik NSIP	RKÇ (2:1)	SKK: mPAB ≥25 mmHg	mPAB 37±9.9 mmHg, GA2.2±0.5 L.min ⁻¹ .m ⁻²	FVC %55.7±20, KCO 45±%22	Bosentan	16 hafta	PVRI'de %20 azalma, negatif	İkincil sonlanım noktalarının tümü negatif; fonksiyonel kapasite veya semptomlarda değişim yok
RAGHU (2015) (14)	68	2 PH grubuyla IPF (tüm kohortun %14'ü)	RKÇ (2:1)	SKK	mPAB 30±8 mmHg	FVC %67±12, DLCO %39±15	Ambrisentan 10 mg.gün ⁻¹	Olaya dayalı çalışma erken bitirildi	Hastalık progresyonu, istenmeyen eğilim	Ambrisentan grubunda hastane yatışı daha fazla
NATHAN (2017) (57)	147	IIP, FVC >%45, mPAP >25 mmHg	RKÇ	SKK	mPAB 33.2±8.2 mmHg, GA2.6±0.7 L.min ⁻¹ .m ⁻²	FVC %76.3±19, DLCO %32±12	Günde 3 kez Riostigat 2.5 mg	26 hafta	6DYM'de çalışma durdurulduğunda değişim yoktu	Riostigat grubuna artarak zarar verdiğinden çalışma erken durduruldu (ölüm ve hastane yatışı)

Tablo 2 Devam

İlk yazar [yıl] [ref.]	Olgular N	Dahil edilme kriterleri	Çalışma tasarımı	PH tanısı	Başlangıç hemo-dinamikleri #	Başlangıç PFT'leri#	Tedavi	Süre	Birincil sonlanım noktası bulgusu	Diğer sonuçlar
Sarkoidoz										
BARNETT (2009) (65)	22	Her tür SAPH ve PAH terapisi ile tedavi	Retrospektif olgu serileri	SKK	mPAB 46.1±2.7 mmHg, CO 4.2±0.4 L.min ⁻¹	FVC %53.6±3.3, FEV1 %51.2±3.7	Bosentan, sildenafil	Medyan (aralık) 11 (5.2–46.6) ay	6DYM'de 59 m iyileşme	9 hastada NYHA FC'de iyileşme
BAUGHMAN (2009) (66)	22	Her tür SAPH	Prospektif açık etiketli	SKK	mPAB 33 (20–62) mmHg, CO 5.9 (3.1–9.5) L.dk ⁻¹ , PVR 5.1 (1.96–16.3) WU	FVC %50 (%41–101), FEV1/FVC %73 (%53–91)	Inhale iloprost	4 ay	6DYM değişmedi 0.6±40m	7 hasta çekildi; PVR 6 hastada ≥%20 azaldı ve 3 hastada 6DYM ≥30 m artış
JUDSON (2011) (91)	25	mPAB >25 mmHg, PVR >3 WU, FVC >%40, WHO FC II veya III, 6DYM 150–450 m	Prospektif açık etiketli	SKK	mPAB 32.7±7 mmHg, CO 4.45±0.94 L.dk ⁻¹ .m ⁻² , PVR 5.86±2.3 WU	FEV1 %59±21, FVC %61.5±16.5	Günde 1 kez Ambrisentan 10 mg	24 hafta	9.8±55 m 6DYM'de değişim yok	11 hasta 12 haftada ilacı kesti; ilacı tamamlayan 21 hastadan 10'unda WHO FC ve QoL'de iyileşme görüldü
BAUGHMAN (2014) (67)	39	mPAB >25 mmHg, NYHA FC II veya III	RKÇ (2:1)	SKK	mPAB 36±7 mmHg, GA 2.6±0.7 L.min ⁻¹ .m ⁻²	FVC %60±16.6	Bosentan	16 hafta	mPAB'da azalma (32 mmHg'ye)	6DYM'de değişim yok; PVR 6.1'den 4.4 WU'ye düştü
KEIR (2014) (92)	33	Her tür SAPH	Retrospektif olgu serileri	SKK	mPAB 44±8.6 mmHg, PVR 10±5.1 WU, GA 2.1±0.6 L.dk ⁻¹ .m ⁻²	FEV1 %51.8±18.3, FVC %64.8±22.3	Sildenafil n=29, bosentan n=4	6 ay	Saptanamadı	6DYM 14 m arttı; BNP ve TAPSE iyileşti

					TAPSE 17.5 (8-27) mm					
BONHAM (2015) (93)	26	Tedavi uygulanmış her tür SAPH, sol yanda hastalık yok	Retrospektif olgu serileri	SKK	mPAP 46 (38-56) mmHg, GA 2.1 (1.8-2.6) L-min ⁻¹ m ⁻² , PVR 8.3 (5.7-11.1) WU	FEV1 %48 (%38-59), FVC %48 (%44-64), DLCO 29% (25-44%)	Epoprostenol n=7, treprostinil n=6, ERA n=12, PDE5i n=20	Değişken	Saptanamadı	CI/CO'da artış, PVR'da azalma (medyan 12.7 ay 10 prostasiklin hastasında) ve N-terminal pro-BNP'de iyileşme
<p>PH: pulmoner hipertansiyon; PFT: akciğer fonksiyon testi; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SSK: sağ kalp kateterizasyonu; mPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; CI:kardiyak endeksi; FEV1: 1.saniyede zorlu ekspiratuar hacim; FVC:zorlu vital kapasite; PVR(1): pulmoner vasküler direnç (endeks); CO:kardiyak sonuç; GOLD: Uluslararası Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İnisiyatifi; sPAB: sistolik PAB; 6DYM: 6 dakika yürütme mesafesi; QoL: yaşam kalitesi; BODE: vücut kitlesi, havayolu obstrüksiyonu, dispne, egzersiz kapasitesi; eko; ekokardiyografi; PR: pulmoner rehabilitasyon; V'O2: oksijen alımı; BNP: beyin natriüretik peptit; SaO2: areteriyel oksijen saturasyonu; WU: Wood ünitesi; DLCO: akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; ILD: interstisyel akciğer hastalığı; IPF: idiyopatik pulmoner fibroz; RVSD: sağ ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu; NSIP: spesifik olmayan interstisyel pnömoni; KCO: akciğerin karbonmonoksit için transfer katsayısı; IIP: idiyopatik interstisyel pnömoni; SAPH: sarkoidoza bağlı PH; NYHA: New York Kalp Birliği; FC: Fonksiyonel Sınıf; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; TAPSE: triküspit anular plan sistolik yer değişimi; ERA: endotelin reseptör antagonisti; PDE5i: fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü. #: RKÇ'ler için tedavi grubunun verileri ortalama ±Standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık); olarak bildirilmiştir; ¶: ARTEMIS-IPF çalışmasının alt grup analizi (bu çalışma, çalışma ilacının antifibrotik etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır, hastaların hepsi PH hastası değildi).</p>										

PAH-hedefli tedavinin KOAH-PH'de dispne ve yaşam kalitesi ölçütleri üzerindeki etkisi RKÇ'lerde değerlendirildiğinde genellikle moral bozucudur [47, 48]. Buna karşın, şiddetli PH'li KOAH hastalarında yapılan yakın tarihli bir çalışmada sildenafilin BODE (vücut kitlesi, hava akımı tıkanıklığı, dispne, egzersiz kapasitesi) indeksi, modifiye Tıbbi Araştırmalar Konseyi ölçeği ve Kısa Form-36 genel sağlık alanında anlamlı oranda iyileşme olduğunu göstermiştir [49]. Hep birlikte ele alındığında mevcut çalışmalar PAH-hedefli tedavinin KOAH-PH' de pulmoner hemodinamikler üzerindeki etkisinin egzersiz toleransı ve semptomlarda iyileşmeye dönüştüğüne dair net bir bulgu sağlamamaktadır.

Oksijenasyon üzerindeki etki

Vazodilatör tedavisi hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun engellenmesi nedeniyle gaz değişimini bozarak KOAH' da yanlış ventilasyon/perfüzyon eşleşmesini artırabilir [52]. KOAH-PH' de PH tedavisinin uzun süreli faydasına yönelik bulgular heterojendir [47]. Bazı çalışmalarda uzun süreli bosentan veya sildenafil kullanımıyla gaz değişiminin bozulduğu gösterilmiş olsa da sildenafil veya tadalafil kullanılan başka çalışmalarda değişim gözlenmemiştir [55]. Pulmoner vazodilasyonla ilişkili oksijenasyondaki her tür azalmanın özellikle egzersizle dokulara oksijen verilmesini koruyabilecek, hatta artırabilecek artan kalp debisi ile telafi edilebileceğine dikkat etmek gerekir.

Sonuç

Ön bulgular şu anda piyasada bulunan vazoaaktif ilaçların oPAB \geq 35 mmHg olan KOAH-PH hastalarında fayda sağlayabileceğini düşündürse de, PAH tedavilerinin önerilebilmesinden önce daha fazla çalışma yapılması gereklidir. Bu nedenle, bu hastaların daha büyük ölçekli ileriye dönük çalışmalarda hedef popülasyon olması gerekir. Bu durum oPAB değeri düşük KOAH hastalarının özellikle kardiyak indeks düşüğe veya PVD anlamlı oranda yüksekse ileride yapılacak olan çalışmalara kaydolmaktan alıkoymaz.

İdiyopatik interstisyel pnömoniler

Güvenlilik

IIP hastalarında PAH-hedefli terapilerle tedavi bazı RKÇ'lerde önemli güvenlilik sinyalleri ortaya çıkarmıştır. Bir ara analizde ambrisentan ile tedavi edilen IPF hastalarında hastalık progresyonu, özellikle solunum olayları nedeniyle hastane yatışı olasılığı daha fazla olduğu gösterildiğinden ARTEMIS çalışması zamanından önce sonlandırılmıştır [56]. Bu yüzden, ambrisentan IPF hastalarında kontrendikedir.

RISE-IIP çalışmasında IPP hastalarında riosiguatın 6DYM üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma riosiguat grubunda ölüm oranında ve ciddi advers olay riskinde artış olduğunu gösteren ara bulgulara dayanarak erken sonlandırılmıştır [57]. Buna bağlı olarak, riosiguat IIP-PH hastalarında kontrendikedir.

Pulmoner hemodinamikler üzerinde etki

Kontrollü olmayan çalışmalarda riosiguat ve treprostiniil kullanılan IIP-PH hastalarında pulmoner hemodinamiklerde iyileşme gösterilmiştir [58, 59]. Buna karşın, RKÇ' ler bu popülasyonda bu tür bir iyileşmeyi desteklememiştir. BPHIT çalışmasında 16 haftada bosentan ile tedavi edilen IIP-PH hastalarında pulmoner hemodinamiklerde anlamlı değişme gösterilmemiştir [60]. ARTEMIS-IPF çalışmasında da SKK ile ikinci bir değerlendirme yapılan hasta alt grubunda ambrisentanın pulmoner hemodinamikler üzerinde herhangi bir önemli etkisi olduğu gösterilememiştir [14].

Egzersiz toleransı üzerinde etki

Yakın tarihli bir meta-analizde PAH-hedefli tedavi uygulanan IAH-PH hastalarında 6DYM' de iyileşme olduğu gösterilememiştir [48]. DLCO değeri <%35 öngörülen olan hastaların dahil edilmesiyle altta yatan IPF-PH' yi de kapsamına alan STEP-IPF çalışmasında 6DYM' de %20 artıştan oluşan birincil sonlanım noktası karşılanamamıştır [61]. Tam tersine, sildenafil, riosiguat ve treprostiniil ile yapılan açık-etiketli çalışmalar başlangıca göre ortalama 46 m artışla 6DYM' de anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir [48]. Şiddetli IIP-PH hastalarıyla bugüne kadar yapılan en büyük ölçekli çalışmada (n=151) PAH tedavisine yanıt olarak 6. ayda 6DYM' de elde edilen artışın IPAH hastalarında gözleneneye eşdeğer olduğu saptanmıştır [23].

Semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde etki

PH-IAH hastalarında PAH-hedefli tedavinin semptomatik yük üzerindeki etkisi iki RKÇ ve üç açık-etiketli çalışmada değerlendirilmiştir [48]. STEP-IPF çalışmasında ayrıca sildenafilin plasebo grubuyla karşılaştırıldığında yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilirken, bir çalışmada treprostiniil kullanarak nefes darlığında anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir [59, 61]. Bunlar dışındaki çalışmalarda yaşam kalitesi anketleri veya dispne ölçeklerinde anlamlı değişim gösterilememiştir [48].

Oksijenasyon üzerinde etki

IAH' de akut aerosolleştirilmiş iloprost, inhale nitrik oksit veya sildenafil uygulaması ventilasyon/perfüzyon ilişkilerini kötüleştirmemektedir. Tam tersine, akut i.v. epoprostenol kullanımı ventilasyon uygulanmayan alveolar birimlerde perfüzyon artışı nedeniyle gaz değişiminin bozulmasına neden olur [62–64]. Daha uzun süreli çalışmalarda, PAH-hedefli tedavi uygulanması IAH hastalarında gaz değişiminin kötüleşmesine neden olmamıştır [48].

Sonuç

Riosiguat ve ambrisentanın her ikisi de IIP-PH' de kontrendikedir. IIP-PH' de diğer endotelin reseptör antagonistlerinin faydasına dair bulgu yoktur. Sildenafilin IIP-PH' de kullanımıyla ilgili veriler çelişkilidir, öte yandan

prostanoid tedavisine yönelik bulgular şu anda öneride bulunmaya yeterli değildir. Daha fazla RKÇ yapılması önerilir.

Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği

PAH tedavilerini destekleyen çok az sayıda bulguyla bu hastalıkta tedavi seçenekleri kısıtlıdır.

Sarkoidoz

Sarkoidoz-PH hastalarında PAH onayı alan ilaçların güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili henüz çok fazla veri bulunmamaktadır. Olgu serileri çeşitli bileşiklerle faydalı etkiler olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 2) [28, 65, 66]. Ancak bu hasta grubunda sadece bir RKÇ yapılmış olup, bulgular ikna edici değildir [67]. Şu anda sarkoidoz-PH hastalarında hiç bir PAH-hedefli tedavi rutin olarak önerilememektedir.

Diğer KAH' lar

Klinik deneyimler ve olgu serileri pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve lenfanjiyoleyomiyomatoz bulunan bazı hastalarda PAH onaylı ilaçların faydalı etkileri olduğunu ortaya koymuştur, ancak sağlam verilerin bulunmaması bu hastalıkların herhangi biri için net öneride bulunulmasını engellemektedir [31, 68].

Grup 3 PH'de geriye yönelik sağkalım analizi

Grup 3 PH' de PAH-hedefli tedavinin sağkalım üzerindeki etkisi farklı KAH' lar ve genellikle şiddetli PH bulunan hastaları içeren geriye dönük çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bir çalışmada PH-KOAH hastalarında 3 aylık tedavi sonrasında olumlu hemodinamik ve fonksiyonel yanıtla sağkalım faydası olduğu saptanırken, iki çalışmada PAH-hedefli tedavi uygulanan hastalarda (çoğunlukla fosfodiesteraz tip 5 inhibitörler) PAH-hedefli tedavi almayan hastalara kıyasla daha uzun sağkalım sağlandığı gösterilmiştir [69–71]. Bu çalışmaların birinde sağkalım faydası şiddetli PH bulunan hastalarda belirgindir, ancak hafif-orta şiddette PH bulunan hastalarda belirgin değildir [70]. RKÇ içermeyen, ancak sağkalım faydası iddiasında bulunan çalışma tasarımları yapıları göz önüne alınarak bu çalışmaların dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir.

KAH ve PH bulunan farklı hasta gruplarının tedavisine yönelik öneriler

KAH ve şiddetli PH ve KOAH ya da IAH bulunan hastalara odaklanan, ama bunlarla sınırlanmayan daha fazla uzun süreli RKÇ' lere gerek duyulmaktadır. Altta yatan patofizyolojideki önemli farklılıklar nedeniyle obstrüktif ve restriktif hastalıkların ayrı ayrı incelenmesi gerekir. Akciğer fibrozisi bulunan farklı grupların birleştirilmesi olası bir klinik çalışma yaklaşımıdır, hasta sayısının artması avantajının yanısıra sıklıkla fibrotik akciğer bozukluklarının beraberinde oluşan tanı ikileminin ortadan kalkmasını sağlar. Bu durum farklı etiyojiler açısından dezavantajlı olabilir, ancak PAH' da RKÇ' lerde IPAH' ın tipik olarak diğer grup 1 alt gruplarla birleştirildiği örnek durumlar bulunmaktadır. Bu sorunun üzerine hastaların ve önceden tanımlanan alt grupların ayrıntılı fenotiplemesini genel analize ek olarak ayrı ayrı analiz edecek şekilde gidilebilir. Fizyolojik testlerin (akciğer fonksiyonu, hemodinamikler ve egzersiz) yanısıra BT morfolojisine dayanarak aşağıda

belirtilen PH hasta grupları sınıflandırma ve tedavi önerileri açısından farklı tutulabilir (Tablo 1 ve Şekil 1’de özetlenmiştir):

1) *BT analizi yoğun parenkimal veya hava akımı anormalliği göstermeyen ve klinik açıdan önemli PH ile gelen hafif şiddette obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı bulunan olgular.* Bu hastalarda eşzamanlı akciğer hastalığıyla birlikte PAH (grup 1) ya da akciğer hastalığına bağlı PH (grup 3) olup olmadığı bir tanı ikilemi olarak kalmaya devam etmektedir (önceki bilgilere bakınız). Bu nedenle söz konusu hastalar uzman bir merkeze yönlendirilmelidir.

2) *Daha şiddetli obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalığı bulunan olgular (FVC < %70 öngörülen ile IPF, FEV1 < %60 öngörülen ile KOAH) ve eşlik eden daha az şiddetli PH (oPAB 20–24 mmHg, PVD 3 WÜ veya oPAB 25–34 mmHg).* Bu gruplar KAH-PH ile başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Güncel veriler bu hastalarda PAH-onaylı ilaçlarla tedaviyi desteklememektedir. Ayrıca, bu hastalarda egzersiz kapasitesindeki sınırlama büyük oranda dolaşım bozukluğundan değil, ventilasyon bozukluğundan kaynaklandığından, PAH tedavisinin sağladığı her tür fonksiyonel fayda tartışmaya açık olacaktır. Yine de vasküler değişimler hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir, ileride hastalığın bu yönünü ele alan çalışmalar denemeye değer olabilir.

3) *Daha şiddetli obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalığı ve daha önce tanımlandığı gibi şiddetli PH (oPAB 35 mmHg; şiddetli KOAH-PH, şiddetli IPH-PH, şiddetli PFAB-PH) bulunan olgular.* Bu hastalarda prognoz kötüdür ve kişiselleştirilmiş hasta tedavisi için hem PH hem de KAH uzmanlığı bulunan bir merkeze sevk edilmeleri gerekir. Bu hastaların mümkünse RKÇ’lere dahil edilmesi tercih edilmelidir.

4) *“Son-evre” obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalıkları ve bunlara bağlı PH bulunan hastalar.* Bu ileri evre olgularında mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyon desteği gibi cankurtarıcı önlemler sadece transplantasyona geçiş olarak düşünülmelidir. Bu grupların herhangi birinde yer alan hastalar tedavilerle başarı sağlanamadığında ve bunun dışında uygun adaylarsa, tedavi algoritmasının bir parçası olması gereken bir seçenek olarak akciğer transplantasyonu adayı olabilirler. RKÇ’ler PAH-onaylı ilaçların işlevsel beceriler ve yaşam kalitesini artırıp artıramayacağını, klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi uzatıp uzatamayacağını, sağkalımı artırıp artıramayacağını veya transplantasyona geçiş sağlayıp sağlayamayacağını ele almalıdır. Bu tür çalışmaların yokluğunda kişiselleştirilmiş hasta bakımıyla ilgili kararlar uzman merkezler bağlamında yapılmalıdır.

Sistemik sklerozda PH’ye özgü yönler

Sistemik skleroz (SSc) hastalarında PH çok faktörlü bir durum olabilir. Bu hastalarda izole PAH gelişmesi riski yüksektir, ancak aynı zamanda önemli parenkimal akciğer hastalığı ve/veya bir sol kalp hastalığı bileşeni gelişebilir. SSc hastalarında genellikle grup 1 PAH’ı grup 3 PH’den ayırt etmek güçtür çünkü çok yaygın bir şekilde bu hastalarda yüksek-çözünürlüklü BT’de restriktif bir fizyolojinin eşlik ettiği ya da etmediği parenkimal akciğer hastalığı bulgusu vardır. Pulmoner fibrozis ve PH birlikteliği olan SSc hastalarında özellikle yüksek bir ölüm oranı vardır [72]. Hem PH şiddeti hem de pulmoner

fibrozisin boyutu çok değişken olabilir. Pre-kapiller PH ve hafif fibrozis olan hastalar genellikle PAH var gibi sınıflandırılır ve PAH ilaçlarıyla yapılan RKÇ'lerin çoğuna dahil edilmiştir. Ancak, fibrozis derecesinin ölçümü genellikle fibrozisin boyutunun detaylı bir şekilde incelendiği yüksek-çözünürlüklü BT'ye değil solunum fonksiyonu testine dayalıdır. Akciğer hacimleri korunmuş hastalar PAH ilaçlarıyla güvenli bir şekilde tedavi edilebilir, ancak daha ileri evre IAH bulunan PH-SSc tedavisine yönelik bulgu yoktur.

Öneriler

“Saf” grup 1 olan SSc hastaları olduğu açıksa da, grup 2 veya 3 olanlar da vardır. Birden fazla grup özelliğine sahip bu hastaların gruplar arasında kalması olasıdır. Hastanın hemodinamik profiliyle ilişkili olarak akciğer hastalığının derecesini en iyi şekilde değerlendirme sadece solunum fonksiyon testi kriterlerine dayandırmak yerine akciğer görüntülemesi gerektirir. RKÇ'lerin yokluğunda PH ve yüksek-çözünürlüklü BT'de minimal fibroziden fazlası bulunan SSc hastaları kişileştirilmiş tedavi için uzman merkezlere yönlendirilmelidir.

Hipoventilasyon ve hipoksiye bağlı PH

Obstrüktif uyku apnesinde kronik PH nadir rastlanan bir durumdur ve çoğunlukla hafif şiddettedir. İşaretli kontrast uygulandığında obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS) veya çakışma sendromu (obstrüktif uyku apnesi ve KOAH birlikteliği) bulunan hastaların önemli bir kısmı PH ile başvurur [73, 74]. Bu da güncel tahminlerin Amerikan popülasyonunun yaklaşık %0.4'ünde OHS bulunduğu, vücut kitle indeksi $>35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ile hastaneye yatırılan hastalarda %31'e ulaştığını ortaya koyduğu göz önüne alındığında önemli bir hasta grubunu temsil etmektedir [75]. Değişken olsa da, PH bu hastalarda sıklıkla şiddetlidir, en sık sağ ventrikül yetmezliği ve kötü sonuçlara neden olur [76]. Bir RKÇ ve iki seri çalışmasında 3-6 ay invaziv olmayan ventilasyon sonrasında gaz değişimi ve uyku durumundaki iyileşmelere ek olarak pulmoner hemodinamikler, sağ ventriküler fonksiyon ve egzersiz kapasitesinde normale yakınlaşıldığı belgelenmiştir [73, 74, 76]. Non-invaziv ventilasyon tedavisi alan ve restriktif torasik hastalıklara bağlı PH bulunan hasta serilerinde de benzer bulgular bildirilmiştir [77].

Öneriler

OHS tedavisinin temeli her zaman PH'yi düzeltmeye de invaziv olmayan ventilasyondur.

Yüksek rakımda PH

Yüksek rakım deniz seviyesinden $>2500 \text{ m}$ olarak tanımlanır. 140 milyon insan sürekli olarak yüksek rakımlarda yaşamaktadır ve her yıl >40 milyon ziyaretçi yüksek rakımlara çıkmaktadır [78]. Uluslararası Dağ Tıbbı Topluluğu'nun $\text{oPAB} \geq 30 \text{ mmHg}$ olarak tanımladığı yüksek rakım PH'nin [79] prevalansı ile ilgili çok veri yoktur ve rakamlar coğrafik bölge ve cinsiyete bağlı olarak %5 ile %23 arasında değişmektedir. Bu yüzden, hipoksi-kaynaklı PH dünyanın yüksek rakımlı bölgelerinde önemli bir sağlık sorunudur [78, 79]. Ortam oksijeninin düşük olması hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon oluşturarak PVD'yi artırır. Buna ek olarak, uzun süreli hipoksi sırasında pulmoner arterlerde yeniden şekillenme oluşur. Gerek hipoksik pulmoner

vazokonstriksiyon gerekse vasküler yeniden şekillenme eritrositle uyum içinde hareket ederek yüksek rakımda PH' ye neden olur [80]. Önemli olan yüksek rakım PH' sinin normal solunan oksijen tansiyonuna yeniden maruz kalındığında tersine çevrilebilir olmasıdır (PIO₂). Sildenafil ve ROCK (RhoA/Rho kinase) inhibitör fasudil ile yapılan akut tedavi çalışmaları PAB' ı azaltmış ve/veya egzersiz kapasitesini artırmıştır [81–83]. Üç ayın üzerinde uzun süreli çalışmalarda sadece sildenafil ve kaptopril çalışılmış olup, PAB seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir [84, 85].

Tablo 3 Kronik akciğer hastalığına (KAH) bağlı pulmoner hipertansiyonda gelecekteki araştırmaların yönü için öneriler ve sorular

Hem KOAH hem de IAH'de PH'nin daha iyi hayvan modellerinin geliştirilmesi teşvik edilmektedir
- Farklı moleküler mekanizmalar (parenkimale karşı vasküler)
- Yeni moleküler ilaçların saptanması
Patolojik akciğer ve vasküler yeniden şekillenmenin başlıca hücresel ve moleküler etmenlerini belirlemek ve kişiselleştirilmiş ilaç testi için <i>ex vivo</i> kültürlenmiş insan akciğer dokusu kullanılan yeni teknikler
- [Ortak]kültürlenmiş insan pulmoner vasküler hücreleri, yaşayabilir insan akciğeri dilimleri, <i>ex vivo</i> yetiştirilmiş veya iPSC-kökenli insan akciğer organoidleri
Grup 3 PH'de biyobelirteç araştırmaları teşvik edilmektedir
- Klasik dolaşımdaki peptidler, dolaşımdaki RNA alt kümeleri, monosit/lökositomikler, uçucu ekshale bileşikler, ekshale "genomik parmak izi"
- Farklı kayıt çalışmalarından mevcut biyobanka/biyöörneklerle paylaşılan erişim, sanayinin desteklediği çalışmalar dahil çalışmalar, ruhsatlandırma kurumunun katılımı
- İleride yapılacak olan çalışmalara kaydedilen hastalar biyöörneklerinin paylaşılabilmesine onay vermelidir
Grup 3 klinik çalışmalarına kayıt için klinik değişkenler daha sofistike "derin fenotipleme" gerektirir
- Parenkimal ve vasküler değişikliklerin görüntü fenotiplemesi, BT "vasküler morfometri", SPECT/BT, PET "metabolomics", dört boyutlu MRG, yapay zeka makina öğrenmesi [radyomics] gibi yeni görüntüleme teknikleri
- Parenkimal ve vasküler anormalliklerin yapısı, boyutu ve uzamsal dağılımı
Tedavi çalışmalarında en uygun hasta fenotipi
- Hastanın fenotipini tanımlayacak en iyi hemodinamik değişken(ler) ve eşik; kayıt için sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi; izin verilebilir parenkimal akciğer hastalığının boyutu?
- Akciğer fonksiyonu testi, hemodinamik profil ve görüntülemenin bir arada yapılması gerekir
Alta yatan akciğer hastalığı eşliğinde PH'de klinik çalışma sonlanım noktaları
- Faz 2 çalışmalar: fizyolojik değişkenler (örn., sağ ventrikül fonksiyonu, hemodinamikler, 6DYM) ve biyobelirteçler (örn. BNP) kabul edilebilir
- Faz 3 çalışmalar: kapsamlı hastayı merkez alan klinik sonuçlar tercih edilir; bileşik sonlanım noktası, klinik açıdan anlamlı değişime kadar geçen süre (klinik kötüleşme ve/veya iyileşme)
- Klinik açıdan kötüleşen olaylar şunları içerebilir: ölüm oranı, hastane yatışı (kardiyopulmoner), fonksiyonel testte kategorik değişiklikler (örn., 6DYM), yaşama kalitesi ölçütleri, NYHA Fonksiyonel Sınıf değişimi, destek oksijen gereksinimi, hastalıkta alevlenme, akciğer transplantasyonu
6DYM: grup 3 bilgilerinin geliştirilmesi (mesafe, deoksijenizasyon, Borg dispne skoru, kalp hızının toparlanmasını "entegre edin"?)
Solumun ve dolaşım kısıtlamaları arasında daha hassas bir ayırım için kardiyopulmoner egzersiz testini teşvik edin (sorun: oksijen desteği bağımlılığı)
Egzersiz yaparken hemodinamik değerlendirme teşvik edilir, standart hale getirilmelidir
Grup 3'e farklı etiyoloji, moleküler patoloji ve klinik seyri hesaba katan izge ekleyin; "geniş mi dar mı"?
HP kronik aşırı duyarlılık pnömoniti ve mesleki akciğer hastalığıyla birlikte çalışılabilir
Sarkoidoz-PH bağımsız olarak çalışılmalıdır
KOAH-PH bağımsız olarak çalışılmalıdır
IAH-PH çalışmalarında dahil edilen CPFE-PH; izin verilebilirlik amfizemlerinin çok büyük olmadığını ortaya çıkardı; karıştırıcı sinyal açısından bir risk mi?
İnhale PH tedavilerinin kullandığı çalışmalar çekici bir seçenektir çünkü daha iyi ventilasyon/perfüzyon eşlemesine olanak sağlayabilir ve sistemik yan etkileri sınırlayabilir
İleride yapılacak olan çalışmalar vazodilasyon KAH-PH'e ek olarak vasküler yeniden şekillenmenin önlenmesine/engellenmesine/tersine çevrilmesine odaklanmalıdır
İleride yapılacak olan çalışmalar ayrıca vasküler kompartmanın parenkimal anormallikleri yönlendirmedeki rolünü hedef almalıdır ("PH ötesine geçen vasküler tedavi")
PH'nin karmaşıklığı akciğer hastalığında pulmoner rehabilitasyonun (egzersiz eğitimi) rolüyle ilgili çalışmalar teşvik edilmektedir
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; IAH: interstitiyel akciğer hastalığı; iPSC: indüklenmiş pluripotem kök hücre; BT: bilgisayarlı tomografi; SPECT: tekli foton emisyon BT; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; 6DYM: 6-dk yürüme testi; BNP: beyin natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Derneği; QoL: yaşam kalitesi; IIP: idiyopatik interstitiyel pnömoni; PFAB: pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği.

Öneriler

Yüksek-rakım PH'sinde temel tedavi normal PIO₂' ye yeniden maruz

kalmaktır. Vazodilatörlerle uzun süreli tedavi çalışmaları büyük oranda eksiktir.

Genel sonuçlar

Fonksiyonel durumda bozulma ve kötü sonuçlar alınan KAH ile PH arasındaki ilişki iyi kurulmuş durumdadır. PH' nin sonuçların bir etmeni mi yoksa altta yatan KAH' ın şiddetininin bir vekili mi olduğu sorusu belirsizliğini korumaktadır. Buna karşın, dünya çapındaki KAH prevalansı ve KAH' a bağlı hastalık ve ölüm oranlarını dikkate alındığında bu alan ileride araştırma yapılmasının güçlü bir şekilde teşvik edilmesi ve desteklenmesi gereken önemli karşılanmamış tıbbi gereklerden biridir (Tablo 3).

Çıkar çatışması: S.D. Nathan Bellerophon, United Therapeutics ve Bayer Pharmaceuticals firmalarına danışmanlık yapmaktadır ve bu firmalardan araştırma fonu almıştır; Third Pole ve Actelion firmalarında danışmandır, Roche-Genentech ve Boehringer Ingelheim firmalarında danışmandır ve bu firmalardan araştırma fonu almıştır, sözcü ofisinde yer almaktadır. J.A. Barbera yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion ve MSD firmalarından bağış ve kişisel ödeme, Area firmasından kişisel ödeme, Bayer ve GSK firmalarından bağış aldığını bildirmektedir. S.P. Gaine yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion, United Therapeutics, MSD ve GSK firmalarından kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. S. Harari Actelion, Boehringer Ingelheim ve Roche firmalarından araştırma ve konuşmacı ücreti olarak bağış almıştır. F.J. Martinez NIH'dan (IPF UO1, COPD UO1/RO1) bağış; Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği, Sürekli Eğitim, ConCert, Inova Fairfax Sağlık Sistemi, MD Magazine, Miller Communications, Ulusal Sürekli Eğitim Derneği, Novartis, Pearl Pharmaceuticals, PeerView Communications, Prime Communications, Puerto Rico Solunum Topluluğu, Roche, Sunovion, Theravance, Potomac, Alabama Birmingham Üniversitesi ve Zambon'dan kişisel ödeme, hizmet karşılığı işler ve kişisel-olmayan seyahat desteği almıştır; AstraZeneca firmasından kişisel ödeme ve kişisel-olmayan ya da finansal-olmayan seyahat desteği almıştır; Boehringer Ingelheim firmasından veri ve güvenlik izlem kurulu için kişisel ödeme, kişisel-olmayan seyahat desteği ve finansal-olmayan destek almıştır; Genentech ve GlaxoSmithKline firmasından veri ve güvenlik izlem kurulu için kişisel ödeme, hizmet karşılığı ödeme, kişisel-olmayan seyahat desteği almıştır; Columbia Üniversitesi, Integritas, Methodist Hospital Brooklyn, New York Üniversitesi, Unity, UpToDate, WebMD/MedScape, Western Connecticut Health Network, Academic CME, Patara, PlatformIQ, American Toraks Derneği, Rockpointe ve Rare Disease Healthcare Communications'dan kişisel ödeme ve hizmet karşılığı ödeme almıştır; Nitto firmasından kişisel-olmayan seyahat desteği; Chiesi firmasından kişisel ödeme, hizmet karşılığı ödeme ve seyahat desteği almıştır; Physicians Education Resource ve Teva firmalarından kişisel ödeme, hizmet karşılığı ücret ve seyahat desteği almıştır; Canadian Respiratory Network'den hizmet karşılığı ücret ve seyahat desteği; France Foundation'dan kişisel ödeme almıştır; ve ProterrixBio ve Bridge Biotherapeutics firmalarının bilimsel danışma kurullarında görev yapmıştır (doğrudan finansal ödeme almamıştır); Afferent/Merck, Gilead, Veracyte, Prometic, Bayer ve ProMedior firmalarının IPF çalışması yönetim kurullarında yer almıştır (doğrudan ödeme yapılmamıştır); ve Biogen firmasının IPF çalışması yönetim kurulu ve veri güvenliği izleme kurulunda yer almıştır (doğrudan ödeme yapılmamıştır). H. Olschewski yayın başvurusu yapılan eser dışında Bayer, MSD, Pfizer ve Novartis firmalarından kişisel ödeme ve finansal olmayan destek aldığını, Actelion firmasından bağış, kişisel ödeme ve finansal olmayan destek aldığını, Inventiva firmasından bağış aldığını ve Bellerophon firmasından kişisel ödeme aldığını ve Ludwig Boltzmann Akciğer Vasküler Araştırma Enstitüsü'nde yarım-zamanlı çalışan olduğunu bildirmektedir. K.M. Olsson Actelion, Bayer, GSK, Pfizer ve United Therapeutics firmalarından konuşma ve danışmanlık işleri karşılığında para almıştır. A.J. Peacock yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion Pharmaceuticals, Bayer, GSK, MSD, Pfizer ve United Therapeutics firmalarından araştırma bursu ve kişisel ödeme almıştır. J. Pepke-Zaba Actelion, Merck, Bayer ve GSK firmalarında danışma kurulları üyesidir, Actelion, Merck ve Bayer firmalarından bağış, kişisel ödeme ve finansal-olmayan destek almıştır. S. Provencher Actelion Pharmaceuticals ve Boehringer Ingelheim firmalarından araştırma bursu almıştır, Actelion Pharmaceuticals firmasından konuşmacı ücreti almıştır. N. Weissmann'ın beyan edecek bir ilişkisi bulunmamaktadır. W. Seeger Bayer AG, United Therapeutics, Liquidia,

Vectura ve Novartis firmalarından danışmanlık ücreti almıştır.

Referanslar

- 1 Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109–D116.
- 2 Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546.
- 3 Manika K, Pitsiou GG, Boutou AK, et al. The impact of pulmonary arterial pressure on exercise capacity in mild-to-moderate cystic fibrosis: a case control study. *Pulm Med* 2012; 2012: 252345.
- 4 Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a retrospective longitudinal study of a veteran population. *COPD* 2017; 14: 484–489.
- 5 Hayes D Jr, Black SM, Tobias JD, et al. Influence of pulmonary hypertension on patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 246–252.
- 6 Poms AD, Turner M, Farber HW, et al. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest* 2013; 144: 169–176.
- 7 Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
- 8 Kessler R, Faller M, Fourgaur G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164.
- 9 Hoffmann J, Wilhelm J, Olschewski A, et al. Microarray analysis in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 229–241.
- 10 Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
- 11 Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174.
- 12 Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 913–921.
- 13 Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456–463.
- 14 Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–1377.
- 15 Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715–721.
- 16 Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
- 17 Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305–1310.
- 18 Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology* 2017; 22: 986–990.
- 19 Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
- 20 Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology* 2011; 260: 875–883.
- 21 Mura M, Anraku M, Yun Z, et al. Gene expression profiling in the lungs of patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest* 2012; 141: 661–673.
- 22 Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 93–100.
- 23 Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015; 10: e0141911.
- 24 Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–111.
- 25 Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
- 26 Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788.
- 27 Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74.
- 28 Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
- 29 Baughman RP, Shlobin OA, Alhamad EH, et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: results of a multi-national registry. *Res Med* 2018; 139: 72–78.
- 30 Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216–223.
- 31 Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142: 1150–1157.
- 32 Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 415–424.
- 33 Pullamsetti SS, Kojonazarov B, Storn S, et al. Lung cancer associated pulmonary hypertension: role of microenvironmental inflammation based on tumor cell-immune cell cross-talk. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaai9048.
- 34 Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–380.
- 35 Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–750.
- 36 Furukawa T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701311.

- 37 Glaser S, Obst A, Koch B, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One* 2013; 8: e65643.
- 38 Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001103.
- 39 D'Andrea A, Stanzola A, Di Palma E, et al. Right ventricular structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis with or without pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2016; 33: 57–65.
- 40 Nowak J, Hudzik B, Jastrze Bski D, et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *Clin Respir J* 2018; 12: 930–938.
- 41 Alkukhun L, Wang XF, Ahmed MK, et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2016; 117: 65–72.
- 42 Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017; 22: 1393–1399.
- 43 Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29–36.
- 44 Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493–498.
- 45 Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617–1627.
- 46 Bell EC, Cox NS, Goh N, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160080.
- 47 Chen X, Tang S, Liu K, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7: 309–319.
- 48 Prins KW, Duval S, Markowitz J, et al. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ* 2017; 7: 145–155.
- 49 Vitulo P, Stanzola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36: 166–174.
- 50 Valerio G, Bracciale P, Grazia DA. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21.
- 51 Park J, Song JH, Park DA, et al. Systematic review and meta-analysis of pulmonary hypertension specific therapy for exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1200–1206.
- 52 Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153–1171.
- 53 Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628.
- 54 Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268–275.
- 55 Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, et al. Pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in COPD patients with severe pulmonary hypertension and mild-to-moderate airflow limitation. *Respiration* 2016; 91: 9–17.
- 56 Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649.
- 57 Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. RISE-IIP: riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: OA1985.
- 58 Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 853–860.
- 59 Saggari R, Khanna D, Vaidya A, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax* 2014; 69: 123–129.
- 60 Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208–217.
- 61 The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628.
- 62 Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607.
- 63 Blanco I, Ribas J, Xaubet A, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 2011; 110: 638–645.
- 64 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
- 65 Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009; 135: 1455–1461.
- 66 Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 110–120.
- 67 Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145: 810–817.
- 68 Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630–640.
- 69 Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–1301.
- 70 Lange TJ, Baron M, Seiler I, et al. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 202–208.
- 71 Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015; 20: 805–812.
- 72 Launay D, Montani D, Hassoun PM, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018; 13: e0197112.

- 73 Held M, Walthelm J, Baron S, et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156–165.
- 74 Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2016; 71: 899–906.
- 75 Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116: 1–7.
- 76 Castro-Anon O, Golpe R, Perez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012; 17: 1269–1274.
- 77 Schonhofer B, Barchfeld T, Wenzel M, et al. Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 2001; 56: 524–528.
- 78 Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management. *Open Cardiovasc Med J* 2016; 10: 19–27.
- 79 Léon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005; 6: 147–157.
- 80 Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation* 2015; 131: 582–590.
- 81 Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169–177.
- 82 Xu Y, Liu J, Qian G. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol* 2014; 15: 46–51.
- 83 Kojonazarov B, Myrzaakhmatova A, Sooronbaev T, et al. Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 496–498.
- 84 Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 683–687.
- 85 Niazova ZA, Batyraliev TA, Aikimbaev KS, et al. High-altitude pulmonary hypertension: effects of captopril on pulmonary and systemic arterial pressures. *J Hum Hypertens* 1996; 10: Suppl. 3, S141–S142.
- 86 Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289–293.
- 87 Rao RS, Singh S, Sharma BS, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53: 81–85.
- 88 Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–992.
- 89 Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 293–300.
- 90 Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708.
- 91 Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 139–145.
- 92 Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 82–90.
- 93 Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, et al. Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest* 2015; 148: 1055–1062.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Nick H. Kim, Marion Delcroix, Xavier Jais, Michael M. Madani,
Hiromi Matsubara, Eckhard Mayer, Takeshi Ogo, Victor F. Tapson,
Hossein-Ardeschir Ghofrani ve David P. Jenkins

ÖZET Bir pulmoner embolizm komplikasyonu olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) sağ kalp yetersizliği ve ölüme yol açan önemli bir kronik pulmoner hipertansiyon (PH) nedenidir. Tercih edilen tarama testi akciğer ventilasyonu/perfüzyon sintigrafisidir; normal bir ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi hastalığı dışlamada yeterlidir. Anormal bir perfüzyon taraması durumunda ise pulmoner vasküler tutulumu teyit etmek ve tanımlamak için tedavi kararı vermeden önce hayli nitelikli bir pulmoner anjiyografi yapılması gereklidir. PH tanısı, aynı zamanda tedaviyi de belirlemek için gerekli olan sağ kalp kateterizasyonu ile konulur. Kronik antikoagülasyon tedavisine ek olarak her bir KTEPH hastasına kılavuzlarda önerilen şekilde pulmoner endarterektomiye yönelik değerlendirmeden başlayarak uygun tedavi algoritması uygulanmalıdır. Teknik açıdan ameliyat uygulanamayacak olgularda PH-hedefli tıbbi tedavi önerilir (şu anda CHEST çalışmalarına dayanarak riosigat). İnoperabl hasta grubunda tamamlayıcı girişim konusunda deneyimli bir merkezde balon pulmoner anjiyoplasti seçeneği de sunulmalıdır.

Eur Respir J 2018; in press [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].

Giriş

2013 yılında düzenlenen 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'ndan (WSPH) bu yana kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun (KTEPH) bilgi ve tedavisinde önemli gelişme kaydedilmiştir. Öncelikle KTEPH ile akut pulmoner embolizm arasındaki bağlantı ve bu bağlantıyı kurarken karşılaşılan güçlüklerden bazıları ele alınacaktır. Erken ve doğru teşhis koymada önemli tanısal aşamalar vurgulanacaktır. Güncel KTEPH tedavisi yaklaşımının her bir bileşeni gözden geçirilecektir. Son olarak, 2013 yılından bu yana ortaya çıkan gelişmeler dikkate alınarak güncellenmiş bir tedavi algoritması önerilecektir.

KTEPH ve pulmoner embolizm

KTEPH grup 4 PH içinde sınıflandırılır [1], patolojik açıdan organize tromboembolik materyal ile ve yetersiz anjiyogenez, fibrinolizde bozulma ve endotelial fonksiyon bozukluğunun birlikteliğiyle başlayan ve yoğunlaşan değişmiş vasküler yeniden şekillenme ile karakterize edilir [2–4]. Bu değişiklikler PH'ye, nihayetinde de sağ ventrikül yetersizliğine yol açar [5, 6]. KTEPH'nin kesin patogenezi belirsizliğini korumaktadır, ancak akut pulmoner embolizmle tetiklendiği anlaşılmaktadır [7].

Buna karşın, klasik venöz tromboembolizm risk faktörlerinin KTEPH riskini artırmadığı görülmektedir [8] ve KTEPH epidemiyolojisinde bariz coğrafi farklılıklar bulunmaktadır. Uluslararası bir KTEPH kayıt çalışmasında (Avrupa ve Kanada) KTEPH hastalarının %75'inde belgelenmiş öncül akut pulmoner embolizm öyküsü olduğu gösterilirken [9], Japonya'da KTEPH'i öncelleyen akut pulmoner embolizm oranları sadece %15 ile %33 arasında değişmektedir [10, 11]. Japonya'da KTEPH'de %80 oranında kadın baskınlığı vardır; bu istatistikler ABD ve Avrupa'dan anlamlı oranda farklılık göstermektedir [9]. KTEPH hastalarında birtakım anormal otoimmün, inflamatuvar ve trombofilik belirteçleri saptanmıştır [2]; altta yatan bu patolojik ortamdaki değişkenliğin KTEPH dünya çapındaki epidemiyolojisindeki değişkenliğe katkıda bulunması akla

yatkındır. Ayrıca, KTEPH hastalarından alınan pulmoner arter endotelial hücrelerinde normal kontrollerle kıyaslandığında değişken gen ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [12].

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile teyit edilmiş tanıyla yayınlanmış ileriye dönük çalışmalarda semptomatik akut pulmoner embolizm sonrasında KTEPH insidansının %0.4 ila %6.2 arasında olduğu bildirilmiştir [13–25], birleşik insidans %3.4'dür (%95 Güven aralığı- %2.1–4.4) [7]. Bu analizden bu yana İsviçre'de yapılan bir çalışmada 2 yılı aşkın bir sürelik akut pulmoner embolizm sonrasında 508 hasta tanınmış ve SKK ile teyit edilen kümülatif KTEPH insidansının sadece %0.79 olduğu saptanmıştır [26].

KTEPH insidansının net bir biçimde saptanması zordur. KTEPH hem tanısının atlanıyor oluşu hem de akut pulmoner embolizm sonrasında KTEPH insidansının olduğundan daha az tahmin edilmeye yatkın olması olasıdır. Bu durum gerçek insidans verilerinin saptanmasını güçleştirmektedir. Tanının atlanmasında ön plana çıkan etmenler; spesifik olmayan semptomlar, öncül akut pulmoner embolizmin net bir biçimde ortaya konulamaması ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografiyi (BTPA) doğru biçimde değerlendirerek tanıyı koyacak uzman radyoloğun her merkezde bulunmuyor oluşudur [27, 28]. Tanının atlanması noktasında kılavuz önerilerine rağmen akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin (V/Q taraması) rutin pratiğe yeterince adapte edilememesi de katkı sağlamaktadır [29, 30]. Fransa'da her yıl yaklaşık 30.000 akut pulmoner embolizm olgusuna tanı konmaktadır, KTEPH insidansının yaklaşık %3.4'de olduğu tahmin edilmektedir [31]. GUÉRIN ve ark. [22] %4.8 oranında bir KTEPH insidansı ortaya koymuştur. Bu tahminlerin hiçbiri şu anda yeni tanı konan KTEPH sıklığıyla tutarlılık göstermemektedir.

Akut pulmoner embolizm sonrası KTEPH riskinin azaltılması açısından yapılan ileriye dönük randomize akut pulmoner embolizm çalışmalarının hiçbirinde ısrarcı semptomlar bulunan hastalarda bir sonuç ölçütü olarak SKK ile sistemik ya da kateter-bazlı tromboliz ya da pıhtı çıkarılması incelenmemiştir. Trombolitik tedavi alan hastalarda KTEPH insidansının azaldığına dair iddialarda bulunulmuş, ancak 40 mmHg ve üzeri ekokardiyogramla elde edilmiş sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) gibi sonlanım noktaları PH ya da KTEPH'yi tanımlamamaktadır [32]. Sistemik tromboliz, PEITHO çalışmasının 3-yıllık takiplerinde orta/yüksek (submasif) pulmoner embolizm riski taşıyan hastalarda KTEPH riskini azaltmayı başaramamıştır (takip sırasında sPAB ortalaması grupların her birinde 31 mmHg civarındaydı) [33]. Bugüne kadar akut pulmoner embolizmin agresif tedavisinin KTEPH önleyebileceğine dair bulguya rastlanmamıştır.

Kronik tromboembolik hastalık

Kronik tromboembolik hastalık (KTEH) benzer semptomlar ve perfüzyon kusurlarıyla karakterize edilir, ancak istirahat halinde PH yoktur. Son günlerde 6. WSPH PH tanısını ve sınıflandırması Çalışma Grubu, PH (ortalama PAB (oPAB) >20 mmHg) ve pre-kapiller PH (oPAB >20 mmHg, pulmoner arteriyal kama basıncı ≤15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVD) ≥3Wood Ünite) kombinasyonu için yeni bir eşik önermiştir [1]. Bu yeni eşiklerin önerilmesi için destekleyici veriler mevcut olsa da, KTEPH ve KTEH için sonuçlar henüz oluşturulamamıştır. Ancak bu yeni eşikler grup 4 PH'ye de uygulanabilir. KTEH'deki ezgersiz kısıtlılığı pulmoner arter basıncı-akım ilişkisinin eğrisinde artışla birlikte ezgersiz kaynaklı PH veya karbondioksitin

ventilasyon eşdeğerlerinde artışla ölü-boşluk ventilasyonuna bağlanabilir [34, 35]. Akut pulmoner embolizm sonrasında hastaların %30 ila %30-50'sinde sırasıyla hem yeni hem de kötüleşmiş dispne ve ısrarcı perfüzyon kusurlarına sık rastlanır, bu da KTEH'in anlaşılmasını güçleştirir [18, 36, 37]. Semptomların akciğer hastalığı, sol kalp hastalığı, şişmanlık veya kondisyon kaybıyla ilişkili olduğu hastaları dışlamak için kardiyopulmoner egzersiz testleri veya ekokardiyografik değerlendirmeler yapılması önerilir. Tablo 1'de deneme niteliğinde kapsamlı bir KTEH tanımı önerilmektedir. KTEH bulunan bazı hastalar Birleşik Krallık referans merkezinde ameliyat olan 1019 hastanın 42'sinden oluşan bir seride gösterildiği gibi pulmoner endarterektomiden (PEA) fayda sağlayabilir [38]. Semptomlarda, fonksiyonel sınıfta ve yaşam kalitesinde ameliyat sonrası iyileşme bildirilmiştir. Buna karşın, hastane içi ölümlerle karşılaşılmasa da, kohortun %40'ında önemli komplikasyonlar (küçük subdural hematomlar, trakeostomi) görülmüştür. Her ne kadar endarterektominin ardışık hastalığı önlemesi amaçlansa da, KTEH'in doğal öyküsü bilinmemektedir ve KTEH'in KTEPH'e dönüştüğüne dair bulgu yoktur. Şu anda KTEH hastaları hem semptomlardan kurtulma hem de hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına gerek duyan bir hasta grubudur. KTEPH tedavi kılavuzları KTEH'de de uygulanmamalıdır.

KTEPH tanısı

Normal bir V/Q taraması KTEPH %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgünlükle etkili bir şekilde dışlar [39, 40]. Teyit edilmiş KTEPH olgularıyla yapılan bir çalışmada V/Q taramasının %97.4'e karşı %51 duyarlılıkla BTPA'dan üstün olduğu bulunmuştur [39]. Bu fark BT teknolojisi ve yorumlamalarında sağlanan ilerlemelerle kapanmıştır. Aslında daha yakın tarihli bir çalışmada hem V/Q hem de BTPA'nın mükemmel tanısal etkinlikle KTEPH tespitinde doğru yöntemler olduğu gösterilmiştir (V/Q taramasında %100 duyarlılık, %93.7 özgünlük ve %96.5 doğruluk; BTPA'da %96.1 duyarlılık, %95.2 özgünlük ve %95.6 doğruluk [40]. V/Q taraması KTEPH taramasında tercih edilen başlangıç görüntüleme testi olarak kalmaya devam etmektedir [5, 29]. Yakın zamanda yapılan geriye dönük çalışmalarda üç-boyutlu dinamik kontrastlı akciğer perfüzyon manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tanı doğruluğu KTEPH tarama aracı olarak düzlemsel V/Q tarama veya SPECT (tek fotonlu emisyon BT) tarama ile karşılaştırılabilir [41, 42]. Bu çalışmalarda dinamik kontrastlı akciğer perfüzyon MRG'sinin KTEPH tanısı koymada düzlemsel V/Q tarama ile karşılaştırıldığında benzer bir duyarlılığa (%97), SPECT tarama ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek duyarlılığa (%100'e karşı %97) sahip olduğu gösterilmiştir. KTEPH'e yönelik tarama testi olarak akciğer perfüzyonu MRG ve SPECT taramasının değerini araştıran ileriye dönük çalışmaların bu yöntemlerin klinik fayda (maliyetleri dahil) ve tanısal performansların ele alınması gerekmektedir.

KTEPH damar morfolojisinin özelliklerini saptamada digital substraksiyon anjiyografisi (DSA)'nın altın standart olduğu düşünülmekte idi ancak girişimsel-olmayan yöntemlerde sağlanan ilerlemeler bu durumu değiştirmektedir. BTPA ameliyat edilebilirlik değerlendirmesi için şu anda yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha yakın tarihli yayınlarda BTPA ana/lobar (sırasıyla %89-100 ve %95-100) ve segmental (sırasıyla %84-100 ve %92-99) düzeylerde kronik tromboembolik lezyonları tespit etmede yüksek bir duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir [43-45]. BTPA ayrıca daha çok santral hastalıkla ilişkilendirilebilecek bronşiyal arter kollateralleri ortaya çıkararak [46] ve akciğer parenkimini ve mediastinumunu değerlendirerek önemli olabilir. İkili enerji BT (DEBT), EKG-gated alan detektörlü BT (ADBT), koni-ışın BT (CBBT) ve kontrastlı manyetik rezonans pulmoner anjiyografi gibi ileri BT teknolojileri pulmoner damar

yapısının detaylandırılmasında önemli yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Distal endarterektomideki ilerlemeler ve balon pulmoner anjiyoplastinin (BPA) icadı ve daha distal vasküler değerlendirmeler üzerine odaklanmayla klasik DSA her zaman ince ayrıntılar elde edilmesine uygun olmayabilir. BPA-planlaması öncesi özellikle uzaktaki damarlarda klasik DSA'ya göre daha fazla çözünürlük sağlayan daha seçici segmental anjiyografi, CBBT ve ADBT daha iyi olabilir [47]. Bu görüntüleme teknikleri her yerde bulunmamaktadır ve uzmanlık gerektirmektedir.

Tablo 1 Kronik tromboembolik hastalıkla (KTEH) ile kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun karşılaştırması (KTEPH)

Tam kriterleri	KTEPH	KTEH
Semptomlar	Egzersiz dispnesi	Egzersiz dispnesi
PH	Dinlenirken var	Dinlenirken yok
Egzersizde SKK		oPAP/KD eğrisi > 3 mmHg.L ⁻¹ .min ⁻¹
V/Q scan	Herhangi bir uyumsuz perfüzyon defekti	Herhangi bir uyumsuz perfüzyon defekti
Anjiyografi (BTPA veya SÇA)	KTEPH'in tipik bulguları	KTEPH'in tipik bulguları
KPET		Ventilasyon sınırlamaları, kondisyon kaybı hariç
TTE		Sol ventriküler miyokard veya valvüler hastalık hariç
Antikoagülasyon	En az 3 ay	En az 3 ay

SKK: sağ kalp kateterizasyonu; V/Q: ventilasyon/perfüzyon; BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram; SÇA:sayısal çıkarımlı anjiyografi; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; TTE: transtorasik ekokardiyogram; oPAB: ortalama pulmoner arteryel basınç; KD:kalp debisi.

Pulmoner endarterektomi

Uygun tüm KTEPH hastalarına PEA teklif edilmelidir. KTEPH vaka olgularının uluslararası kayıt çalışmasında ameliyat olanlarda 3-yıllık sağkalımın %90, ameliyat olmayanlarda ise %70 olduğu bildirilmiştir [48]. Büyük bir kohortun uzun süreli takibinde %72 oranında 10-yıllık sağkalım bildirilmiştir (ortalama yaş 58) [49]. Ölüm hastaların %49'unda hastalıkla ilişkisiz nedenlere atfedilmiştir; $PVD \geq 425 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ olan rezidüel PH kötü sağkalımla ilişkiliydi [49]. Objektif ameliyat edilebilirlik tanımları tam olarak anlaşılmamaktadır, ancak bazı özelliklerin iyi bir cerrahi sonucu öngörme olasılığı daha fazladır (Tablo 2). Bazı hastalar teknik açıdan ameliyat edilebilir olsa da, önemli eşzamanlı hastalık nedeniyle endarterektomiden fayda sağlayamayabilirler; bu tür olgularda en iyi tedavi belirsizliğini korumaktadır. Endarterektomi öncesinde rutin olarak bir inferior vena kava filtre (IVC) takma uygulaması gerektiği şekilde çalışılmamıştır ve önde gelen cerrahi merkezlerinde kullanımı terk edilmiştir. Uluslararası kayıt çalışmalarında ameliyat öncesi IVC filtre uzun-süreli sağkalımı uzatmamıştır [48].

En önemli cerrahi ilerleme endarterektominin distal sınırlarının yeniden tanımlanmasında olmuştur [50, 51]. Uzman merkezler, ameliyat distal kronik tromboembolizm bulunan hastalarda başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir [51]. Tanıda sağlanan ilerlemeler ve giderek artan cerrahi deneyim bu başarıya katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak, daha önce yayınlanan intraoperatif sınıflandırma [52] güncel cerrahi yaklaşım ve revaskülarizasyon derecesini daha iyi yansıtabilecek şekilde detaylandırılmıştır (Tablo 3) [50]. Bu aynı zamanda cerrahi merkezlerin hepsinin ameliyat edilebilirliği aynı şekilde değerlendirmeyeceği anlamına gelmektedir [53]. Uzman cerrahi merkezin üç aşamada sınıflandırılmış bir tanımı aşağıdaki önemli hedefleri hesaba katacak şekilde önerilmiştir: cerrahi ölüm (<%5), cerrahi hacim (yılda 50 PEA'nın üzerinde) ve segmental endarterektomi yapma becerisi [53]. Ayrıca, KTEPH konusunda kapsamlı bir yaklaşımın benimsendiği bu dönemde uzman merkezlerin bireysel gereksinimlere uygun her tür/tüm yerleşik tedavi yöntemlerini

değerlendirebilir ve sunabilir durumda olması gerekir.

PH-hedefli medikal tedavi ile BPA, PEA ile karşılaştırıldığında sonuçlar hastalığın anatomik dağılımına bağlı olarak değişmektedir. Bazı uzman programlarda endarterektominin hibrid veya aşamalı bir yaklaşım olarak BPA ile birleştirilmesi değerlendirilmektedir [54]. CHEST-1 çalışmasında riosiguat endarterektomi sonrasında rezidüel PH bulunan hastalarda faydalı olarak gösterilmişti [55]. Cerrahi uygulanabilir hastalarda endarterektomi öncesinde PH-hedefli medikal tedavinin zarar mı yoksa yarar mı getirdiğini anlamak için ise çalışmalar yapılması gereklidir (ClinicalTrials.gov numarası NCT0327357).

Balon pulmoner anjiyoplasti

BPA Japonya'da 2012 yılındaki yayınlardan bu yana KTEPH tedavi algoritmasının önemli bir bileşeni olmuştur [56–58]. BPA'nın 2001 yılındaki bildirimle karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha düşük majör komplikasyon oranıyla hemodinamikler, semptomlar, egzersiz kapasitesi ve sağ ventrikül fonksiyonunda gelişme sağladığı bildirilmiştir [59–62]. Geriye dönük analizlerde BPA'nın faydalarının orta vadede de devam ettiği anlaşılmaktadır [10, 63]. Daha sonra Avrupa'da yapılan yayınlarda da benzer bulgular bildirilmiştir [64–66]. Almanya'daki yakın tarihli BPA serileri bu merkezlerde çok iyi yerleşmiş bir PEA programının yanısıra BPA'ya başlandığı için özel bir durum göstermektedir [67]. Komplikasyon oranları Japonya'dakilere benzer olsa da, etkililiğin büyüklüğü (örn., PVD'de azalma) Japonya'daki yayınlara göre daha yetersiz kalmıştır. Öne sürülen olası açıklamalar arasında ameliyat edilebilirlik eşiğinde farklılık olmasının altında yatan nedenler merkezler arasında BPA uygulaması yapılan hasta gruplarının farklı özellikler gösteriyor oluşu idi.

BPA ile alınan bu sonuçlar teşvik edici olsa da, bu raporlar uzman merkezlerden gelmektedir ve genelleştirilemeyebilir. Teknik iyileştirmeler yapılırsa bile, BPA'yı güvenli, etkili ve tutarlı olarak uygulayabilmek için önümüzde hala dik bir öğrenme eğrisi bulunmaktadır [68]. Başarılı bir BPA yoğun eğitim ve olgu deneyimi gerektirir. BPA semptomatik KTEPH hastalarının ameliyattan sonra distal kronik tromboembolizm veya ısrarcı/tekrarlayan PH nedeniyle PEA'ya uygun olmadığını göz önünde bulundurması gereken uzman merkezlerde yapılmalıdır. Teknik açıdan cerrahiye uygun, ancak subjektif karar veya hastanın reddetmesi nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda BPA'nın rolü henüz oluşturulmamıştır.

Tablo 2 Pulmoner endarterektomi için tercih edilen risk/fayda değerlendirmesi

Özellikler	Öngörülebilir uzun süreli sonuç ile daha düşük risk	Daha az öngörülebilir uzun süreli sonuçla (kontrendikasyonlar değil) daha yüksek risk
Öykü	DVT/PE öyküsü	DVT/PE öyküsü yok
Muayene	Sağ kalp hastalığı belirtisi yok	Sağ kalp yetersizliği belirtileri var
Eşzamanlı hastalık	Yok	Önemli eşzamanlı akciğer veya sol kalp hastalığı
Fonksiyonel sınırlama	Fonksiyonel sınıf II veya III	Fonksiyonel sınıf IV
Görüntüleme	Tüm görüntülerde uyumlu hastalık	Görüntüleme yöntemlerinde tutarsızlık
Hastalığın tipi	Bilateral alt lob hastalığı	Alt loblarda anlaşılabilir hastalık yok
Hemodinamikler	PVD <1000 dyn.s.cm ⁻⁵ , obstrüksiyonların yeri ve sayısı ile orantılı; daha yüksek PA nabız basıncı	PVD >1200 dyn.s.cm ⁻⁵ , obstrüksiyonların yeri ve sayısı ile orantısız; daha yüksek PA diastolik basınç

DVT: derin ven trombozu; PE: pulmoner embolizm; PVD: pulmoner vasküler direnç; PA: pulmoner arter.

Tablo 3 Kaliforniya San Diego Üniversitesi kronik tromboembolizm (KTE) cerrahi sınıflandırma

Cerrahi düzeyler	KTE'nin yeri
Düzyey 0	İki akciğerde de tromboembolik hastalık varlığına ilişkin bulgu yok
Düzyey 1 (Düzyey IC)	Ana pulmoner arterlerde KTE başlangıcı (bir ana pulmoner arterin KTE ile tam oklüzyonu)
Düzyey II	Lobar arterler veya inen temel pulmoner arterler düzeyinde KTE başlangıcı
Düzyey III	Segmental arterler düzeyinde KTE başlangıcı
Düzyey IV (50)'den bilgi.	Alt segmental arterler düzeyinde KTE başlangıcı

Uzman merkezde BPA hasta seçimi mevcut tüm ve ilgili verilerin çok disiplinli olarak incelemesiyle başlar. Hedef damarların tespit edilmesinde pulmoner arterlerin ve akciğer perfüzyonun anatomik ve işlevsel değerlendirmesi kritik önem taşır [69]. Hedef damarların seçici pulmoner anjiyogramı daha ayrıntılı bilgi verecektir ve BPA sırasında girrişim öncesi teyit vazifesi görecektir. Bazı anjiyogramlar potansiyel açıdan BPA'ya uygun distal lezyonların hepsini yakalayamayabilir, lezyonun değerlendirilmesi ve balonun boyutlandırmasında yardımcı olacak intravasküler görüntüleme ve basınç gradiyenti analizi gibi çoklu tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri gerektirebilir [70].

BPA komplikasyonları tanımlanmalı ve daima aynı şekilde bildirilmelidir [71]. BPA'ya bağlı komplikasyonların PEA-sonrası gelişen reperfüzyon hasarından ziyade tel vb ile yapılan manüpülasyonlarla tetiklenen vasküler zedelenme ile ilişkili bir hasar olduğu anlaşılmaktadır [72]. Tablo 4 komplikasyonların sınıflandırılması için BPA merkezlerine kılavuz olarak önerilmektedir. En yaygın hasar tel perforasyonu veya hastalıklı damarın yarıda kesilmesidir [69]. Şiddetli PH vakalarında tel perforasyonu veya balonun fazla dilatasyonunun neden olduğu akciğer hasarının mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal destek gerektirebilecek ölümcül masif infiltrasyon ve/veya kanama riski yaratması olasılığı vardır. Klasik reperfüzyon akciğer hasarı BPA ile nadir görülür. Yayınlanmış olan düşük BPA komplikasyonları deneyimli BPA merkezleriyle sınırlı kalmıştır. Bu durum komplikasyon oranındaki artışın yetersiz deneyim ile orantılı olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Deneyimli ellerde BPA cerrahi uygulanamayacak KTEPH umut vaat eden ve yerleşik bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır.

PH-hedefli medikal tedavi

PEA, KTEPH hastalarının çoğunda tedavi seçeneği olarak kalmaya devam etse de, uluslararası KTEPH kayıtlarındaki hastaların yaklaşık %40'ına erişilemez vasküler tıkanıklık, morfolojik lezyonlarla orantısız PAB ve engelleyici önemli eşzamanlı hatsalıklar nedeniyle cerrahi uygulanamayacağı düşünülmektedir [9]. Çok sayıda küçük ölçekli çalışma ve üç ayrı büyük ölçekli randomize kontrollü çalışması (Tablo 5) teknik açıdan cerrahi uygulanamayan hastalarda hedefe yönelik medikal tedavi ile değişen oranlarda iyileşmeler olduğunu göstermiştir [55, 73, 74].

Tablo 4 Balonla pulmoner anjiyoplasti komplikasyonları**Prosedür sırasında**

Hemoptiz varlığında/yokluğunda vasküler# yaralanma

Tel ile delinme

Balonun fazla açılması

Yüksek basınçlı kontrast enjeksiyonu

Vasküler diseksiyon

Kontrasta alerjik reaksiyon

Bilinçli sedasyon/lokal anesteziye advers reaksiyon

Prosedürden sonra

Akciğer yaralanması (radyografik opasite hemoptizli/hemoptiz olmadan hipoksemi/hipoksemi olmadan)

Renal fonksiyon bozukluğu

Erişim yeri sorunları

#: vasküler yaralanma belirtileri: kontrast sıvısının ekstravazasyonu, hipoksemi, öksürük, taşikardi, pulmoner arteryel basınçta artış;

akciğer yaralanmasının nedenleri: reperfüzyon akciğer yaralanmasından daha büyük vasküler yaralanma.

Tablo 5 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda pulmoner hipertansiyonu hedef alan medikal tedaviyle yapılan randomize kontrollü çalışmaları

Çalışma [ref.]	Çalışma ilacı	Süre hafta	Hastalar n	NYHA FK	6DYM m	6DYM etkisi m	PVD başlangıç dyn.s.cm ⁻⁵	PVD etkisi %
BENEFIT [73]	Bosentan	16	157	II-IV	342±84	+2NS	783(%95 GA 703-861)	-24
CHEST-1 [55]	Riosigat	16	261	II-IV	347±80	+46	787±422	-31
MERIT-1 [74]	Masitentan	16 (24#)	80	II-IV	352±81	+34	957±435	-16

Veriler başka bir şekilde belirtilmedikçe n veya ortalama±SS olarak sunulmuştur. NYHA FK: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıf; 6DYM: 6 dakika yürütme mesafesi; PVD: pulmoner vasküler direnç; NS: anlamlı değil. Her üç çalışmada da ameliyat edilebilirlik için bir değerlendirme süreci vardır. #: 24 haftada ölçülen 6DYM.

Buna karşın, tıbbi kontrendikasyonu olan veya cerrahi reddeden hastalarla ilgili veriler eksiktir. Riosigat şu anda CHEST çalışmaları temel alınarak bir çok ülkede cerrahi uygulanamayan KTEPH onaylanmış bir medikal tedavidir [55, 75]. Yakın bir tarihte cerrahi uygulanamayan KTEPH tedavisinde masitentan ile yapılan MERIT-1 çalışması birincil sonlanım noktasında (PVD (p=0.041)) ve diğer sonlanım noktalarında (örn. 6-dakika yürütme mesafesi (p=0.033) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (p=0.040)) iyileşme olduğunu göstermiştir [74]. Bu son çalışmada ilaç kombinasyon tedavisinin KTEPH ilk bulguları elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %61'i çalışmaya dahil edildiklerinde halihazırda fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve/veya oral/inhale prostanoidlerle tedavi almıştı, bu hastalarda masitentanın eklenmesi ilaç almamış hastalara benzer etkililik göstermiştir. Buna bağlı olarak, masitentanın KTEPH ruhsatlandırılabilirliği düşünülmektedir. KTEPH olaya-dayalı hastalık/ölüm oranı çalışmaları yapılmamıştır.

BENEFIT ve CHEST-1 çalışmalarına ayrıca ısrarcı/rezidüel ameliyat-sonrası PH'si olan hastalar da dahil edilmiştir, bu hastalar çalışma popülasyonunun yaklaşık %30'unu temsil etmektedir [55, 73]. Her iki çalışmaya da endarterektomi sonrasında >6 ayda oPAB ≥ 25 mmHg ve PVD ≥ 300 dyn·s·cm⁻⁵ olan hastalar dahil edilmiştir. Bu durum büyük ölçekli bir Birleşik Krallık ulusal kohortundan elde edilen gerçek-yaşam verileriyle bir perspektife yerleştirilebilir, bu kohortta PEA'dan 3–6 ay sonra 1) hastaların %51'inde oPAB ≥ 25 mmHg idi, 2) oPAB ≥ 30 mmHg PH-hedefli medikal tedavi başlatılmasını öngördü ve 3) oPAB ≥ 38 mmHg ve PVD ≥ 425 dyn·s·cm⁻⁵ kötü uzun-süreli sağkalımla ilişkiliydi [49].

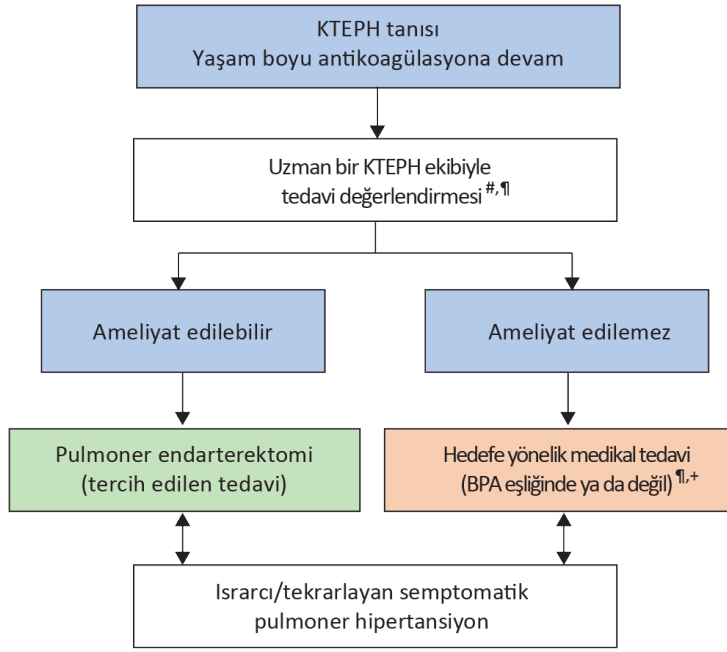
Medikal tedaviyi "PEA'ya geçiş" olarak kullanmak oldukça tartışmalı bir konudur ve cerrahiye sevk etmeyi, bu yüzden de kesin tedaviyi geciktirdiği düşünülmektedir. Uluslararası kayıtlar çalışmalarında ve bir Kaliforniya San Diego Üniversitesi kohortunda hastaların sırasıyla %28 ve %37'ye varan cerrahiye sevk edildiklerinde bir çeşit PH-hedefli ilaç(lar) almaktaydı [9, 76]. Her iki kohortta da tanı ile cerrahi arasındaki gecikme önceden tedavi almış hastalarda gösterilebilir klinik fayda olmaksızın iki katına çıkmıştı. Uluslararası kayıt çalışmasında ön-tedavi bağımsız olarak bile kötü sonucu öngörmüştü (tehlike oranı 2.62; p=0.0072) [48]. Bu bildirimlerin en önemli kısıtlaması için sevk yanlılığı ve medikal tedavinin diğer türlü kötüleşecek olguları stabil hale getirme olasılığıdır (bilinmiyor ve test edilmemiştir). Eksik bulguları sağlamak amacıyla yakında riosigat ile cerrahi-öncesi tedavi alan PVD'si yüksek

KTEPH hastalarının dahil edildiği ve plasebo ile karşılaştıracak bir faz 2 çalışması başlatılacaktır (ClinicalTrials.gov numarası NCT0327357). Medikal tedaviyi “PEA’ya geçiş” olarak kullanmak, her ne kadar çalışılmamış olsa da, yaygın bir uygulama haline gelmiştir ve teknik açıdan cerrahi uygulanamayan hastalıkta riosiguat için endikasyona uygundur. Şu anda teknik açıdan cerrahi uygulanamayan KTEPH’de riosiguatı BPA ile karşılaştıran bir çalışma devam etmektedir, ardından 6 ay sonra çapraz geçiş yapma fırsatı olacaktır (ClinicalTrials.gov numarası NCT02634203).

KTEPH tedavi algoritması

Yeni önerilen ve yaşam boyu antikoagülasyonla başlayan KTEPH tedavi algoritması Şekil 1’de verilmektedir. KTEPH hastalarında antritrombosit tedavisi antikoagülasyona alternatif oluşturmaz. KTEPH en iyi antikoagülasyon şeklini ayırt edecek veri bulunmamaktadır. Klasik antikoagülasyon oral K vitamini antagonistleridir. Yeni oral antikoagülanların ya da kronik enjekte edilebilir antikoagülanların yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Algoritmada PEA deneyimi olan bir cerrah, PH uzmanı, BPA uygulamacısı ve KTEPH eğitimi almış bir radyologdan oluşan çok disiplinli bir değerlendirmenin üzerinde durulmaktadır. PH sevk merkezi daha önce tanımlanmış ve her yıl tedavi edilen KTEPH hastası veya minimum 50 pulmoner arteriyel hipertansiyon hacmi olarak önerilmiştir [77]. Ancak, KTEPH tedavisinin oldukça özel yapısı göz önüne alındığında klinik uzmanlığı ölçerken ek faktörlerin göz önüne alınması gereklidir.

CHEST-1 çalışmasında katılımcı merkezlerin yılda 20’yi aşkın PEA ameliyatı yapmış olması şartıyla merkezi karar serbestliği ve ameliyat edilebilirliğin yerel olarak değerlendirmesine izin verildi [78]. Ancak, ameliyat edilebilirlik kararlarının büyük bir çoğunluğu üyeleri yılda 50’nin üzerinde ameliyatta iyi performans göstermiş olan merkezi bir kurulda alındı. Buna ek olarak, merkezi karar kurulunun ameliyat edilebilirlik kararı oranı yerel karar kurulununkinden iki kat daha fazlaydı (sırasıyla %15 ameliyat edilebilir kararına karşı %7 ameliyat edilebilir). Uluslararası KTEPH kayıt çalışmasında yüksek hacimlerde PEA yapılan merkezlerde en iyi hastanede ve 1-yıllık cerrahi-sonrası ölüm oranı eğilimi gözlemlendi, en iyi sonuçlar yılda 50’den fazla ameliyat yapılan merkezlerde görüldü [79]. Bu gözlem büyük bir olasılıkla olguların karmaşıklığındaki nisbi farklılıkları hesaba katmamaktadır, daha zorlu olguların yüksek-hacimli programlara sevk edilmiş olma olasılığı bulunmaktadır. BK’da PEA uygulanan hastaların ulusal kayıt çalışmasında cerrahi merkez deneyiminin önemine özel vurgu yapılmaktadır [49]. Bu raporda sonradan ameliyat edilen 500 olguda ilk ameliyat edilen 500 olguya kıyasla anlamlı oranda daha düşük hastane ölüm oranı gözlenmiştir. Buna ek olarak, yüksek-hacimli merkezlerin daha distal endarterektomi yapabilme becerisi cerrahi merkez uzmanlığının sınıflandırılmasını gerektirmektedir [53]. Benzer bir gözlem de BPA başarısı için geçerlidir; Japonya’daki incelikli BPA tekniklerinin etkililik ve güvenilirlik raporları en yüksek hacimde işlem (tipik olarak yılda 100’ün üzerinde) yapılan merkezlerden gelmektedir [58, 59]. Özet olarak, uzman KTEPH merkezinin tüm yerleşik tedavi yöntemlerini değerlendirebilmesi ve yayınlananlara benzer veya onlardan daha iyi sonuçlarla uygulayabilir olması gerekir.



ŞEKİL 1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH): revize edilmiş tedavi algoritması. BPA: balon pulmoner anjiyoplasti. #: çok-disiplinli: pulmoner endarterektomi cerrahisi, PH uzmanı, BPA uygulamacısı ve radyolog; ¶: tedavi değerlendirmesi uzmanlık düzeyine bağlı olarak değişebilir; +: Bazı olgularda medikal tedavi uygulamadan BPA düşünülebilir.

Ameliyat edilebilir KTEPH bulunan hastalara tercih edilen tedavi olarak PEA uygulanmalıdır. Ameliyat edilemeyeceği düşünülen hastalarda en iyi bulgu düzeyi medikal tedaviye başlanmasını ve BPA'nın düşünülmesini desteklemektedir. PEA sonrasında ısrarcı/tekrarlayan semptomatik PH bulunan hastalar medikal tedavi almalı ve önemli yeniden-tıkanma durumunda BPA veya endarterektominin yeniden yapılması düşünülmelidir [80]. Son olarak, ameliyat edilebilirlik değerlendirmesinin öznelliği göz önüne alındığında başlangıçta ameliyat edilemeyeceği düşünülen bir hastaya ameliyat edilemeyen KTEPH tedavileri ile birlikte ya da bunlar olmadan PEA yapılması olasıdır. Bu nedenle yeni algoritma bilgi ve deneyim edinildikçe bu tedavi yöntemleri arasında akışkanlığa izin vermektedir.

Sonuç

PEA ameliyat edilebilir KTEPH tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Piyasaya iki ek tedavi daha çıkmıştır (hedefe-yönelik medikal tedavi ve BPA). İleriye gitmek için cerrahi, girişimsel, görüntüleme ve medikal PH uzmanlığını sonuçları bariz analizler geliştirmekle bütünleştiren uzman merkezlerde tedaviye çok-yöntemli, bireyselleştirilmiş yaklaşım şarttır.

Çıkar çatışması: N.H. Kim Actelion ve Bayer firmalarından danışmanlık, yönetim kurulu işleri ve sözcü bürosu üyeliği için kişisel ödeme aldığını; Merck firmasından danışmanlık için kişisel ödeme aldığını; ve Uluslararası KTEPH Derneği, KTEPH.com yönetim kurulu üyesi olduğunu bildirmektedir. M. Delcroix Actelion, Bayer AG, Bellerophon, Eli Lilly, GSK, MSD, Pfizer ve Reata firmalarında araştırmacı, konuşmacı, danışman ya da yönetim kurulu üyesi olarak hizmet vermektedir; ve Actelion firmasından kurumsal araştırma fonu almıştır. X. Jais Actelion, GSK, Bayer ve MSD firmalarından bağış ve kişisel

ödeme almıştır. M.M. Madani MSD/Bayer, Wexler Surgical ve Actelion firmalarından danışmanlık ücreti almıştır ve Uluslararası KTPH Derneği, KTHP.com yönetim kurulu üyesidir. H. Matsubara yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion Pharmaceuticals Japan, Ltd, AOP orphan Pharmaceuticals AG, Bayer Yakuhin, Ltd, Pfizer Japan, Inc, Nippon Shinyaku, Co, Ltd and Kaneka Medix Corporation firmalarından seminer ücreti almıştır. E. Mayer Actelion, Bayer ve MSD firmalarından danışmanlık ücreti almıştır; ve Actelion, Bayer, MSD ve Pfizer firmalarından sözcü bürosundadır. T. Ogo Actelion ve Bayer firmalarında sözcü bürosu üyesidir. V.F. Tapson Actelion, Arena, Bayer, BiO2, Edwards Scientific, Ekos/BTG, Janssen, Inari, Portola, Reata, United Therapeutics, Daiichi ve Penumbra firmalarından araştırma desteği almıştır; Actelion, Bayer, BiO2, Ekos/BTG, Inari, Janssen, Portola, United Therapeutics, VWave, Daiichi ve Penumbra firmalarından danışmanlık ücreti almıştır; Actelion, Bayer ve Janssen firmalarında sözcü bürosundadır. H-A. Ghofrani yayın başvurusu yapılan çalışma dışında Actelion, Bayer, GSK, Novartis ve Pfizer firmalarından danışma kurulu işleri için kişisel ödeme, seminerler için ödeme aldığını; Actelion, Bayer, Bellerophon Pulse Technologies, GSK, MSD, Novartis ve Pfizer firmalarından danışmanlık ücreti; ve Deutsche Forschungsgemeinschaft'dan (DFG) bağış aldığını bildirmektedir. D.P. Jenkins MERIT ve CHEST-1 çalışmalarında Actelion ve Bayer adına karar verici olarak çalışmıştır; Actelion ve Bayer adına konuşmalar için hizmet karşılığı ücret almıştır; ve Uluslararası KTPH Derneği, KTHP.com yönetim kurulu üyesidir.

Referanslar

- 1 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 2 Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.
- 3 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
- 4 Dorfmueller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
- 5 Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–D99.
- 6 Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1605–1613.
- 7 Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160112.
- 8 Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440–448.
- 9 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- 10 Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
- 11 Tanabe N. Analysis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Intractable Disease Database). Tokyo, Ministry of Health, Wealth and Labor, 2008.
- 12 Gu S, Su P, Yan J, et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med* 2014; 33: 277–300.
- 13 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.
- 14 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
- 15 Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970–975.
- 16 Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension.] *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628–633.
- 17 Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30: 294–299.
- 18 Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e202–e205.
- 19 Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: e144–e147.
- 20 Held M, Hesse A, Gött F, et al. A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 141.
- 21 Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, et al. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 649–653.
- 22 Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.
- 23 Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 199–206.
- 24 Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 125–129.
- 25 Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796–801.
- 26 Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505.
- 27 Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236–2238.

- 28 Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564–567.
- 29 McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension an initiative to close the care gap. *Chest* 2013; 143: 324–332.
- 30 Tapson VF, Platt DM, Xia F, et al. Monitoring for pulmonary hypertension following pulmonary embolism: the INFORM study. *Am J Med* 2016; 129: 978–985.
- 31 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
- 32 Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273–277.
- 33 Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536–1544.
- 34 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.
- 35 Held M, Kolb P, Grün M, et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration* 2016; 91: 503–509.
- 36 Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010; 104: 1744–1749.
- 37 Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192–197.
- 38 Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645.
- 39 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
- 40 He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 459–463.
- 41 Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678.
- 42 Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693–1697.
- 43 Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22: 607–616.
- 44 Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49–54.
- 45 Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070–1077.
- 46 Shimizu H, Tanabe N, Terada J, et al. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 1136–1141.
- 47 Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol* 2017; 89: 270–276.
- 48 Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871.
- 49 Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761–1771.
- 50 Madani M, Mayer E, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: Suppl. 3, S240–S247.
- 51 D’Armini AM, Morsolini M, Mttiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005–1011.
- 52 Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211.
- 53 Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160111.
- 54 Wiedenroth CB, Liebetau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 591–596.
- 55 Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
- 56 Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–755.
- 57 Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–762.
- 58 Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–488.
- 59 Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 425–431.
- 60 Fukui S, Ogo T, Goto Y, et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2015; 180: 66–68.
- 61 Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43: 1394–1402.
- 62 Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–13.
- 63 Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2016; 134: 2030–2032.
- 64 Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415–1420.
- 65 Bouvaist H, Thony F, Jondot M, et al. Balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 393–395.

- 66 Roik M, Wretowski D, Rowinski O, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a multi-modality approach to the treated lesion. *Int J Cardiol* 2014; 177: e139–e141.
- 67 Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp J-C, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602409.
- 68 Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2: 4.
- 69 Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003318.
- 70 Roik M, Wretowski D, Labyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology – multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension – technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol* 2016; 15: 228–235.
- 71 Kerr KM, Auger WR, Marsh JJ, et al. The use of cylexlin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 14–20.
- 72 Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160119.
- 73 Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.
- 74 Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785–794.
- 75 Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 372–380.
- 76 Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–1254.
- 77 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 78 Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, et al. Operability assessment in CTEPH: lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 669–674.
- 79 Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–710.
- 80 Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, et al. Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1770–1777.

Pediyatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon: tanım, sınıflandırma, tanı ve tedaviyle ilgili güncellemeler

Erika B. Rosenzweig¹, Steven H. Abman², Ian Adata³, Maurice Beghetti⁴, Damien Bonnet⁵, Sheila Haworth⁶, D. Dunbar Ivy² ve Rolf M.F. Berger⁷

¹Columbia University Medical Center, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, ABD. ²University of Colorado, Children's Hospital Colorado, Denver, CO, ABD. ³Glenwood Children's Heart Clinic, Edmonton, AB, Kanada. ⁴Pediatric Cardiology Unit and Centre Universitaire de Cardiologie et Chirurgie Cardiaque Pédiatrique, University Hospitals of Geneva and Lausanne, Lozan, İsviçre. ⁵Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, Fransa. ⁶University College London, Londra, BK. ⁷Center for Congenital Heart Diseases, Pediatric Cardiology, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Hollanda.

ÖZET Pediyatrik pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) erişkin hastalığıyla ortak özellikler paylaşır, ancak özgün yaklaşımlar gerektiren çeşitli ek bozukluklar ve güçlüklerle bağlantılıdır. Bu makale 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Pediyatri Çalışma Grubu'nun pediyatrik PAH hasta bakımıyla ilişkili sunduğu son gelişmeleri, devam etmekte olan zorlukları ve farklı yaklaşımları ele almaktadır. Güncel pediyatrik PAH tanımı, epidemiyolojisi, sınıflandırması, tanısı ve tedavisiyle ilgili güncellemeleri sunuyor ve kritik bilgi eksikliklerini saptıyoruz. Pediyatrik PAH'ın özellikle erken doğmuş ve gelişimsel akciğer hastalıkları bulunan bebeklerde öne çıkması ve pediyatrik PAH'ın yeni genetik nedenleri gibi çeşitli özellikleri vurgulanmaktadır. Tanı yöntemi olarak kardiyak kateterizasyon kullanımı ve akut vazoreaktiviteyi de içeren PAH'ın hemodinamik tanımları ele alınmaktadır. Önceki sınıflandırma sisteminin faydasıyla ilgili sorunlar başlığı altında pediyatriye özgü etiyolojiler ve medikal tedavi ve Potts şantı gibi girişimsel PAH tedavilerine yaklaşımı yansıtan güncellemeler sunulmaktadır. PAH-hedef odaklı tedavinin kullanımı konusunda klinik çalışma verilerinin eksikliği devam etmesine rağmen, elde edilen yeni verilerle çocuklarda hedefe yönelik tedavide uygun hedeflerin belirlenmesi konusunda gelişme kaydedilmektedir. Bu veriler ileride yapılan klinik çalışmaların tasarımını pediyatrik PAH'da elde edilen sonuçları iyileştirecek şekilde geliştirecektir.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018> Eur Respir J 2018

Giriş

Çocuklarda pulmoner hipertansiyon (PH) herhangi bir yaşta başlayan farklı hastalıklarla bağlantılıdır. Pediyatrik PH'de etiyolojilerin dağılımı erişkinlerinkinden oldukça farklıdır, çocuklarda idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), doğumsal kalp hastalığıyla (PAH-DKH) ve gelişimsel akciğer hastalığıyla ilişkili PAH daha baskındır. Etiyoloji, ortaya çıkış ve sonlanımdaki farklılıklar çocuklarda kendine özgü bir yaklaşım gerektirir. Tedaviyle ilgili kanıtlar uzun zaman kanıta-dayalı erişkin çalışmalarına ve pediyatri uzmanlarının klinik deneyimine dayalı olduğundan çocukların tedavisi halen güçlüğünü sürdürmektedir. Etkililik, formülasyon, farmakokinetik, en uygun doz ve tedavi stratejileri konusunda veri eksikliği olmasına rağmen, çocuklarda uygun tedavi hedeflerinin tanımlanmasına ve hedef-odaklı tedavilere olanak sağlayan yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Yine de PAH'lı çocuklar şu anda fayda sağlayan hedefe yönelik PAH ilaçlarıyla tedavi edilmektedir. Bu metinde çocuklarda PAH'ın güncel tanımı, epidemiyolojisi, sınıflandırması, tanı konması ve tedavisi konusundaki son güncellemelerle ilgili genel bir özet verilmekte ve Fransa'nın Nice kentinde düzenlenen 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon

Sempozyumu (WSPH) pediatri çalışma grubunun tartışma ve önerilerine dayanarak günümüzdeki gereksinimler saptanmaktadır (2018).

Tanımlar

Geçmişten beri çocuklarda PH tanımı erişkinlerdekiyle aynıdır, yani, ortalama pulmoner arteriyel basınç (oPAB) ≥ 25 mmHg. Normal fetal dolaşımında PAB sistemik basınçla aynıdır, doğumdan sonra hızla düşerek 2-3 aylık oluncaya dek erişkinlerdekine benzer seviyelere ulaşır. Doğum-sonrası geçiş döneminde pulmoner hemodinamiklerdeki değişkenlik nedeniyle pediatrik PH 3 aylık olduktan sonra oPAB ≥ 25 mmHg şeklinde tanımlanmaktadır. Özellikle DKH ile ilişkili pediatrik PH'de pulmoner vasküler hastalık (PVH) varlığını ölçebilmek için, PVDI ≥ 3 WU·m² şeklinde tanımlanan pulmoner vasküler direncin (PVD) vücut yüzey alanına endekslenmiş (PVDI) olarak kullanılması önerilir.

6. WSPH toplantısında erişkinlerdeki PH tanımının *oPAB >20 mmHg olarak ve pre-kapiller PH'yi saptamak için de PVD 3 WU dahil edilecek şekilde değiştirilmesi* önerilmiştir. Skleroderma, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve interstitiyel akciğer hastalığı gibi erişkin PH alt gruplarında olup 21–24 mmHg'lik oPAB ile yüksek normal ya da "sınırdaki PH" için risk yaratan durumların, çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi PAH ve ilgili hastalıkların gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığı gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [1]. Ancak, aynı dilden konuşabilmek ve çocukluktan erişkin PH tedavisine geçişi hızlandırabilmek amacıyla Pediatri çalışma grubu yeni önerilen erişkin PH tanımının izlenmesini tercih etmiş olup, bu hastalarda daha fazla çalışma yapılmasını desteklemektedir. 6. WSPH'de PVH'yi değerlendirmek için PVD'nin kullanılması önerisi daha önce çocuklarda PH hemodinamik değerlendirmesine dahil edilmişti. Pediatri çalışma grubu çocuklarda PVD'nin indekslenmesi gereğini yine vurgulamıştır.

Vazoreaktivite

IPAH/kalıtımsal PAH'da (HPAH) uzun-süre kalsiyum kanalı blokeri (KKB) ile tedavi uygulandığında iyi uzun-sürelili prognoza sahip olma olasılığı bulunan hastaları tespit etmek için akut vazodilatör testinin (AVT) yapılması önerilmektedir. Yakın geçmişte, pozitif vazoreaktivitenin erişkinlerle kıyaslandığında IPAH'lı çocuklarda daha yaygın olduğu düşünülmekteydi ve çocuklarda bu özgün yanıt kriteri kullanılmaktaydı. Ancak, PAH/HPAH bulunan erişkin ve pediatrik olgularda aynı kriterler kullanıldığında AVT yanıtı verenlerin oranının her iki yaş grubunda da benzer olduğu gösterilmiştir [2]. 382 hastayla yapılan yakın tarihli büyük ölçekli bir çalışma AVT'nin çocuklarda yapılma ve yorumlanma şeklinde önemli farklılıklar olduğunu ve standardizasyonun gerekli olduğunu göstermiştir [2]. Erişkinlerde olduğu gibi tercih edilen ajan 10-80 ppm'de inhale nitrik oksittir, ancak alternatif olarak i.v. epoprostenol, i.v. adenozin veya inhale iloprost kullanılabilir. Buna karşın, küçük çocuklarda en uygun dozlamaya sonraki ilaçlarda iyi tanımlanmamıştır. Yeni bildirildiği üzere *erişkin IPAH/HPAH'da yaygın olarak kullanılan kalıcı kalp debisinde düşme olmadan oPAB'da en az 10 mmHg düşme ile mutlak değer <40 mmHg değerine düşmesi olarak tanımlanan pozitif AVT için Sitbon kriterlerinin KKB tedavisinden kalıcı fayda sağlayacak çocukları tespit etmede de etkili olduğu gösterilmiştir* [2, 3]. *Başlangıçta oPAB <40 mmHg olan hastalarda pozitif AVT, kalp debisinde düşüş olmaksızın en az 10 mmHg'lik bir azalma ile tanımlanmaktadır.* Bu verilere dayanarak çocuklara AVT için Sitbon kriterlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Yanıt veren erişkinlerin sadece yarısının KKB tedavisiyle uzun-sürelili hemodinamik ve klinik iyileşmeye sahip olduğu gösterildiğinden uzun-sürelili yakın izlem gereklidir.

Açık sistemik-pulmoner şantı bulunan ve istirahatte yüksek PAB ve PVD'e sahip DKH'ı olan çocuklarda AVT operabiliteyi öngörebilir mi?

DKH'ya bağlı PH'de AVT, genellikle KKB tedavisinin olası kullanımını ve sonucu öngören faktörleri saptama amacıyla yapıldığı IPA/HPA'dan farklı nedenlerle yapılır. AVT aynı zamanda PAH-DKH hastalarında geri döndürülebilir ve ileriyici PAH arasında ayırım yaparak, ameliyat edilebilirlik potansiyelini göstermek için de kullanılır [4]. Buna karşın, halen cerrahi düzeltim sonrasında PAH'ın geri döndürülebileceğini ve uzun-sürelili prognozunu iyi olacağını öngören pozitif AVT yanıtını veya özgün hemodinamik hedefleri tanımlamak için özelleşmiş kriterler bulunmamaktadır.

TABLO 1 Doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda ameliyat edilebilirliğin değerlendirilmesiyle ilgili öneriler

Pulmonary vasküler direnç indeksi $WU \cdot m^2$	Pulmoner vasküler direnç WÜ	Düzeltilbilirlik/olumlu uzun-sürelili sonlanım
<4	<2.3	Evet
4-8	2.3-4.6	Üçüncü basamak merkezlerde bireysel hasta değerlendirmesi
>8	>4.6	Hayır

WÜ: Wood Ünitesi. Özellikle dikkate alınanlar: hastanın yaşı, defekt tipi, eşzamanlı hastalıklar, istirahatte veya egzersizle-tetiklenen desatürasyon bir endişe kaynağıdır ve PAH tedavisi (onarmak üzere tedavi et yaklaşımı kanıtlanmamıştır).

Aslında AVT'ye verilen hemodinamik yanıtın ötesinde, cerrahi onarımdan sonra PAH'ın geri döndürülebileceğiyle ilişkili faktörler arasında yaş, kardiyak lezyon tipi, eşzamanlı hastalıklar, dinlenme ve egzersizle satürasyonu ve klinik öykü yer almıştır. Hemodinamik öngörü faktörleriyle ilgili sağlam verilerin bulunmadığı durumlarda güncel kılavuzlar PAH'ın varlığında DKH'nın ameliyat edilebilirliğine yönelik kriterleri uzman görüşüne dayandırmaktadır. Pediatri çalışma grubu DKH-PAH'da ameliyat edilebilirliğin değerlendirilmesinde genel kılavuzluk konusunda uzlaşma sağlamıştır, ancak PVD artışıyla birlikte PAH varlığında defektin kapatılmasının uzun süreli etkisinin bilinmediği vurgulanmaktadır (Tablo 1).

Pediyatrik PH epidemiyolojisi ve sınıflandırmasında güncellemeler

Pediyatrik PH konusundaki güncel epidemiyolojik veriler ağırlıklı olarak kayıt çalışması kohortlarından elde edilmiştir; sonuçta bu kayıt çalışmalarının çalışma tasarımı, altyapısı ve hasta seçiminin altında yatan klinik uygulama kapsamından etkilenmişlerdir. Coğrafik kapsam, sevk modelleri, dahil edilme kriterleri ve hastalık tanımları kayıt çalışmaları arasında farklılık göstererek bildirilen insidans ve prevalans oranlarını etkileyebilecek olası seçim yanlılığına yol açabilir. Tüm kategorilerde tahmini kalıcı PH insidansının Avrupa'da yılda milyon çocukta 4-10 olgu, prevalansının ise bir milyon çocukta 20-40 olgu olduğu (İspanya, Hollanda) ABD'de ise insidansının yılda milyon çocukta 5-8 olgu ve prevalansının ise milyon çocukta 26-33 olgu olduğu bildirilmiştir [5-7]. Hollanda'da ulusal çapta yapılan ve 15 yıllık bir sürede yerel pediyatrik kardiyoloji veritabanları bulunan hastane kayıtlarını birleştirerek ülkedeki tüm hastaneleri dahil ederek olası yanlılığı minimuma indirgeyen bir epidemiyoloji çalışmasında bir yıllık PH insidans oranının milyon çocukta 63.7 olduğu bildirilmiştir [6]. Çocukların büyük bir çoğunluğunda (2845/3262)

“geçici” PH vardı ve bu çocuklar kalıcı yenidoğan PH’si (PPHN) veya onarılabılır kardiyak şant kusuru bulunan bebeklerdi. Bunların dışında kalan çocukların %27’sinde başka PAH formları (IPAH, PAH-DKH, bağ dokusu hastalığına (BDH) bağlı PAH ve pulmoner veno-okluzif hastalık (PVOH)) varken, önemli bir kısmında (%34) bronkopulmoner displazi (BPD), doğumsal diafragmatik herni (DDH) ve doğumsal pulmoner vasküler anormallikler gibi gelişimsel akciğer hastalığına bağlı PH vardı [6].

Grup 1: PAH

Grup 1.1: IPAH

Tahmini IPAH insidans oranı milyon çocukta 0.47 ila 1-2 olgu arasında değişirken, tahmini prevalans oranları milyon çocukta 2.1 ila 4.4 olgu arasında değişmektedir [5–9].

Grup 1.2: HPAH

Erişkin PAH’ında olduğu gibi pediatrik sporadik PAH olgularının %20-30’unda ve ailesel PAH olgularının %70-80’inde HPAH’ın patogenezinde sorumlu tutulmuş olan gen mutasyonları saptanmıştır. Bunlar BMPR2 (kemik morfogenetik protein reseptör tip 2) ve ACVRL1’de (aktivin reseptör-benzeri kinaz 1) olanlar gibi bilinen mutasyonlardır. Ancak, erişkin PAH ile karşılaştırıldığında pediatrik PAH’ın genetik yapısı farklılık göstermektedir ve TBX4 ve ACVRL1 mutasyonları açısından zengin olduğu görülmektedir [10–13]. Pediatrik PAH’daki mutasyon taşıyıcıların taşıyıcı olmayanlardan farklı bir fenotipi veya klinik seyri olup olmadığının gösterilmesi gereklidir [11]. Ayrıca, pediatrik PAH sıklıkla PAH’ın mekanistik temelini bilmediği kromozom ve sendromik anormalliklerle bağlantılıdır. Pediatrik PAH’da yeni yapılan bir ekzom dizileme çalışması yeni genlerdeki daha önce görülmemeyen varyantlarının pediatrik başlangıçlı IPAH olgularının yaklaşık %19’unu açıklayabileceğini düşündürmektedir. PAH-DKH’da bilinen gen mutasyonlarının prevalansı çeşitli çalışmalarda bu hastalardaki PAH mutasyonları tespit edilmediğinden tartışmalı bir konudur, öte yandan başka gruplar defekt düzeltildikten sonra PAH’la başvuran hastalarda BMPR2 mutasyonları saptanmıştır [11, 14], yeni bir çalışmada ise SOX17 varyantları ile PAH-DKH ilişkisi gösterilmiştir [15]. Eksik penetrans ortamında özellikle asemptomatik bireylerde önemli psikolojik etkilere yol açabileceğinden tüm pediatrik PH’de genetik test rutin olarak yapılmamaktadır. Genetik testler ailelere test öncesi ve sonrasında her türlü bilginin verildiği bu alandaki uzmanların genetik danışmanlığı altında gerçekleştirilmelidir.

Özellikle pediatri alanında PH’nin genetiği ve genetik testler daha fazla tetkik yapılmasını gerektirir ve bu testler genetik danışmanlar grubunun bulunduğu konunun uzmanı merkezlerde yapılmalıdır.

Grup 1.3: İlaç ve toksin kaynaklı PAH

Literatürde diazoksidin kesilmesinden sonra düzelen çeşitli geçici PAH olguları bildirilmiştir, bu durum diazoksitle tedavi edilen hiperinsülinemik ve hipoglisemik yenidoğanlarda ekokardiyografik takibin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır [16]. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2015 yılında yenidoğanlarda diazoksit ve PAH konusunda bir uyarı yayınlamıştır [17].

Grup 1.4: İlişkili PAH

Grup 1.4.1: BDH'ye bağlı PAH

Çocuklarda PAH-BDH yaygın görülmez, ancak PAH'la bağlantılı olduğunda kötüleşme genellikle hızlıdır. PAH-BDH (bağ dokusu hastalığı) PH kliniklerinden hastaların %0–4'ünde görülmektedir [5–7, 18–21]. CARRA kayıt çalışmasında sistemik juvenil artrit bulunan 389 çocuktan oluşan çok-uluslu bir kohortta 16 (%4) hastaya PAH tanısı konmuştu [18]. Yakın tarihli bir çalışmada sistemik lupus eritematözülü 850 çocuktan oluşan bir kohortun %2'sinde ekokardiyografi ile tanıdan sonraki ilk 2 yıl içerisinde PAH tanısının konduğu öne sürülmektedir. Bu PH hastaları çoğunlukla asemptomatikti ve bazı olgularda PAH düzelmiş veya iyileşmişti [19].

Grup 1.4.2: HIV-infeksiyonuyla ilişkili PAH

Çocuklarda PAH-HIV'nin endemik alanlar dışında nadir olduğu görülmektedir, İspanyol, Hollanda ve BK kayıt çalışmalarının her birinde birer olguya rastlanmıştır [5, 6, 22].

Grup 1.4.3: Portal hipertansiyonla ilişkili PAH

Karaciğer hastalığı olanlar iki farklı pulmoner vasküler komplikasyon sorunu yaşar: hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyon (POPH). HPS pulmoner kan akışında artış, düşük PVD ve hipoksemi özelliği gösterirken, POPH'da ortotopik karaciğer transplantasyonunun sonucunu olumsuz yönde etkileyen çarpıcı pulmoner vasküler yeniden şekillenme vardır [23]. POPH'un çocuklarda nadir olduğu görülmektedir, PH kayıt çalışmalarında bildirilen oran %0-2 arasındadır [5, 6, 22, 24].

Grup 1.4.4: Doğumsal kalp hastalığı (DKH)

Grup 1.4.4 PAH basit ameliyat edilebilir ve edilemez DKH hastalarını içerir, bu hastalar Eisenmenger fizyolojisi olanlar, soldan-sağa şanta bağlı PAH'ı bulunanlar ve DKH'ye PAH'ın rastlantısal olarak eşlik ettiği hastalar ve ameliyat sonrası/defekt kapatıldıktan sonra PAH gelişenler gibi alt gruplara ayrılır. Kardiyak veya arteriyel şanta bağlı PAH için bu sınıflandırma bir önceki WSPH 2013 sınıflandırmasından bu yana değişmemiştir [25]. Doğumsal kalp hastalığı onarımından sonra geçici PH milyonda 21.9 olguda görülür ve yenidoğanlardaki ısrarcı pulmoner hipertansiyondan sonra çocuklarda en sık görülen PAH formlarından biridir [6]. Kompleks kalp hastalıkları grup 5.4.'de toplanmıştır.

Grup 1.4.5: Şistozomiyaz

Şistozomiyaz gelişmiş ülkelerde pek görülmez ve çocuklarda hedefe yönelik PH tedavi çalışması yoktur.

Grup 1.5: KKB'lere uzun süreli iyi yanıt veren PAH hastaları

Erişkinlerde olduğu gibi İPAH'lı çocuklardan oluşan bir alt grup AVT'ye pozitif yanıt verenler olarak tanımlanabilir ve artık "KKB'lere uzun-süreli yanıt veren PAH hastaları" olarak sınıflandırılmaktadırlar [25]. Sitbon kriterlerine dayanarak, bu alt grubun İPAH bulunan çocukların kabaca %8-15'ini içerdiği tahmin edilmektedir.

Grup 1.6: Aşkar venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulum özellikleri gösteren PAH

Çocuklarda aşkar venöz/kapiller (PVOH/pulmoner kapiller hemanjiyomatöz PKH) tutulum özellikleri gösteren PAH'ın nadir olduğu görülmektedir. İspanyol, Hollanda ve TOPP kayıt çalışmalarında PAH olgularının %0.7-2'sinde PVOH ve/veya PKH tanısı konmuştur [5, 6, 26]. Fransa'da PVOH tanısı konan çocukların üçte ikisinde EIF2AK4 (ökaryotik translasyon başlangıç faktörü 2α kinaz 4) mutasyonu vardı [11].

Grup 1.7: Yenidoğanın ısrarcı PH sendromu

PPHN en sık rastlanan geçici PAH nedenidir (yılda milyon çocukta 30.1 olgu) ve sıklığı artıyor olabilir [7]. İn hale nitrik oksit tedavisinden önceki dönemde her 1000 canlı doğumun yaklaşık 2'sinde PPHN görülürdü [27]. Tam tersine, 2003 ile 2012 yılları arasında kaydolun 12954 çok erken doğmuş bebekte PPHN prevalansının %8.1 (%95 GA %7.7–8.6) olduğu bulunmuştur, bu eğilim, kısmen son derece düşük doğum kilosu bulunan bebeklerin artan sağkalımı ve erken doğanlarda PPHN farkındalığının artması nedeniyle her yıl artış göstermektedir. PPHN bulunan yenidoğanların oranı gebelik yaşıyla ters ilişkilidir, 22-24 haftalık doğan bebeklerde insidans %18.5 (aralık %15.2–22.4) iken, 27 haftalık doğanlarda %4.4'dür (aralık %3.8–5.2) [28]. Mevcut WSPH pediatri çalışma grubu PPHN'nin çoklu bağlantılı rahatsızlıkları olan bir sendrom olduğunu vurgulamıştır (Tablo 2). Kökeni çok faktörlü olsa da, son yapılan epidemiyoloji çalışmaları PPHN'nin anormal pulmoner vasküler büyüme ve işleve yol açan, belki de daha sonraki yaşamda PAH riskini artıran pre-eklampsi, koriyoamniyonit ve diğer doğum sırasındaki olaylar gibi doğum öncesi olaylarla bağlantılı olduğunu göstermektedir [26].

TABLO 2 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyon (PPHN) ve ilişkili bozukluklar

İdiyopatik PPHN	Miyokard fonksiyon bozukluğu (asfiski, infeksiyon)
Down sendromu	Yapısal kalp hastalıkları
Mekonyum aspirasyon sendromu	Hepatik ve serebral arteriyovenöz malformasyonlar
Solunum distres sendromu	
Yenidoğanın geçici takipnesi	Diğer hastalıklarla bağlantılar;
Pnömoni/sepsis	Plasenta fonksiyon bozukluğu (pre-eklampsi, koriyoamniyonit, annede hipertansiyon)
Gelişimsel akciğer hastalığı	Metabolik hastalık
Doğum-sırasında stress	Annede uyuşturucu kullanımı veya sigara içme

Grup 2: Sol kalp hastalığı nedeniyle PH

Çocuklarda bu durumla ilgili çok az epidemiyolojik veri mevcuttur; ancak sol ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş miyokardial performans, PPHN, BPD (bronkopulmoner displazi) ve DKH gibi farklı koşullarda PH'nin şiddetine katkıda bulunabilir. DKH bulunan çocuklarda doğumsal sol kalp giriş/çıkış yolu darlıkları yaygındır ve sonlanım etiyojjiye ve tıkanıklığın görüldüğü pulmoner vasküler gelişim aşamasına bağlıdır. Kötü bir prognozu olan pulmoner ven stenozu süreci karmaşıktırabilir ve özellikle BPD'li eski prematür bebeklerde önemli bir kalıcı PH nedenidir [29–32]. Tablo 3'de artık grup 2.4 PH olarak sınıflandırılan çocukluktaki en sık kapiller yatak sonrası tıkaçıcı lezyonlar gösterilmektedir.

Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH

Grup 3.5: Gelişimsel akciğer hastalıkları

Bu kategori PH'li çocukların önemli ve giderek daha fazla tanınan bir oranını içermektedir. BPD bozulmuş alveolar ve vasküler büyüme ile karakterize, yaygın bir gelişimsel prematürite bozukluğudur. Geçmiş kayıt çalışma verilerinde PH'li çocukların % 10–12'sinde bağlantılı akciğer hastalığı olduğu, BPD'nin de bunlar içinde en yaygın hastalık olduğu bildirilmektedir [26, 33]. Daha önce açıklandığı gibi kayıt çalışmalarına dahil edilmedeki yanlılık nedeniyle bu oranın sıklığının olduğundan az olması olasıdır. Hollanda epidemiyoloji çalışması kalıcı PH bulunan hastaların %34'ünde gelişimsel akciğer hastalığı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Şiddetli BPD ve PH insidansı ve prevalansı 23-26 haftalık pre-termlerin sağkalımında artışla birlikte artar. Prospektif bir çalışmada prematür bebeklerin %42'sinde 7 günlükken PH saptanmıştır (doğum kilosu 500–1250 g) ve %14'ünde geç PH (36 haftalık düzeltilmiş yaş), ciddi BPD, daha uzun mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine hastaneye yatma gereği ve yüksek ölüm oranı bulunmuştur [34, 35]. BPD'li çocuklarda PH, solunumla ve PH-hedefli ilaç tedavisiyle zaman içinde çözümlenebilir; ancak, surfaktan çağında bile BPH'li bebeklerde PH'e bağlı hastalık ve ölüm oranı yüksek kalmaya devam etmektedir. Son meta-analizlerde prematür doğumlu bebeklerde PH varlığının ölüm oranıyla (risk oranı 4.7) güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu, taburculuk öncesi toplu tahmini ölüm oranının %16, yaşamın ilk 2 yılında ise %40 olduğu bulunmuştur. Buna karşın, aynı meta-analizlerde yayınların çoğunda seçili hasta popülasyonlarıyla çalışıldığı ve yaşamın daha geç dönemlerinde doğru insidans ve prevalans tahminlerinin olmadığı saptanmıştır [36]. Henüz BPH'li çocuklar üzerinde PH'ye özgü tedavilerin etkisini düzgün bir şekilde değerlendirecek herhangi bir tedavi yapılmamıştır.

TABLO 3 Konjenital kapiller-sonrası obstrüktif lezyonlar (grup 2.4)

Pulmoner ven stenozu

İzole

İlişkili (bronkopulmoner displazi, prematürite)

Kor triatriatum

Obstrüktif total pulmoner venöz dönüşü anomalisi

Mitral/aortik stenoz (supra/subvalvular dahil)

Aortanın kasılması

TABLO 4 Pulmoner hipertansiyonla ilişkili gelişimsel akciğer bozuklukları

Bronkopulmoner displazi

Doğumsal diafragmatik herni

Down sendromu

Alveolar kapiller displaziyle “Venlerin hatalı dizilimi” (FOX1)

Akciğer hipoplazisi, asinar displazi

Surfaktan protein anormallikleri

Surfaktan protein B eksikliği

Surfaktan protein C eksikliği

ABCA3

TTF1/NKX2-1

TBX4

Pulmoner interstiyel glikogenez

Pulmoner alveolar proteinoz

Pulmoner lenfaanjiktazi

Tablo 4’de gelişimsel vasküler bozukluklarla ortak özellikler taşıyan gelişimsel akciğer bozukluklarıyla ilgili bir özet verilmektedir.

Grup 4: Pulmoner arter tıkanıklıklara bağlı PH

Kronik thomboembolik PH çocuklarda PAH’ın nadir nedenlerindedir ve olguların yaklaşık %0-1.4’nde görülür [22, 26]. Tam tersine, pulmoner arter tıkanıklığı doğumsal ya da düzeltici cerrahisi sonrası edinsel olarak bazı DKH’da görülmektedir [25].

Grup 5: Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara bağlı PH

Grup 5.4: Kompleks DKH

Bu grupta hematolojik bozukluklar, sistemik ve metabolik bozukluklar, diğerleri ve kompleks DKH yer alır. Pediatrik yaş grubunda özellikle ilgi çekici olan pulmoner damar yapısında segmental bozukluklar, tek ventrikül fizyolojisi ve scimitar sendromu gibi doğumsal anormalliklere bağlı kompleks kalp hastalıklarıdır (Tablo 5). Bu durumlardaki PH’nin tanımlanması veya sınıflandırılması oldukça güçtür [37]. 2013 yılında 5. WSPH toplantısında yapılan yoğun tartışmalar sonrasında Pediatri Çalışma Grubu farklı pulmoner kan akışına sahip çeşitli anomalileri “segmental PH” kategorisi altında sınıflandırmayı kabul etti, bu da diğer PH formlarıyla karşılaştırıldığında söz konusu oluşumların farklı yapısına işaret etmektedir [38, 39].

6. WSPH toplantısı sırasında Pediatri çalışma grubu aynı zamanda tek ventrikül fizyolojisine sahip hastaları da tanımlanması güç başka bir grup olarak değerlendirmeyi göz önünde bulundurmıştır; bu grup artmaya devam etmekte ve büyük merkezlerdeki PVH’li hastaların önemli bir kısmını temsil etmektedir. Farklı evrelerde bu hastaların pulmoner kan akışı yükselmiş veya azalmış olabilir ve Fontan prosedürü veya total kavo-pulmoner bağlantıya uygun yaşa geldiklerinde bu bireylerde değişik derecelerde PVH ve bronkopulmoner kolateraller gelişmiş olur. Ardından, Fontan dolaşıma bağlı kronik pulsatil-olmayan dolaşımın PH’ye bağlı diğer hastalıklardaki PVH’ye benzemeyen çok spesifik bir PVH formuna neden olur [40]. Fontan dolaşımı bulunan hastalar genellikle oPAB >20–25 mmHg olan PH tanımını karşılamazlar, buna bağlı olarak bu hastalar daha önce resmi WSPH sınıflandırmasından çıkarılmıştır. Bununla birlikte, bu hastalarda sağkalımı belirgin bir şekilde etkileyen PVH gelişir, Pediatri çalışma grubuna göre tek ventrikül fizyolojisi ortamındaki PVH bu sınıflandırmaya dahil edilmeyi hak etmektedir ve grup 5 PH’deki diğer formlarla birlikte sınıflandırılmıştır. Bu durumda gelişen PVH patobiyojisinin altında yatan yapı ve mekanizmaların acilen daha detaylı olarak araştırılması gereklidir.

TABLO 5 Karmaşık doğumsal kalp hastalığı (grup 5.4)

Segmental pulmoner hipertansiyon Duktal kökenli izole pulmoner arter Pulmoner arter yokluğu Ventriküler septal defekt ve majör aorto-pulmoner kolateral arter eşliğinde pulmoner atrezi Hemitrunkus Diğer
Tek ventrikül Opere edilmemiş Opere edilmiş
Scimitar sendromu

Bu kompleks DKH kategorilerinde (grup 5.4) genel PH tanımı yeterli değildir ve duruma uyarlanması gerekir. Şu anda hedefe yönelik tedavilerin bu popülasyonda güvenli ve yeterli olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır, ileri çalışmalara gereksinim vardır [41, 42].

Pediyatrik klinik sınıflandırmada göz önüne alınması gereken özel ek konular

WSPH'nin PH sınıflandırması aslında PH'li erişkinler için yapılmıştır. Klinik sınıflandırma yapmanın amacı gelişmiş tanı ve tedavi stratejilerini dahil ederek klinik uygulamayı güçlendirebilmek ve laboratuvar, mantıksal ve epidemiyolojik araştırma sorularına öncelik vererek hasta takibine yardımcı olmaktır. Buna ek olarak, sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesinde amaç hastalığın fenotipinin netleştirilmesi ihtiyacı, hastalık nedenleri ve patobiyolojisi konusunda yeni düşünceleri teşvik etme, tanısal değerlendirmelerin iyileştirilmesi, fenotip ve tedavi yanıtı korelasyonunda ilerleme sağlanması ve klinik çalışma tasarımının güçlendirilmesidir.

WSPH tarafından sınıflandırılan başlıca PH kategorilerinin yenidoğan ve çocuklarda da faydalı olduğu gösterilmişse de, bu özel yaş gruplarındaki kullanırlığı artırabilmek adına göz önüne alınması gereken sabit ve önemli boşluklar bulunmaktadır.

2013 yılında ilk WSPH pediatri çalışma grubu, yenidoğan ergenlik yaşı arasında tanı konan PH'li çocuklar artık erişkinliğe geçmek üzere olduğundan ve bu tür bir sınıflandırma pediatriден erişkin takibe geçişi kolaylaştıracağından erişkinler ve çocuklar için genel bir sınıflandırmanın tercih edildiği düşüncesindeydi. Bu grup daha sonra mevcut sınıflandırma dahilinde pediatrik bozuklukların çehresini vurgulayabilmek ve pediatrik PH'nin kendine özgü özelliklerini daha iyi ele alabilmek için çeşitli değişiklik önerilerinde bulundu. Bu değişiklikler, grup 1 bozukluklara alt sınıf olarak PPHN'nin dahil edilmesini, DKH-PAH kategorizasyonunun daha ayrıntılı yapılmasını, doğumsal sol kalp giriş ve çıkış darlıklarının grup 2'ye eklenmesini ve grup 3'e "gelişimsel akciğer hastalığı" kategorisinin, grup 5'e ise "segmental PH" kategorisinin eklenmesini içermiştir.

2018 yılında WSPH Pediatri çalışma grubu, *Avrupa Solunum Dergisinin* (ERJ) bu sayısında SIMONNEAU ve ark.'larının [25] hazırladığı çalışma grubu makalesinde Tablo 2'de verilen sınıflandırmanın özünü korurken, WSPH klinik sınıflandırmasındaki pediatrik yaş grubuna özgü özelliklerin daha iyi kapsanması amaçlanıyordu. Daha önceki bölümlerde ele alındığı gibi bu grupların post-kapiller PH (grup 2.4), gelişimsel akciğer bozuklukları (grup 3.5), diğer pulmoner arter tıkanıklıkları (grup 4.2) ve karmaşık KKH (grup 5.4) için ayrı başlık içerecek şekilde daha ayrıntılı detaylandırılması önerildi.

Son zamanlarda gözleme dayalı olarak elde edilen pediatri verileri kendine özgü farklılıklara rağmen "büyük" çocuklarda PAH'ın erişkin PAH ile bir çok ortak özelliği paylaştığını ortaya koymaktadır. Buna karşın, yenidoğanlarda ortaya çıkan PH genellikle gelişimsel vasküler anormallikler ve yanıtlarla ilişkilidir ve güncel sınıflandırmada akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı grup 3 PH'ye dahil edilmiştir. PH'nin olgunlaşmamış, gelişmekte olan akciğer üzerindeki hem kısa hem de uzun dönemde etkisi, hastalığın ortaya çıkış şeklinin, tanısının, tedavi yanıtının ve sonlanımının ayrılmaz önemli bir faktörü olarak bilindiğinden, bu PVH'ler erişkin PH'e çok fazla benzememektedirler. Pediatrik ve erişkin PH ortak özellikler paylaştığı halde, yenidoğan ve pediatrik PVH'nin etiyolojisinin, epidemiyolojisinin ve görünümünün erişkinlerdekinden anlamlı oranda farklı olduğu açıktır. Çocuklarda PH'nin ayırıcı özelliklerinden biri de gelişmekte olan fetal, yeni doğan ve pediatrik akciğer dolaşımındaki hasardır [43]. Bir diğer ayırt edici özellik de sıklıkla kromozom,

genetik ve sendromik anormalliklerle bağlantısı (%11–52) ve olguların %33'ünde çok faktörlü PH nedenlerine yol açabilecek fenotipik bağlantılardır [5, 44].

Bu nedenle mevcut WSPH pediatri çalışma grubu gelişimsel (vasküler) akciğer bozukluklarının grup 3 PH dahilinde özel bir kategoride (grup 3.5) toplanmasını önermiştir. PVH ve PH'nin BPD ve DDH (doğumsal diagrafmatik herni) gibi hastalıklarda anlaşılan sıklığı ve önemine ek olarak bu kategoride surfaktan anormallikleri, pulmoner interstiyel glikojeniz, alveolar kapiller displazi, TBX4 mutasyonları ve diğerleri gibi hızla artan yeni tanınan genetik gelişimsel akciğer bozuklukları da yer almaktadır (Tablo 4).

Pediyatrik PVH'ler sıklıkla PH şiddetine katkıda bulunarak genel sonlanımı etkileyebilecek çok sayıda eşlik eden hastalıkla ilişkilidir. Daha önce ele alındığı gibi, pediyatrik PH'nin genetik altyapısının yetişkin PH'dekinden farklı olduğu görülmektedir ve PH'li çocuklarda eşlik eden genetik bozukluklar, sendromlar ve büyüme anormallikleri sık görülür. Bu sonuncunun özelliğinden nedensel olarak ilişkili kabul edilip edilemeyeceği, hastalık modifiye edici faktör mü veya masum bir seyirci mi olup olmadığı genellikle aşikar değildir. Bu nedenle PH'li çocuklarda doğru fenotipleme ve eşzamanlı hastalıkların sonlanım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi her tür sınıflandırmada ciddi önem taşımaya devam etmektedir.

Down sendromu

Pediyatrik PH'de eşzamanlı hastalıkların karmaşık rolüyle ilgili daha ayrıntılı bakılması gereken bir diğer örnek de Down sendromudur. Pediatri çalışma grubu Down sendromlu yenidoğanlar, bebekler ve çocuklardaki benzersiz klinik fenotipi ve bu grupta PH taramasının olası rolünü ele almıştır.

Down sendromu ya da trizomi 21, çocuklarda PH, kronik hipoksemi ve tekrarlayan solunum hastalıkları gibi önemli kardiyovasküler ve pulmoner hastalık ve ölüm nedenleriyle ilişkilidir. Down sendromu bulunan yenidoğan bebekler doğumda şiddetli PPHN gelişme riskine sahiptirler ve sıklıkla Down sendromu bulunmayan bireylere kıyasla DKH veya hava yolu tıkanıklığına bağlı daha agresif PVH'ye sahiptirler. Down sendromu bulunan bebeklerin ve çocukların neden daha ciddi PH ve kardiyorespiratuar hastalık gelişimine duyarlı olduklarına dair mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Geçmişte yapılan çalışmalar, Down sendromuyla yaşamını yitiren bebeklerde azalmış alveolarizasyon, periferik akciğer kistleri ve çift-kapiller ağ devamlılığı gibi akciğer hipoplazi bulgularının olduğunu göstermiştir [45]. Akciğer gelişiminin durduğunu gösteren bu erken dönem anormallikleri, Down sendromunda daha agresif kardiyovasküler ve solunum hastalıkları gelişimine neden olabilir. Anormal akciğer ve akciğer damar gelişiminin mekanizmaları belirsiz olsa da, son çalışmalar kromozom 21'de damar gelişimini engelleyici (anti-vasküler endotelial büyüme faktörü) üç geninin olduğunu ve her birinin endostatin, RCAN-1 (kalsineurin-1 düzenleyicisi) ve β -amiloid peptid gibi insan fetus ve bebek akciğer dokusunda fazla ekprese edildiğini göstermiştir. Deneysel olarak damar gelişim sinyal iletiminin erken kesilmesi vasküler büyümeyi azaltıp, PH riskini artırmakta, aynı zamanda distal hava boşluğu (alveolar) büyümeye zarar vermektedir [46, 47]. Totalde bu laboratuvar bulguları ve klinik bulgular, Down sendromu bulunan olguların, PH ve akciğer hipoplazisi riskini artırabilecek azalmış akciğer damarsal ve alveolar gelişime oldukça duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bozulmuş akciğer vasküler gelişimi, Down sendromu bulunan olgularda diğerlerinden daha hızlı PH gelişimini tetikleyen, özellikle DKH, obstrüktif apne veya akciğer hastalığı eşliğinde aralıklı ya da kalıcı hipoksi, virütik infeksiyon, aspirasyon ve başka faktörlerle ilişkili hemodinamik stress yaratan çevresel uyarıcıların riskini artırabilir. Bu nedenle, Down sendromunun

genetik sonuçları akciğerin damarsal ve alveolar gelişiminin kesintiye uğramasıyla bağlantılı olabilir, bu durum Down sendromunun “gelişimsel akciğer hastalığı” olduğunu düşündürmektedir. Mevcut WSPH Pediatri Çalışma Grubu Down sendromuyla ilişkili PH fenopinin değişken olduğunu ve bütünüyle tek bir sınıflandırma grubuna uymadığını, ancak Down sendromlu çocukların DKH yokluğunda (grup 1 ya da 2) grup 3’de sınıflandırılacağı konusunda uzlaşmıştır.

Pediyatrik PH tanısı

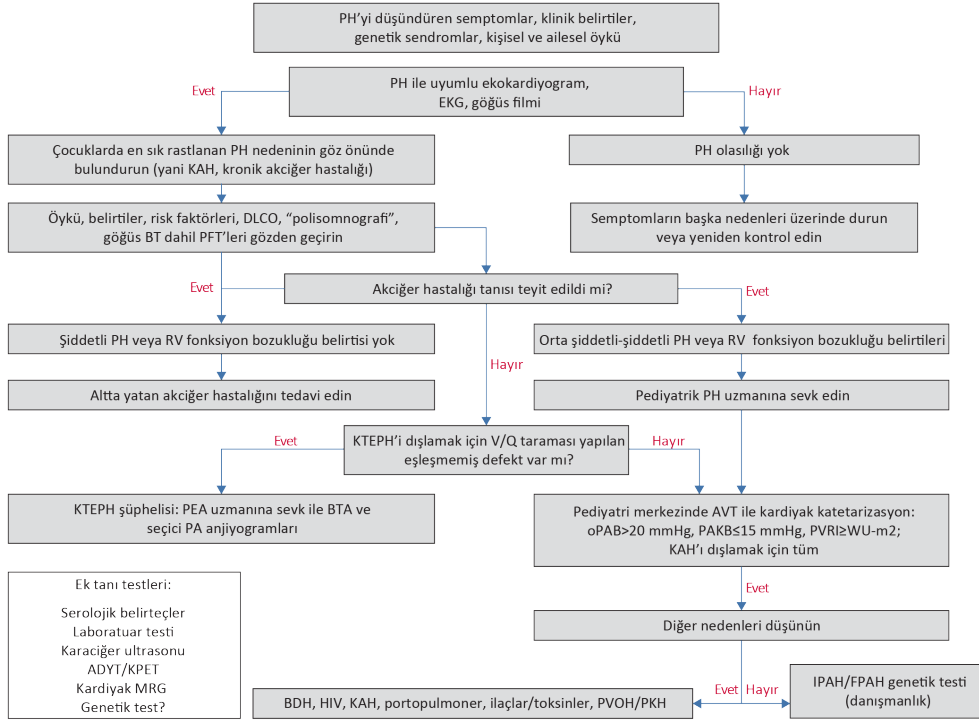
PH’nin etiyojisi çok çeşitlilik gösterdiğinden doğru tanı ve tedavi planı için sistemli ve kapsamlı bir tanısal yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, IPAHA “dışlayıcı” bir tanıdır ve ancak PH’nin bilinen nedenleri dışlanarak tanı konabilir. Buna rağmen, son yapılan kayıt çalışmaları çocukların çoğunda tam değerlendirme yapılmadığını göstermiştir [48]. Şekil 1’de güncellenmiş kapsamlı bir pediyatrik tanı algoritması görülmektedir. Özel durumlar PAHA gelişimine yatkınlık yaratabilir, bu yüzden göz önünde bulundurulmalıdır.

Sağ kalp kateterizasyonu

Pediyatri çalışma grubu, çocuklarda PH veya PAHA tanısının doğrulanmasındaki riskler ve faydalarla ve hangi çocukların sağ kalp kateteri (SKK) sırasında olumsuz olay gelişimi için yüksek risk taşıdığıyla ilgili çeşitli soruları ele almıştır.

Sağ kalp kateteri, AVT imkanı ve risk sınırlandırması için faydalı bilgiler sağlaması sayesinde PAHA’nın kesin tanısı ve niteliği için altın standart olarak kalmaya devam etmektedir. Bu gerekliliğin bağlı risklerle dengeli olması gerekir. PH’li çocuklarda SKK’ya bağlı önemli komplikasyon oranının %1-3 arasında olduğu ve genellikle klinik durum ve küçük yaşla (yenidoğanlar ve küçük bebekler) ilişkili olduğu bildirilmiştir [49–52]. Sonuç olarak, pediyatrik PAHA’da kardiyak kateterizasyonun bu olası komplikasyonları önleyecek stratejiler kullanan ve ekstrakorporeal yaşam desteği (EKYD) gibi agresif girişimlerle komplikasyonları kontrol altına alma becerisi bulunan deneyimli pediyatrik PH merkezlerinde yapılması kuvvetle önerilmektedir. Nadir durumlarda çocuk güvenli bir şekilde kardiyak kateterizasyon yapılamayacak kadar hasta olabilir (örn., Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf (WHO FK) IV). Bu olgularda PAHA şüphesi yüksekse ve invaziv-olmayan görüntüleme oldukça destekleyici ise, öncelikle stabilizasyonun sağlanması ve PH tedavisinin çoğunlukla yoğun bakım ortamında gözlem altında dikkatli bir şekilde başlatılması gerekir. Sonrasında hasta yeterince stabil hale geldiğinde SKK daha güvenli bir şekilde yapılabilir. IPAHA/HPAHA’lı çocuklarda SKK ve AVT’nin güvenli bir şekilde yapılması için her tür çaba gösterilmelidir, bu şekilde vazoreaktivite testine akut yanıt verip veremeyecekleri ve KKB tedavisinden fayda sağlayıp sağlayamayacakları saptanabilir. Teste kuvvetli pozitif yanıt veren, ancak kardiyak fonksiyonu zayıf olanlarda fonksiyonda iyileşme sağlanana dek KKB kullanılmamalıdır.

PH’li çocuklarda kardiyak kateterizasyonu tekrarlama endikasyonları iyi tanımlanmamıştır, ancak tedavi etkisinin, klinik bozulmanın değerlendirilmesini, hastalık ilerlemesinin erken tespitini, akciğer nakil listesine dahil edilmeyi ve prognozun öngörülmesini içermektedir. Buna karşın, hemodinamik parametrelerdeki değişimlerin klinik sonuçta değişime neden olup olmadığı, buna bağlı olarak bu parametrelerin yerleşik tedavi hedefleri olarak gereksinimleri karşılaşıp karşılanmadığı gösterilmemiştir.



ŞEKİL 1 Çocuklarda pulmoner hipertansiyon (PH) tanı algoritması. DKH: doğumsal kalp hastalığı; PFT: pulmoner fonksiyon test; DLCO: akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; BT: bilgisayarlı tomografi; RV: sağ ventrikül; V/Q: ventilasyon/perfüzyon; KTEPH: kronik thromboembolik PH; BTA: BT anjiyografisi; PA: pulmoner arter; PEA: pulmoner endarterektomi; AVT: akut vazodilatör test; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; PAKB: pulmoner arteriyel kama basıncı; PVDI: pulmoner vasküler direnç indeksi; WU: Wood Ünitesi; 6DYT: 6-dakika yürüme testi; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; MRI: manyetik rezonans görüntüleme; BDH: bağ dokusu hastalığı; PVOH: pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: pulmoner kapiller hemanjiyomatöz; IPAH/FPAH: idiyopatik/ailesel pulmoner arter hipertansiyon.

Tedavi stratejileri ve klinik sonlanım noktaları

Günümüzde pediyatrik PAH tedavisinde hedefe yönelik tedavi stratejisi önerilmektedir. Pediyatrik PAH'da geçerliliği sınanmış ve onaylanmış tedavi hedeflerinin yokluğuna rağmen, PAH'lı çocuklarda çoğunlukla uzman görüşüne dayalı çeşitli tedavi kılavuzları önerilmiştir [53–56]. Bu görüşlerde bariz uzlaşma olmaması, bildirilen pediyatrik tedavi dökümanlarında önemli farklılıklara neden olmuş ve kanıta gereksinim doğurmuştur.

2013 yılında 5. WSPH toplantısında pediyatri çalışma grubu, çocuklardaki yüksek risk belirleyicilerini klinik sağ ventriküler yetmezlik, semptomlarda progresyon, senkop, büyüme aksaklığı bulguları, WHO FK III veya IV, anlamlı oranda yükselmiş ya da artan beyin natriüretik peptid (BNP) seviyeleri, ekokardiyografik şiddetli sağ ventrikül genişlemesi veya fonksiyon bozukluğu, perikardiyal efüzyon ve oPAB/ortalama sistemik arteriyel basınç (oSAB) oranı >0.75, ortalama sağ atriyal basınç (oRAP) >10mmHg ve PVDI >20WU·m² gibi hemodinamik parametreler olarak özetlemiştir [54]. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizlerde WHO FK, N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)/BNP, mRAB, PVRI, kardiyak indeks ve akut vazodilatör yanıtın pediyatrik PAH'da uzun-sürelili sonlanımın değerlendirilmesinde faydalı prognostik faktörler olarak tutarlı bir şekilde bildirildiği, bu

nedenle başlangıç risk katmanlandırmasında kullanılabilceği, buna bağılı olarak öneri ve kılavuzlarda yer alabileceği sonucuna varılmıştır [57, 58].

Buna karşın, prognostik önemi olan parametreler otomatik olarak tedavi hedefi şeklinde kullanılmaya uygun değildirler. Tedavi hedefleri ya bir hastanın nasıl hissettiğini veya fonksiyonel kapasitesini gösteren ve bu sayede tedavi hedefi olabilecek, klinik açıdan anlamlı parametrelerdir ya da sağkalımın yansıtıcısıdır. Tanıma göre sağkalımı yansıtan parametreler sağkalımla güçlü bir korelasyon gösteren, tedaviyle değişebilen parametrelerdir. Bu değişimlerin hastalıktaki kötüleşme veya iyileşmeyi göstermesi ve uzun-sürelili sonlanımı öngörmesi gerekir.

PAH'lı çocuklarda kullanılan ve çocuğun nasıl hissettiğini ya da fonksiyonel kapasitesini gösteren WHO FK, aynı zamanda transplantasyonsuz sağkalımın güçlü bir öngördürücüsüdür. Ayrıca, WHO FK'nın yakın zamanda pediatrik PAH'da bir sağkalım öngördürücüsü olduğu ve öznel bir değerlendirme olma dezavantajına rağmen bir tedavi hedefi niteliğine sahip olduğu gösterilmiştir [53]. 2011 yılında özellikle çocuklar için tasarlanan bir fonksiyonel sınıf önerilmiştir, ancak karmaşıklığı ve eşzamanlı hastalıklardan etkilenmesi nedeniyle halen değerlendirilmekte olup, henüz yaygın kullanıma ulaşmamıştır [59, 60].

PAH'lı erişkinlerde ilaç etkililiğini göstermek için 6-dakika yürüme testi (6DYT) kullanılmaktadır. Geç sonlanım için öngördürücü olarak işe yarayıp yaramadığı tartışmalı olsa da, 6DYT gelişimsel olarak testi yapabilecek durumdaki pediatri hastalarında (>6 yaşındaki çocuklar) tedavi hedefi olarak faydalı olabilir [61, 62]. Ne yazık ki küçük çocuklarda test güvenilir bir şekilde uygulanamaz, bu da tüm yaş gruplarından çocukları içeren bir çalışmada yeterince iyi bir birincil sonlanım noktası olmamasına neden olacaktır. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) gelişimsel beceriler açısından daha da zahmetlidir ve KPET için sonlanımla ilişkili pediatrik referans değerleri eksiktir [63].

Ekokardiyografinin PH'li çocuklarda tedavi etkisini izlemede aşık bir yöntem olduğu bilinmektedir. Kalbin fonksiyonel ve yapısal değerlendirmesini sağlar ve pulmoner hemodinamiklerle ilgili bilgi verir, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, invaziv-değildir ve çocuklar tarafından iyi tolere edilir. Ne yazık ki, ekokardiyografide de önemli bir kullanıcı ve yorumlayıcı değişkenliği söz konusudur [64]. Pediatrik PAH'da çeşitli ekokardiyografik değişkenler sonlanım öngörücü faktör olarak önerilmişken, günümüzde sadece triküspit anular düzlem sistolik yer değiştirmesinin (TAPSE) tedavi sırasında artmış sağkalımla güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Bu da tedavi hedefi olarak olası kullanımına işaret etmektedir [53]. Sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirmesinde kullanılan yeni ekokardiyografik yöntemlerin (üç—boyutlu ekokardiyografi, strain, strain rate ve sağ ventriküler atım işi) yanısıra sağ ventriküler hacim ve fonksiyonunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesi bu konuda umut vaat etmektedir, ancak pediatrik popülasyonda klinik sonuçlar için öngörü veya tahmin değerinin oluşturulmasıyla ilgili olarak bu tekniklerin değerini belirleyecek daha fazla veriye gerek duyulmaktadır [65, 66].

Sağ ventriküler fonksiyona ek olarak, sağ ventriküler pulmoner vasküler eşleşme sağ ventrikül artyükünü yanılmaktadır ve PH hastalarında kardiyovasküler durum bu nedenle prognoz açısından önemli bir ölçüttür. MRG ve ekokardiyografi bu eşleşme durumunun invaziv-olmayan izleminde olası adaylardır.

Ventriküler-arteryel eşleşmenin pulmoner arteryel tarafında pulmoner arteryel sertlik parametreleri PAH'da prognostik göstergeler olarak ilgi çekmektedir. Son

zamanlarda pulmoner vasküler sertlik indekslerinin pediatrik PVH'de ileri evre PAH gelişimini ve ölüm oranını öngördüğü gösterilmiştir [67–71].

Serum biyobelirteçlerinin periferik kanda nispeten kolay elde edilme avantajı bulunmaktadır ve pediatrik PAH'da çeşitli biyobelirteçler çalışılmıştır. Pediatrik PAH'da iki serum biyobelirtecinin prognostik önemi olduğu defalarca gösterilmiştir: NT-proBNP ve ürik asit. Yakın tarihli bir meta-analizde NT-proBNP'nin PAH'lı çocuklarda sağkalımla güçlü ve tutarlı bir ilişki içinde olduğu, bu nedenle bu popülasyonda risk derecelendirmesinde kullanılabilmesi için zor olmakla beraber biyobelirteçlerin hastalık sürecinin ve ilerlemesinin göstergesi olması gerekir. Yine de, tedaviye başladıktan sonra NT-proBNP seviyelerindeki değişimlerin pediatrik PAH hastalarında sağkalımı öngördüğü son zamanlarda gösterilmiştir, bu da NT-proBNP'nin tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir [72, 73]. Başlangıç ürik asit seviyelerinin daha önce pediatrik PAH'da sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [74]. Daha yakın zamanda ürik asit seviyelerinin zamanla gelişiminin pediatrik PAH'da sonlanımla korele olduğu gösterilmiştir [75]. Bu bulgular ürik asidin sonlanımı sadece ilk tanıda değil, aynı zamanda PAH hastalığının seyrinde de öngörebildiğini, bu nedenle onun da tedavi hedefi olarak nitelendirilebileceğini göstermektedir.

Son yıllarda klinik kötüleşme PAH'lı erişkinlerde büyük-ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ'lar) birleşik sonlanım noktası olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klinik kötüleşme bileşenleri, hastane yatışı, ilave tedavi gereksinimi ve fonksiyonel kötüleşme gibi daha yumuşak olaylarla birlikte ölüm ya da akciğer transplantasyonu gibi belirsiz olayları içermiştir. Klinik kötüleşmenin bir sonlanım noktası olarak kullanımının PAH'lı erişkinlerde geçerliliği sınanmış ve yumuşak klinik kötüleşme sonlanım noktası bileşenlerinin takip eden ölüm oranını öngördürücülüğünün oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar şimdi de klinik kötüleşme bileşenleri olarak ölüm, akciğer transplantasyonu, atriyel septostomiler nedeniyle hastane yatışları gibi seçici-olmayan PAH'la ilişkili hastane yatışları, i.v. prostanoid başlanması ve fonksiyonel bozulmadan (WHO FK'da kötüleşme, 6DYM'de \geq %15 azalma ya da her ikisi birden) kullanıldığı pediatrik PAH popülasyonunda tekrarlanmıştır [76]. Ayrıca, bu çalışmada klinik kötüleşmenin pediatrik hastalarında yüksek bir olay oranıyla birlikte görüldüğü, bunun da klinik kötüleşmenin ileride yapılacak olan pediatrik çalışmalarında uygun bir sonlanım noktası olarak işe yarayabileceğini gösterdiği ortaya konmuştur.

Günlük fiziksel faaliyetlerin izlenmesi çocuklarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde alternatif olarak önerilmiştir. PAH'lı 29 çocuk ve 60 kontrolle yapılan üç-eksenli ivme ölçme kullanılarak yapılan yeni bir pilot çalışmada PAH'lı çocuklarda fiziksel aktivitenin belirgin derecede azaldığı ve ivme ölçme çıktısının klinik hastalık şiddeti belirteçleriyle korelasyon göstererek sonlanımı öngördüğü gösterilmiştir [77]. İvme ölçüm çıktısının pediatrik PAH'da klinik açıdan anlamlı sonlanım noktası olarak kullanımını doğrulayacak büyük ölçekli çalışmalar yapılmaktadır.

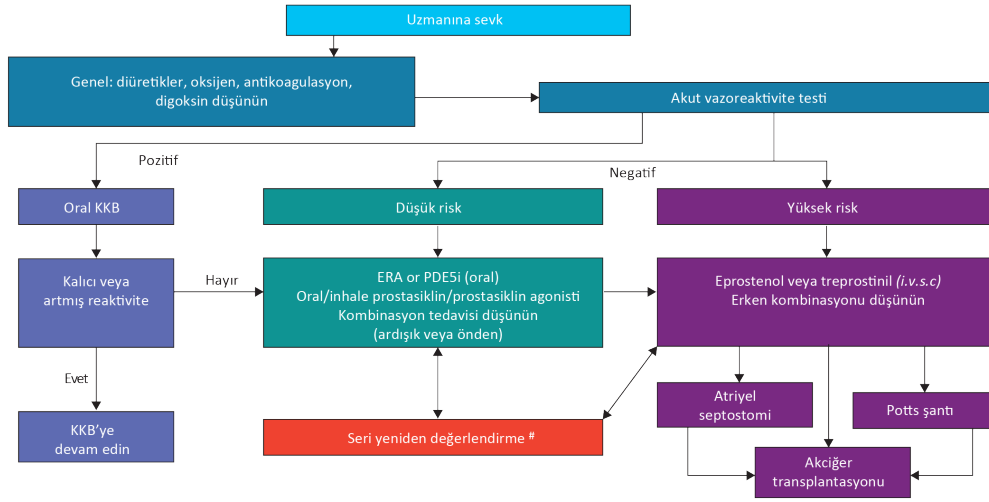
Özet olarak, yeni ortaya çıkan pediatrik veriler WSPH pediatrik çalışma grubunun 2013 yılında önerdiği ve 2018 yılında ufak tefek değişiklikler yapılan risk derecelendirme modeline giderek daha fazla kanıt ve destek sağlamaktadır. Örneğin, senkopun prognostik önemi gösterilememiştir, bu nedenle kötü sonlanım için yüksek-risk faktörü olup olmadığı sorgulanmaktadır. Daha da önemlisi gelecekteki kanıtlar pediatrik PAH'da bu WSPH pediatrik risk değerlendirme aracını kullanarak düşük-riskli profilini tutturmanın da tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymuştur ve yakın zamanda erişkinlerde öneride bulunulmuştur [78–80].

Pediyatrik tedavi algoritmasında yapılan güncellemeler

PAH'lı çocukların prognozu son on yılda yeni tedavi ajanları ve agresif tedavi stratejileri sayesinde gelişmiştir. Buna karşın, çocuklarda hedefe yönelik pulmoner PAH tedavilerinin kullanılması, pediatri hastalarında yapılan klinik çalışmalardan çok neredeyse sadece erişkin çalışmalarından elde edilen deneyim ve verilere dayalıdır. PAH'lı çocuklarda kompleks etiyoloji ve nisbeten veri eksikliği nedeniyle uygun tedaviyi seçme gücü devam etmektedir. Biz en çok IPAH'lı çocuklara uygulanabilecek uzman görüşüne dayalı pratik bir tedavi algoritması öneriyoruz (Şekil 2). Tedavide nihai amaç sağkalımın artması ve çocuklukta normal aktivitelerin kendi kendini kısıtlama olmaksızın kolaylaştırılması olmalıdır.

Arka plan tedavisi olarak bireysel bazda diüretikler, oksijen, antikoagülasyon ve digoksin tedavisi düşünülmelidir. Sağ ventrikülün ön yüke bağımlılığı nedeniyle intravasküler hacmi bariz bir şekilde azaltmamaya dikkat edilmelidir. Tüm PH nedenlerinin eksiksiz olarak değerlendirilmesinin ardından tedaviyi belirlemeye yardımcı olması için AVT önerilir.

Pozitif AVT yanıtı alınan çocuklarda oral KKB'lere başlanabilir [2–4]. Kalıcı ve iyi yanıt alınan çocuklarda KKB'lere devam edilebilir, ancak hastalar kötüleşebilir, bu da tekrar değerlendirme ve ek tedavi gerektirebilir [81]. Klinik deneyim bu çocukların hedefe yönelik PAH tedavisine ek olarak KKB tedavisine devam etmesini önermektedir. AVT yanıtı negatif olan çocuklarda veya KKB'lere yanıt vermeyen ya da yanıtı devam etmeyen çocuklarda risk derecelendirmesi yapıp ek tedavi gereksinimi belirlenmelidir (Tablo 6). Tedavi seçimini yönlendirecek spesifik sayıda düşük ya da yüksek risk kriteri henüz bilinmiyor olsa da, bunların her ikisinin de büyük bir kısmı tedaviye gerekçe olarak düşünülmelidir. Erişkin hastalarda olduğu gibi çocuklarda da yüksek riski belirleyicileri sağ ventrikül yetmezliği, semptomlarda progresyon, WHO FK III ya da IV, anlamlı oranda artmış ya da yükselen BNP/NT-proBNP seviyeleri, şiddetli sağ ventrikül genişlemesi veya fonksiyon bozukluğu ve perikardiyal efüzyondan oluşur. Yüksek riski öngören ek hemodinamik parametreler arasında oPAB/oSAB oranı >0.75 [82], oRAP >10 mmHg ve PVRI >20 WU·m² yer alır [83]. Ek yüksek-risk parametreleri gelişme geriliğidir. Akut vazoreaktif yanıtı negatif olan ve düşük riske sahip çocuklarda oral monoterapiye başlanması önerilir. Tedavi seçimi endotelin reseptör antagonisti (bosentan [83–90], ambrisentan [91, 92]) veya fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitör (sildenafil [93–100], tadalafil [101, 102]).



ŞEKİL 2 Pediyatrik idiyopatik/ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavi algoritması. KKB: kalsiyum kanal blokeri; ERA: endotelin reseptör agonisti; PDE5i: fosfodiesteraz tip 5 inhibitör. #: kötüleşme ya da tedavi hedeflerini karşılamama.

TABLO 6 Pediyatrik idiyopatik/kalıtısal pulmoner arteriyel hipertansiyon riskinin belirleyicileri

Düşük risk	Risk belirleyicileri	Yüksek risk
Hayır	Klinik RV yetmezliği bulgusu	Evet
Hayır	Semptomlarda ilerleme	Evet
>350	6DYT (>6 yaş)	<350
Normal	Büyüme	Gelişme geriliği
III, IV	WHO FK	
Minimum derecede yükselmiş	Serum BNP/NT-pro-BNP	Anlamlı oranda yükselmiş artan seviye
	Ekokardiyografi	RA/RV genişlemesi LV boyutunda azalma RV/LV oranında artış TAPSE'de azalma Düşük RV FAC Perikardiyal efüzyon
Sistemik KI >3.0 $L \cdot dk^{-1} \cdot m^{-2}$ Sistemik venöz saturasyon > %65 Akut vazoreaktivite	Hemodinamikler	Sistemik KI <2.5 $L \cdot dk^{-1} \cdot m^{-2}$ oRAB >10 mmHg PVDI >20 WU·m2 Sistemik venöz saturasyon <%60 PACI <0.85 $mL \cdot mmHg^{-1} \cdot m^{-2}$

RV: sağ ventrikül; 6DYT: 6-dakika yürüme testi; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; FK: Fonksiyonel Sınıf; BNP: beyin natriüretik peptid; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP; RA: sağ atriyum; LV: sol ventrikül; FAC: fraksiyonel alan değişimi; TAPSE: triküspit anular düzlem sistolik yer değişimi; KI: kardiyal indeks; oRAB: ortalama sağ atriyel basınç; PVDI: pulmoner vasküler direnç indeksi; WU: Wood Üniteleri; PACI: pulmoner arteriyel uyum indeksi.

Endotelin reseptör antagonistleri veya PDE5 inhibitörleri alırken kötüleşme gözlenen çocuklar erken kombinasyon tedavisinden faydalanabilir (ardışık veya eş zamanlı

tedavi). Çocuk düşük risk kategorisinde kalırsa arka plan tedaviye inhale prostasiklin (iloprost [103–106], treprostinil [107]) eklemek faydalı olabilir. Bu tedavilerin herhangi birinde hastalığın ilerlemesine dair yapılan değerlendirmelerin sürekli tekrarlanması büyük önem taşımaktadır. Daha yüksek risk taşıyan çocuklarda i.v. epoprostenol [108, 109] veya treprostinile [110] başlanması şiddetle düşünülmelidir. Çocuklarda s.c. treprostinil kullanma deneyimi de artmaktadır [111–113]. Yüksek risk özellikleri taşıyan ve kötüleşen çocuklarda akciğer transplantasyonu ve girişimsel palyatif köprü tedavilerinin erken dönemde değerlendirilmesi önem taşır.

Girişimsel palyatif köprüleme tedavileri

Atriyal septostomi

IPAH'lı çocuklarda atriyal septostomi senkop tedavisi için ve özellikle hedefe yönelik PH ilaçlarına kolay erişimi olmayan ülkelerde veya medikal tedaviye dirençli IPAH'da ya da akciğer transplantasyonuna köprü olarak kalp debisini ve sistemik oksijen taşıma kapasitesini artırmak için yapılmıştır [114]. Atriyal septostomi pediatrik PAH hastalarında semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirerek akciğer transplantasyonuna köprü görevi görebilir [56]. Deneyimli merkezlerde güvenli olduğu görülmektedir ve bir çalışmada akciğer transplantasyonsuz ve tekrarlanan balon atriyal septostomisiz (BAS) 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalımın sırasıyla %87, %61 ve %32 olduğu bildirilmiştir [115].

Buna karşılık, çoğu olguda BNP seviyeleri BAS'dan sonra değişmemektedir. BAS'ın tersine Potts şantı (aşağıdaki alt bölüme bakınız) pulmoner vasküler yatağı ve sağ ventrikülü boşaltırken koroner ve serebral damarları içeren üst bedene giden kanda oksijen miktarını koruduğu için tercih edilen yöntem olabileceği anlaşılmaktadır. Atriyal septostomi için relatif kontrendikasyonlar şunlardır: 1) oRAB >20 mmHg, 2) istirahat halinde arteriyel oksijen saturasyonu <%90, 3) şiddetli sağ ventrikül yetmezliği ve 4) ölümü yaklaşmakta olan hastalar.

Atriyal septostomi optimal medikal tedaviye rağmen PAH'ı kötüleşen çocuklarda da düşünülebilir, ancak riskin arttığı daha geç evrelerden önce düşünülmelidir. Atriyal septostomi WHO FK III ve IV semptomları ve combine tedavi altında tekrarlayan senkopu bulunan hastalarda transplantasyona köprü olarak düşünülebilir ve donör beklerken sağkalım şansını artırabilir.

Tersine Potts şantı

Pediyatri çalışma grubu aynı zamanda medikal tedaviye dirençli şiddetli IPAH/HPAH bulunan çocuklara ters Potts şantının önerilip önerilmemesi gerektiği konusunu da ele almıştır.

Cerrahi olarak palyatif bir ters Potts şantı oluşturulması (sol pulmoner arterden inen aortaya) suprasistemik IPAH bulunan ileri derecede hasta çocuklarda yeni bir seçenek olarak tanımlanmıştır [56, 116]. Bu cerrahi prosedür sol pulmoner arter ile inen aorta arasında tıpkı patent duktus arteriozusla ilişkili Eisenmenger sendromu olan hastadakine benzer şekilde sağdan sola şanta olarak sağlayan bir bağlantı oluşturulması anlamına gelir. Suprasistemik PH'de ters Potts şantının kullanılmasının koroner arterlere ve santral sinir sistemine yüksek oksijen saturasyonlu kan temin ettiği ve sadece alt bedende desaturasyona neden olduğu için atriyal septostomiye göre avantajlı olduğu düşünülmektedir. Başka bir faydası da sistolde, kısmen de diyastoldeki sağ ventriküler basınç aşırı yükünü rahatlatıp, ardından interventriküler septumda sol ventriküle doğru kaymada önemli azalma sağlayarak sistolik ve

diyastolik sol ventriküler performansında düzelme sağlayıcı olumlu hemodinamik etkileridir. Şant çok büyükse, pulmoner perfüzyon azalacak ve alt beden yarısı aşırı desatürase olacak ve ardından miyokardiyum ve beyine yeterince kan gitmeyeceği için bu durumdan kaçınılması gerekir. Bu prosedür, kombinasyon tedavisi de dahil her tür medikal tedaviye dirençli, WHO FK IV semptomları olan, suprasistemik PH hastalarında değerlendirilebilir.

Kalıcı bir Potts şantının oluşturulduğu en büyük seride ilaca-dirençli PAH bulunan 24 çocuk vardı (19 hastada cerrahi sol pulmoner arter-inen aorta şantı, 6 hastada PDA stenti yoluyla) [117]. Altı hasta ameliyattan sonra ciddi komplikasyon yaşadı ve düşük kalp debisi nedeniyle üç erken ölüm gözlemlendi. Ortalama 2.1 yıllık takip süresi sonrasında sağ kalan 21 çocukta fonksiyonel kapasitelerde kalıcı iyileşme gözlemlendi ve hastaların hiçbirinde senkop ya da aşikar sağ ventrikül yetmezliği görülmedi [76]. Bu olumlu uzun-sürelili bulgular Potts şantı yapılmasının en azından seçili olgularda bilateral akciğer transplantasyonuna değerli bir alternatif ya da köprü olabileceğini ortaya koymaktadır.

Son zamanlarda çeşitli olgu serilerinde sol pulmoner arter ile inen aorta arasında sadece katetere-dayalı girişimsel bir bağlantı oluşturulmasının uygunluğunu göstermiştir [118]. En uygun yöntem bebekler ve küçük çocuklarda sık rastlanan PDA açıklığına stent takılmasıdır. Bu işlem duktusa bağımlı dolaşımı olan DKH'de yerleşik bir yöntemdir ve deneyimli merkezlerde oldukça düşük bir prosedür riskiyle gerçekleştirilebilir. Girişimsel olarak sol pulmoner arterden ya da inen aorta tarafından kaplı bir stent ile yeni bir sol pulmoner arter-inen aorta bağlantısının oluşturulmasının [119] uygun olduğu gösterilmiştir, ancak şu anda ameliyat olamayacak derecede hasta olan son-evre PAH olgularında ve sadece bu prosedürü uygulamada uzmanlaşmış merkezlerde yapılabilecek yüksek riskli bir işlem olarak düşünülmelidir. SALNA ve ark. [120] IPAH'lı genç bir erişkinde ana pulmoner arterden inen aortaya tek yönlü kapaklı bir şant kullanarak yeni bir başarılı Potts şan yaklaşımı tanımlamıştır, bu yaklaşımın PAB subsistemik olduğunda ve diyastol sırasında her tür geri akışı önleme avantajına sahiptir. Bunun tercih edilen bir yaklaşım olup olmayacağını zaman gösterecektir. Şu anki WSPH pediatri çalışma grubu Potts şantını tedavi algoritmasına dahil etme kararı vermiştir, ancak sadece seçili hastalarda vücut dışı yaşam desteği dahil işlemi yapabilecek uzmanlığa sahip merkezlerde yapılması gerektiği konusunda uyarıda bulunmaktadır (Şekil 2). Bu yaklaşımın atriyal septostomiye tercih edilip edilmeyeceğiyle ilgili daha fazla deneyim ve çalışmaya gereksinim vardır.

Klinik çalışma tasarımı

Pediyatri çalışma grubu klinik çalışma tasarımında pediatriye özgü yeni klinik sonuçlar noktasını geliştirip geliştiremeyeceğimizi daha detaylı bir şekilde ele almıştır.

PH'li çocukların patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki bilgilerimiz son 20 yılda önemli oranda artmıştır, ancak tedavi, halen erişkinlerde yapılan klinik çalışma verileri, bireysel klinik deneyim, kayıt çalışması verileri, kısa-sürelili çalışmalar ve açık-etiketli çalışmalardan elde edilen klinik çalışma etkililik kanıtlarına dayalıdır. RKÇ yapılmamıştır. Erişkinlerde yapılan klinik çalışmalar en çok hastalığın en homojen, "en saf" şeklinde, örneğin IPAH hastalarında yapıldığında yardımcı olmaktadır, ancak bu form çocuklarda nadir görülür. Büyüme ve gelişmenin getirdiği sürekli hormonal ve metabolik değişim yaşla ilişkili çalışmayı zorunlu kılar, uzun süreli sonuçlar etkisini anlamak önemlidir ve sonuçlar noktasının seçimi güçtür [121]. Avrupa Tıp Ajansı (EMA) ve Amerikan FDA kurumlarının her ikisi de RKÇ istemektedir, ancak

EMA bazı örneklerde yapılmış olan farmakokinetik ve güvenlilik çalışmalarına gerek duyulduğunu vurgularken, Amerikan FDA etkililik kanıtı için bir klinik sonlanım noktasının olmasını istemektedir. İlgili klinik sonlanım noktaları ölüm, transplantasyon ve hastane yatışı ve çocuğun nasıl hissettiğinin belirlenmesini içerir. Erişkinlerde kullanılan 6DYT gibi klasik değerlendirme araçları bariz olarak küçük çocuklara uygulanamaz. Çocuklarda olası vekil sonlanım noktaları kilo, ekokardiyografi, biyobelirteçler (ağırlıklı olarak NT-proBNP), MRG ve egzersiz testinden oluşur. Bu olasılıkların hiç birinin tam anlamıyla geçerliliği sınanmamıştır. Etik konular söz konusu olduğundan ve ardışık tedavilerin uzun süreli sonlanımla ilişkisi bilinmediğinden hemodinamik değerlendirmenin uygun bir sonlanım noktası olmadığı görülmektedir. Sürekli olgunlaşan küçük bir çocuk popülasyonunun biraraya getirilmesi, birarada tutulması ve değerlendirilmesi oldukça güçtür.

Yine de 5. WSPH toplantısından bu yana fonksiyonel sınıflandırma, TAPSE ve NT-proBNP, büyüme gibi pediatriye özgü biyobelirteçler ve bileşik klinik sonlanım noktaları değerlendirilmiş bulunmaktadır. TAPSE, NT-proBNP ve WHO FK, PAH'lı 70 çocukta transplantasyonsuz sağkalımı öngörmüştür [53]. Kilo-boy oranı ayrıca klinik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir [122]. Panama "Pediatrik Fonksiyonel Sınıf" sonlanımla iyi bir korelasyon göstermiştir [60]. Ölüm, akciğer transplantasyonu ve parenteral prostanoid tedavisine başlamadan oluşan klinik kötüleşmeyi içeren bileşik bir sonlanım noktası saptanmıştır [53, 76]. Tedavinin etkililiği veya hastalığın ilerlemesiyle ilgili yeni bir klinik değerlendirme yaklaşımı ev ivme ölçerlerinin kullanımını ve pilot bir çalışmada PAH'lı çocuklarda kontrollere kıyasla spontan fiziki aktivitede fark olduğu ortaya konmuştur [77]. Nitekim, pediatriye özgü klinik sonlanım noktaları ve çalışma tasarımı gelişme kaydetmektedir.

Sonuç

Bir çok benzersiz özelliğe rağmen, PH'li çocuklar sıklıkla erişkin PH kılavuzları temel alınarak değerlendirilir ve tedavi edilir. Mevcut WSPH pediatri çalışma grubunun PH'li erişkinler ile çocuklar arasındaki kalıtsal farklılıkların bazılarını, pediatrik PH'de 5. WSPH toplantısından bu yana saptanan yeni bulguları daha ayrıntılı olarak vurgulama ve pediatriye özgü ek güncel önerilerde bulunma fırsatı oldu. Güncel 2018 yılı 6. WSPH sınıflandırmasına BPD ve KDH gibi gelişimsel akciğer hastalıkları, kompleks DKH ve yeni mutasyonlar bulunan çok sayıda çocuk popülasyonu dahil edilmiştir. Pediatri çalışma grubu çocuklarda yeni bir PAH ve AVT tanımı, ters Potts şanti ile yeni bir palyatif köprüleme yaklaşımı ve klinik çalışma tasarımı üzerinde durmuştur. Pediatrik PH alanı gelecekte PH'li çocuklarda özgün tedavi stratejileri ve klinik sonlanım noktaları geliştirebilmek için halen pediatriye özgü klinik çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Çıkar çatışması: E.B. Rosenzweig yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion, GSK, Gilead, Bayer ve United Therapeutics/Lung Biotech firmalarından kurumsal bağış aldığını bildirmektedir. S.H. Abman yayın başvurusu yapılan eser dışında Shire ve United Therapeutics firmalarından bağış aldığını bildirmektedir. I. Adatia yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion firmasından (çocuklarla yapılan seleskipag çalışmasında veri ve güvenlilik izleme kurulu ve çocuklarla yapılan masitentan çalışmasında veri ve güvenlilik izleme kurulu için) kişisel ödeme, Asklepion firmasından (çocuklarla yapılan çalışmasında veri ve güvenlilik izleme kurulu için) kişisel ödeme ve Eli Lilly firmasından (çocuklarla yapılan tadalafil çalışmasında denetim kpmitesi için) kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. M. Beghetti Actelion firmasından bağış ve kişisel ödeme, Bayer Healthcare firmasından bağış, kişisel ödeme ve finansal-olmayan destek ve çalışma sırasında GSK, Eli Lilly, MSD ve Pfizer firmalarından kişisel ödemeler aldığını bildirmektedir. D. Bonnet yayın başvurusu yapılan eser dışında Actelion, Pharmaceuticals Novartis, Bayer Healthcare ve Eli Lilly firmalarından kişisel ödeme aldığını bildirmektedir. S. Haworth'ın beyan edecek bir ilişkisi bulunmamaktadır. D.D. Ivy: Colorado Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin D.D. Ivy'nin danışman

olarak çalışması ve araştırma çalışmaları yapması için Actelion, Bayer, Lilly ve United Therapeutics firmaları ile sözleşmesi bulunmaktadır. R.M.F. Berger: Üniversite Tıp Merkezi Groningen'in R.M.F. Berger'in danışmanlık ve danışma kurulu faaliyetleri için Actelion ve Lilly firmalarıyla sözleşmesi bulunmaktadır.

Referanslar

- 1 Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatology* 2018; 57: 480–487.
- 2 Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1312–1323.
- 3 Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
- 4 Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: Suppl. 2, ii23–ii29.
- 5 del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1421–1429.
- 6 van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755–1764.
- 7 Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7: 126–136.
- 8 Moledina S, Hislop AA, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 1401–1406.
- 9 Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* 2013; 77: 2639–2650.
- 10 Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500–506.
- 11 Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126.
- 12 Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11: e001887.
- 13 Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:668–674.
- 14 Liu D, Liu QQ, Guan LH, et al. BMPR2 mutation is a potential predisposing genetic risk factor for congenital heart disease associated pulmonary vascular disease. *Int J Cardiol* 2016; 211: 132–136.
- 15 Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med* 2018; 10: 56.
- 16 Menendez Suso JJ, Del Cerro Marin MJ, Dorao Martinez-Romillo P, et al. Nonketotic hyperglycemia presenting as pulmonary hypertensive vascular disease and fatal pulmonary edema in response to pulmonary vasodilator therapy. *J Pediatr* 2012; 161: 557–559.
- 17 US Food and Drug Administration. FDA warns about a serious lung condition in infants and newborns treated with Proglycem (diazoxide). 2015. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm454833.htm Date last accessed: October31, 2018.
- 18 Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 745–752.
- 19 Anuardo P, Verdier M, Gormezano NW, et al. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 234–239.
- 20 Pektas A, Pektas BM, Kula S. An epidemiological study of paediatric pulmonary hypertension in Turkey. *Cardiol Young* 2016; 26: 693–697.
- 21 Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 66–74.
- 22 Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009; 95: 312–317.
- 23 Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 785–795.
- 24 Tingo J, Rosenzweig EB, Lobritto S, et al. Portopulmonary hypertension in children: a rare but potentially lethal and under-recognized disease. *Pulm Circ* 2017; 7: 712–718.
- 25 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 26 Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546.
- 27 Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14–20.
- 28 Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 106: F554–F561.
- 29 Kalfa D, Belli E, Bacha E, et al. Primary pulmonary vein stenosis: outcomes, risk factors, and severity score in a multicentric study. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 182–189.
- 30 Mahgoub L, Kaddoura T, Kameny AR, et al. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 1063–1070.
- 31 Heching HJ, Turner M, Farkouh-Karoleski C, et al. Pulmonary vein stenosis and necrotising enterocolitis: is there a possible link with necrotising enterocolitis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F282–F285.
- 32 Laux D, Rocchisani MA, Boudjemline Y, et al. Pulmonary hypertension in the preterm infant with chronic lung disease can be caused by pulmonary vein stenosis: a must-know entity. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 313–321.

- 33 Levy M, Celermajer D, Szezepanski I, et al. Do tertiary paediatric hospitals deal with the same spectrum of paediatric pulmonary hypertension as multicentre registries? *Eur Respir J* 2013; 41: 236–239.
- 34 Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 87–95.
- 35 Mirza H, Ziegler J, Ford S, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 165: 909–914.
- 36 Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2018; 32: 258–267.
- 37 Zijlstra WM, Douwes JM, Ploegstra MJ, et al. Clinical classification in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ* 2016; 6: 302–312.
- 38 Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008587.
- 39 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41.
- 40 Ridderbos FJ, Wolff D, Timmer A, et al. Adverse pulmonary vascular remodeling in the Fontan circulation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 404–413.
- 41 Shang XK, Lu R, Zhang X, et al. Efficacy of bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36: 534–540.
- 42 Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation* 2014; 130: 2021–2030.
- 43 Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2015; 42: 839–855.
- 44 Goss KN, Everett AD, Mourani PM, et al. Addressing the challenges of phenotyping pediatric pulmonary vascular disease. *Pulm Circ* 2017; 7: 7–19.
- 45 Bush D, Abman SH, Galambos C. Prominent intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and abnormal lung development in infants and children with Down syndrome. *J Pediatr* 2017; 180: 156–162.
- 46 Sánchez O, Domínguez C, Ruiz A, et al. Angiogenic gene expression in Down syndrome fetal hearts. *Fetal Diagn Ther* 2016; 40: 21–27.
- 47 Galambos C, Minic AD, Bush D, et al. Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11:e0159005.
- 48 Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 42: 689–700.
- 49 Zuckerman WA, Turner ME, Kerstein J, et al. Safety of cardiac catheterization at a center specializing in the care of patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 831–839.
- 50 Jassal A, Cavus O, Bradley EA. Pediatric and adolescent pulmonary hypertension: what is the risk of undergoing invasive hemodynamic testing? *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008625.
- 51 O’Byrne ML, Kennedy KF, Kanter JP, et al. Risk factors for major early adverse events related to cardiac catheterization in children and young adults with pulmonary hypertension: an analysis of data from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008142.
- 52 Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330.
- 53 Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626.
- 54 Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D117–D126.
- 55 Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037–2099.
- 56 Hansmann G, Aplitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: Suppl. 2, ii86–ii100.
- 57 Ploegstra MJ, Berger RM. What’s the end-point? *Eur Respir J* 2015; 45: 854–855.
- 58 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 59 Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1: 280–285.
- 60 Balkin EM, Olson ED, Robertson L, et al. Change in pediatric functional classification during treatment and morbidity and mortality in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 756–764.
- 61 Patel SS, Fernie JC, Taylor AL, et al. Evaluation of predictive models for six-minute walk test among children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2017; 227: 393–398.
- 62 Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, et al. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 34–39.
- 63 Sun H, Stockbridge N, Ariagno RL, et al. Reliable and developmentally appropriate study end points are needed to achieve drug development for treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Perinatol* 2016; 36: 1029–1033.
- 64 Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 306–312.
- 65 Jone PN, Hinzman J, Wagner BD, et al. Right ventricular to left ventricular diameter ratio at end-systole in evaluating outcomes in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 172–178.
- 66 Colvin KL, Dufva MJ, Delaney RP, et al. Biomarkers for pediatric pulmonary arterial hypertension – a call to collaborate. *Front Pediatr* 2014; 2: 7.
- 67 Ploegstra MJ, Brokelman JGM, Roos-Hesselink JW, et al. Pulmonary arterial stiffness indices assessed by intravascular ultrasound in children with early pulmonary vascular disease: prediction of advanced disease and mortality during 20-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 216–224.
- 68 Schafer M, Wilson N, Ivy DD, et al. Non-invasive wave intensity analysis predicts functional worsening in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315: H968–H977.

- 69 Friesen RM, Schäfer M, Ivy DD, et al. Proximal pulmonary vascular stiffness as a prognostic factor in children with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; in press [https://doi.org/10.1093/ehjci/je069].
- 70 Douwes JM, Roofthoof MT, Bartelds B, et al. Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1370–1377.
- 71 Takatsuki S, Nakayama T, Ikehara S, et al. Pulmonary arterial capacitance index is a strong predictor for adverse outcome in children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2017; 180: 75–79.
- 72 Ten Kate CA, Tibboel D, Kraemer US. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1267–1275.
- 73 Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 184: 198–207.
- 74 van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010; 106: 117–124.
- 75 Kula S, Canbeyli F, Atasayan V, et al. A retrospective study on children with pulmonary arterial hypertension: a single-center experience. *Anatol J Cardiol* 2018; 20: 41–47.
- 76 Ploegstra MJ, Arjaans S, Zijlstra WMH, et al. Clinical worsening as composite study end point in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015; 148: 655–666.
- 77 Zijlstra WMH, Ploegstra MJ, Vissia-Kazemier T, et al. Physical activity in pediatric pulmonary arterial hypertension measured by accelerometry. A candidate clinical endpoint. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:220–227.
- 78 Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
- 79 Hoepfer 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.
- 80 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* 2017; in press [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257].
- 81 Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; 110: 660–665.
- 82 Douwes JM, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J* 2011; 32: 3137–3146.
- 83 Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1332–1338.
- 84 Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372–382.
- 85 Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948–955.
- 86 Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance Program. *Pediatr Res* 2008; 64: 200–204.
- 87 Hislop AA, Moledina S, Foster H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2011; 38: 70–77.
- 88 Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, et al. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 664–670.
- 89 Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697–704.
- 90 Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 52–58.
- 91 Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 27–34.
- 92 Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1381–1385.
- 93 Unegbu C, Noje C, Coulson JD, et al. Pulmonary hypertension therapy and a systematic review of efficacy and safety of PDE-5 inhibitors. *Pediatrics* 2017; 139: e20161450.
- 94 Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 572–575.
- 95 Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4.
- 96 Apitz C, Reyes JT, Holtby H, et al. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1456–1462.
- 97 Barst RJ, Layton GR, Konourina I, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive patients with pediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2012; 33: Suppl. 1, 979.
- 98 Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125:324–334.
- 99 Humpl T, Reyes JT, Erickson S, et al. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011; 21: 187–193.
- 100 Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111:3274–3280.
- 101 Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 127–132.
- 102 Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 683–688.
- 103 Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, et al. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333–338.
- 104 Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161–169.
- 105 Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, et al. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/ inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1485–1489.

- 106 Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 325–331.
- 107 Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1704–1709.
- 108 Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739–743.
- 109 Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865.
- 110 Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, et al. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 546–552.
- 111 Levy M, Del Cerro MJ, Nadaud S, et al. Safety, efficacy and management of subcutaneous treprostinil infusions in the treatment of severe pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 264: 153–157.
- 112 Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011; 158: 584–588.
- 113 Ferdman DJ, Rosenzweig EB, Zuckerman WA, et al. Subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy. *Pediatrics* 2014; 134: e274–e278.
- 114 Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 376–380.
- 115 Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.
- 116 Baruteau AE, Serraf A, Levy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 817–824.
- 117 Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: e105–e110.
- 118 Schubert S, Peters B, Berger F. Interventional re-opening of a PDA for reverse Potts shunt circulation after ADO I implantation in a child. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: E133–E136.
- 119 Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 381–387.
- 120 Salna M, VanBoxtel B, Rosenzweig EB, et al. Modified Potts shunt in an adult with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 607–609.
- 121 Adatia I, Haworth SG, Wegner M, et al. Clinical trials in neonates and children: report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee. *Pulm Circ* 2013; 3: 252–266.
- 122 Ploegstra MJ, Ivy DD, Wheeler JG, et al. Growth in children with pulmonary arterial hypertension: a longitudinal retrospective multiregistry study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 281–290.

Pulmoner hipertansiyonda hastanın bakış açısının önemi

Michael D. McGoon¹, Pisana Ferrari², Iain Armstrong³, Migdalia Denis⁴, Luke S. Howard⁵, Gabi Lowe⁶, Sanjay Mehta⁷, Noriko Murakami⁸ ve Brad A. Wong⁹

“6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tutanakları” Serisi No: 13

N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin ve G. Simonneau tarafından yayına hazırlanmıştır

Katılımcılar: ¹Kardiyovasküler Hastalıklar ve İç Hastalıkları, Mayo Clinic, Rochester, MN, ABD ²Pulmoner Hipertansiyon Derneği, Avrupa, Viyana, Avusturya. ³Pulmoner Hipertansiyon Derneği, İngiltere, Sheffield, İngiltere. ⁴Latin Pulmoner Hipertansiyon Derneği, Venezuela. ⁵Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi, Hammersmith Hastanesi, Imperial College Sağlık Hizmetleri NHS Vakfı, Londra, İngiltere. ⁶Jenna Lowe Vakfı, Güney Afrika Cumhuriyeti. ⁷Londra Sağlık Bilimleri Merkezi, Akciğer Hastalıkları Bölümü, Schulich Tıp Fakültesi, Western Üniversitesi ve Pulmoner Hipertansiyon Derneği, Kanada, Londra, ON, Kanada. ⁸ Pulmoner Hipertansiyon Derneği Japonya, Tokyo, Japonya. Pulmoner Hipertansiyon Derneği, Silver Spring, MD, ABD.

Yazışma adresi: Michael D. McGoon, Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 1st Street SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: mdmccgoon@gmail.com

ÖZET Nesnel kardiyopulmoner durum ölçümlerinin değerlendirilmesi hastalar için daha iyi sonuçlara ulaşmamıza, pazara erişim noktasında yeni tedaviler geliştirmemize yardımcı olmaktadır; bununla birlikte, hasta anketleri bütüncül tedaviyi ve hastanın katılımını iyileştirmek için daha fazlasının yapılabileceğini göstermektedir. Bu çok disiplinli derlemede, klinik ekiplerinin bireysel olarak hastanın bakış açısını nasıl kabul edebileceklerini ve benimseyebileceklerini ve bu şekilde doğrudan klinik tedavide sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin ilgi ve önemini arttırarak pulmoner hipertansiyondan etkilenen hastaların bakımında nasıl iyileşme sağlanabileceklerini sorgulamaktayız. Bireysel seviyede hastaların anlatsal tıp, yaşam kalitesi, paylaşımcı karar verme ve zamanında palyatif bakıma odaklanma kültürünün bulunduğu ve eğitim veren, çok disiplinli bir yaklaşım sunan, akredite, ihtisaslaşmış merkezlere erişimleri sağlanmalıdır. Daha geniş bir ölçekte hastaların bakış açısına odaklanarak hastaları ve bakıcılarını desteklemek, en iyi bakıma ve tedavilere erişim için lobi oluşturmaları ve klinik çalışmalara ve arşiv çalışmalarına girdi sağlanmaları için hasta derneklerinin geliştirilmesine, yaygınlaştırılmasına ve teşvik edilmesine, çağrıda bulunmaktayız.

Giriş

Bu makale pulmoner hipertansiyonun (PH) anlaşılmasında ve yönetiminde hastanın bakış açısının rolüne genel bir bakış sağlamaktadır. “Hastanın bakış açısı” hastalığın ve tedavisinin semptomatik, entelektüel, psiko-sosyal, ruhsal, hedefe yönelik boyutları dâhil hastanın pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyonun kendisi ve kendisine bakan kişiler üzerindeki etkileri ile ilgili deneyimdir. Bakış açısı kavramında ima edilen hastaya birinci basamakta ve alt ihtisas dallarında hizmet veren doktorlar (HCP), destekleyici hizmet veren çalışanlar (örneğin akıl sağlığı ve maneviyat ile ilgili danışmanlar), aile ve sosyal ağ ve sağlıkla ilgili etkili kurumlar (devlet, sağlık sigortası kurumları ve tıp sektörü) dahil hastayla ilgili diğer kişilerle nasıl etkin bir şekilde paylaşılabilir, anlaşılabilir ve harekete geçirebilir.

Hastanın bakış açısının değerlendirilmesi

Anketler

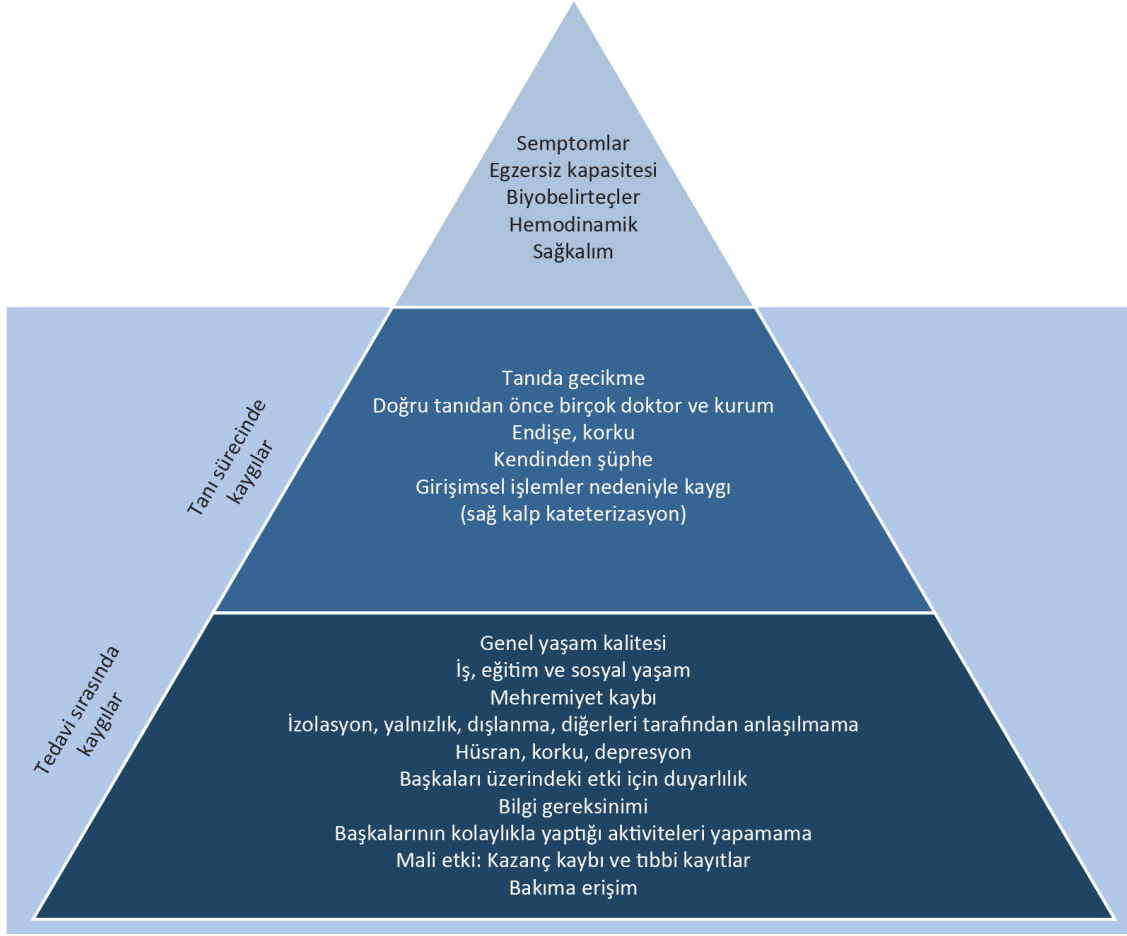
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında yapılan anketler hastaların hastalıklarının son derece etkili yönlerini nasıl algıladıklarına dair iç görü sağlar [1–5]. Anketlerde varılan genel bir sonuç her ne kadar hastalık şiddetinin doğru bir tanımı semptomları, egzersiz kapasitesini, biyo-belirteçleri, girişimsel ve girişimsel olmayan hemodinamik incelemeleri ve sağkalımı içerse de bu parametrelerin hastayı ve hastaya bakan kişileri etkileyen geniş fiziksel, duysal ve psiko-sosyal sorunlar alanını tam olarak kapsamadığıdır. (şekil 1)

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri

Genel ve hastalığa özel “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi” (HRQoL) ölçekleri PH hastalarında değerlendirilmiştir (tablo 1) [6–18]; HRQoL'nin fiziksel/fonksiyonel, duygusal ve sosyal alanları PH'dan olumsuz olarak etkilenir [19–21]. PH tedavileri HRQoL'de değişken bir yarar oluşturmaktadır (tablo 2) [22–42]. HRQoL'nin bazı ölçekleri aynı zamanda sağkalımla ilişkili olabilir [43]. Önemli olarak, eşlik eden sağlık sorunlarına (örneğin depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları) yönelik ilaç tedavileri [44] ya da ilaç dışı tedaviler (örneğin egzersiz programları, psiko-sosyal danışmanlık, sağlık koçluğu ve bakım uzmanları ya da palyatif bakım stratejilerine erişim) [45–51] HRQoL'de iyileşme sağlayabilir.

Mevcut durum

“Hastanın bakış açısı” iki farklı ancak ilgili merceklerle incelenebilir: 1) her bir hastanın bireysel durumuna bağlı olan *bireyin* bakış açısı ve 2) PH popülasyonunun *toplu* bakış açısı yani tek tek bireyler arası farklılıklara karşın ortak payda bakış açısı.



ŞEKİL 1 Hastalarda ve bakıcılarında yapılan anketler hastaların geniş bir yelpazedeki kaygıları dikkate alındığında pulmoner hipertansiyon şiddetinin geleneksel parametrelerinin “buzdağının tepesi” olabileceği düşündürmektedir.

Bireysel hasta bakış açısı

Bireysel olarak hastanın PH deneyimleri hakkındaki bakış açısının öneminin anlaşılması evrim geçiren hasta/doktor klinik etkileşimi ile temsil etmektedir. Bu ilişkinin geleneksel modeli (semptomların ve fiziksel bulguların testlerle araştırılması ve sonuç olarak tanı ve tedavi önerileri) algoritmalara ve rehberlere tabidir [45, 52–54]. Farklı yollardan verilen ve yararlı ya da yan etkilerinin derecesinin öngörülemediği ilaçlar, girişimsel ya da cerrahi girişimler, uygulama ortamlarındaki farklılıklar ve merkezlerden toplum içinde uygulamaya tedaviye erişim, hastayla geçirilen zamanın azalması ve maliyet ve takiple ilgili önemli noktalar dahil PH'nın yönetimi giderek karmaşıklaşmaktadır. PH'nın ve tedavisinin karmaşıklığının ve PH'yi anlamak ve hastalıklarının yükünün sağlığa bağlı yaşam kaliteleri üzerindeki etkisini kabul etmek dahil bireysel hasta bakış açısının öneminin daha iyi anlaşılması, hastanın bakış açısının hasta/doktor ilişkisi ile entegrasyonunu arttırmak için hastalar ve doktorları arasında

düşüncelerin ve hedeflerin iki yönlü alışverişini gerektirir. Bu hasta merkezli işbirlikçi bakım yaklaşımı anlatisal tıp, paylaşımcı karar verme ve palyatif bakım gibi kavramlarda ifade bularak hastanın hastalığının yönetimine katılması, yetkilendirilmesi ve sorumluluk üstlenmesi ile sonuçlanır [55].

TABLO 1 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) kullanılan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeklerinin özeti

Ölçek [ref.]	Alanlar	Maddeler, n	Geri çağırma dönemi
Genel			
SF-36 [9]	Fiziksel fonksiyon, rol kısıtlanması, fiziksel, vücutta ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, rol kısıtlanması duygusal, akıl sağlığı	36	Bugünden geçmişe 4 hafta
EQ-5D [10]	Sağlık durumu tanımı: hareketlilik, öz bakım, olağan aktiviteler, ağrı, rahatsızlık, anksiyete/depresyon; genel sağlık durumu (görsel analog ölçeği)	51	Bugün
NHP [11]	Hareketlilik, ağrı, sosyal izolasyon, duygusal rahatsızlıklar, enerji seviyesi, uyku	38	Şu an
HADS [12]	Anksiyete, depresyon	14	Şu an
PAH'a özel			
CAMPHOR [13]	Genel semptomlar (enerji, nefessizlik, ruh hali), fonksiyon, yaşam kalitesi	65	Bugün
MLHFQ [14]	Fiziksel, duygusal	21	4Hafta
LPH [15]	Fiziksel, duygusal	21	1 Hafta
CHFQ [16]	Dispne, bitkinlik, duygusal, fonksiyon, ustalık	20	2 Hafta
emPHasis-10 [17]	Boyutsuz	10	Şu an
PAH-SYMPACT [18]	Solunum semptomları, yorgunluk, kardiyovasküler semptomlar, diğer semptomlar, fiziksel aktiviteler, günlük aktiviteler, duygusal etki	41	Semptomlar için 24 saat Etkiler için 3 gün

SF-36: Tıbbi sonuçlar çalışması 36 maddeli kısa form; EQ-5D: EuroQol Grubu 5-Boyutlu Öz Bildirim Anketi; NHP: Nottingham Sağlık Profili; HADS: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği; CAMPHOR: Cambridge Pulmoner Hipertansiyon Sonuç İncelemesi; MLHFQ: Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşamak Anketi; LPH: Kalp Yetersizliği ile Yaşamak Anketi; CHFQ: Kronik Kalp Yetersizliği Anketi; emPHasis-10: İngiltere Pulmoner Hipertansiyon Derneği tarafından önerilen 10 soruluk anket. Bilgi [6]'ya dayanmaktadır ve genişletilmiştir.

TABLO 2 Pulmoner arteriyel hipertansiyon ilaçlarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL) üzerindeki etkisi

Çalışma [ref.]	Gönüllü, n	İlaç	HRQoL ölçümü	Ölçüme kadar geçen süre	Anlamli iyileşme gösteren alanlar#
ERAs					
ARIES-1 [26]	201	Ambrisentan 2.5-10 mg	SF-36 Fiziksel	Yok	Fiziksel: yok Mental: yok
EARLY [27]	185	Bosentan	SF-36	24 hafta	Fiziksel: yok, Mental: yok; sağlık geçiş indeksi
SERAPHIN [29]	742	Masitentan 3 ya da 10 mg	SF-36 versiyon 2	6 ay	Fiziksel: fonksiyon, rol, ağrı, sosyal fonksiyon, duygusal rol, akıl sağlığı
PDE5 inhibitörleri ve sGC stimülatörleri					
PPH'de Sildenafil [32]	22	Sildenafil 25, 50 ya da 100 mg	CHFQ	6 hafta	Dispne, bitkinlik
SUPER-1 [31]	278	Sildenafil (toplu 20, 40 ya da 80 mg dozları)	SF-36 EQ-5D	12 hafta	Fiziksel fonksiyon, genel sağlık, mental: canlılık
PHIRST [30]	405	Tadalafil 40 mg	SF-36 EQ-5D		Fiziksel: fonksiyon, rol, ağrı, genel sağlık; mental: canlılık, sosyal fonksiyon Görsel analog ölçeği; İngiltere yararlılık indeksi skoru; ABD yararlılık indeksi skoru
PATENT-1 [28]	443	Riociguat	EQ-5D LPH		NS Anlamli
Prostanoidler ve prostasisklin reseptör agonistleri					
PPH'de Epoprostenol [34]	81	poprostenol	CHFQ NPH		Dispne, duygusal bitkinlik, sosyal fonksiyon, ustalık
PAH'ta Treprostinil [39]	470	Treprostinil	MLHFQ		Duygusal tepki, uyku Fiziksel skor
Ağır PH için Iloprost [37]	203	İnhale iloprost	EQ-5D		Genel sağlık durumu (görsel analog ölçek)

				SF-12		NS
PAH için Beraprost [33]	116	Beraprost		MLHFQ	3, 6, 9 ve 12 ay	NS
CTD-PAH'ta Treprostinil [38]	90	Treprostinil		MLHFQ		NS
GRIPHON [41]	1156	Seleksipag		Bildirilmedi		
Kombinasyon tedavisi						
PACES [40]	267	Epoprostenole eklenen sildenafil		SF-36		Fiziksel fonksiyon, rol, genel sağlık; mental: canlılık, sosyal fonksiyon, akıl sağlığı
TRIUMPH [36]	235	Oral bosentan ya da sildenafil tedavisine eklenen treprostinil		MLHFQ		Global, fiziksel skorlar
AMBITION [35, 42]	500	Açık ambrisentan ve tadalafil Başlangıçta bildirilmemiştir CAMPHOR, SF-36				SF-36'da monoterapi ile karşılaştırıldığında sadece sağlık geçiş skoru; Her iki kol da her iki aracın tüm alanlarında iyileşme göstermiştir
ERA: endotelin reseptör agonisti; SF-36: Tıbbi Sonuçlar Çalışması 36-maddeli kısa form; PDE5: fosfodiesteraz tip 5; sGC: çözünebilir guanilat siklaz; PPH: Primer pulmoner hipertansiyon; CHFQ: Kronik Kalp Yetersizliği Anketi; EQ-5D: EuroQol Grup 5- Boyutlu Öz Bildirim Anketi; NS: anlamlı değil; LPH: Kalp Yetersizliği ile Yaşamak Anketi; NHP: Nottingham Sağlık Profili; MLHFQ: Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşamak Anketi; CTD: bağ dokusu hastalığı; SF-12: Tıbbi Sonuçlar Çalışması 12- maddeli kısa form; CAMPHOR: Cambridge Pulmoner Hipertansiyon Sonuç İncelemesi. #: Plasebo ile karşılaştırıldığında. [22]'den özetlenmiş ve güncellenmiş bilgi.						

Açıklayıcı tıp

PH gibi kronik hastalıklarda hasta merkezli tıbbın kilit önemdeki özelliklerinden biri hastanın bir dizi semptom ve bunlarla ilgili, hastaya özgü sosyolojik ve bilişsel çerçevede oluşabilecek ve hastanın korkularına başa çıkma mekanizmalarına ve hedeflerine katkıda bulunabilecek psikolojik yanıtlarla başvurmasıdır. Yalnızca altta yatan hastalığa odaklanan tedavi PH'nın yol açtığı etkinin sonucu olan ve hastanın kaygılarının başlıca kaynağına dönüşebilen tepkiler dizisini gidermekte sıklıkla başarısız olur. Sağlık çalışanların "başkalarının öykülerini ve durumlarını kabul etme, özümseme, yorumlama ve buna göre davranma" becerisi anlatsal yetkinlik olarak adlandırılır ve açıklayıcı tıbbın temelini oluşturur [56]. Açıklayıcı tıbbın amacı hastanın sunumunu tüm spektrumunu değerlendirmek açısından ve aynı zamanda da spektrumunu daha iyi anlamak adına diğer disiplinlerin öğelerini de (beşeri bilimler ve edebiyat gibi) katarak geniş bir bakış açısı edinmektir [57, 58]. Anlatı bilgilerinin katkısı tıbbın bilimsel boyutu için bir denge ya da bağlam sağlamaktır [59, 60]. Açıklayıcı tıp eşsiz bir bireye eşsiz koşullar altında eşsiz bir şekilde nasıl yardım edilebileceğine yönelikken bilimsel tıp hastaların

sunumlarının özelliklerinin onları istatistiksel olarak belli bir yönetim stratejisine belli bir şekilde yanıt veren bir demografik özelliğe nasıl benzer ya da farklı yaptığını sorgulamaktadır.

Uygulama anlamında hastalar sağlık çalışanlarıyla yalnızca semptomları değil fonksiyonel yük ve psiko-sosyal etki açısından kendi bireysel hastalık deneyimleri ve bunun yanı sıra tedavinin hedefleri hakkında da tartışabilmelidir. Sağlık çalışanları hastaları bakış açılarını ifade etmeleri, açık fikirli olmaları, hastalıklarının yönetimini anlamayı denemeleri ve görüşlerini hastalık yönetimine dâhil etmeleri için teşvik etmelidir. PH tedavisi için sağlık çalışanlarının hedefleri semptomatik ve fonksiyonel iyileşme sağlamak, hastalığının kötüleşmesini geciktirmek ve yaşam beklentisini uzatmak yönünde olduğundan bu tür bir etkileşim son derece önemlidir. Hastalar yaşam kalitesine, günlük gereksinimlerle başa çıkma becerisine ve karmaşık tedavilerin getirdiği yükü azaltmaya vurgu yapabilirler [61]. Bu karşılıklı olarak saygılı, iki yönlü etkileşim paylaşımcı karar verme süreci için ortak zemini oluşturacaktır.

Paylaşımcı karar verme

Paylaşımcı karar verme tanımı sağduyu terminolojisinde kısa ve açık bir şekilde belirtilmiştir: “klinisyen [ve dini danışman ve sosyal hizmet görevlisi gibi diğerleri] ve hasta arasında hastanın durumuna yönelik olarak ne yapacaklarını belirledikleri bir sohbet” [62]. Bu kavram “Bir sohbet dansının tekrarlayıcı ve interaktif adımları” olan bileşenleri bir araya getirir. Bu bileşenler kapsamında hastanın durumunun netleştirilmesi; durumun eylem gerektiren yönünün belirlenmesi; mevcut duruma yönelik olarak birden fazla yöntemin varlığının anlaşılması; hastayla ve hastaya bakan kişilerle mevcut yaklaşımların olumlu ve olumsuz yönlerinin tartışılması ve bu seçeneklerin hasta için değerlerinin kavranması ve nedeni vardır [62].

Hastanın bakış açısının geçerli ve anlamlı olabilmesi için durumun gerçeklerinin hasta tarafından doğru bir şekilde anlaşılması yoluyla bilgilendirilmiş bir bakış açısı olması gerekir. Bazı tıbbi disiplinlerde klinik bağlamı ve olasılığa dayanan nitelikte olanlar dahil alternatif tedavi stratejilerinin olası sonuçlarını hastanın kavramasını kolaylaştırmak üzere karar vermek için yardım araçları geliştirilmiştir. Karar yardımları hastanın bilgisini, tedavi riski tahminini ve hastanın tartışmadaki sorumluluğunu artırır. Bununla birlikte henüz sonuç açısından gösterilebilir bir yararı yoktur [62]. PH yönetimi için standardize karar yardım araçları geliştirilmemiştir.

Palyatif bakım

Geleneksel olarak palyatif bakım yaşamın sonunda bakımın odağını hastalığın tedavi edilmesini ya da ilerlemesinin yavaşlatılmasını amaçlayan tedavilerden uzaklaştırarak fiziksel semptomların (örneği ağrı) ve duygusal stresin yönetimine kaydıran bir değişiklik olmuştur.

Günümüzde palyatif bakım daha çok yaşam kalitesini arttıran ve kronik hastalığın herhangi bir evresinde çekilen ıstırabı azaltan disiplinler arası bir yaklaşım olarak anlaşılmaktadır [63]. Palyatif bakım “ıstırabı öngörerek, çekilmesini önleyerek ve tedavi ederek yaşam kalitesini optimize eden hasta ve aile merkezli bakım olarak tanımlanır. Palyatif bakım hastalığın seyri boyunca fiziksel, duygusal, sosyal ve ruhsal gereksinimlere yanıt vermeyi, hastanın kendine yeterliğini, bilgiye erişimini ve seçimini kolaylaştırmayı kapsar” [64].

774 PAH hastasını kapsayan bir ankette değerlendirilebilir 276 yanıt HRQoL’da, fiziksel ve duygusal iyilik halinde, sosyal aktivitede ve ağrı kontrolünde belirgin bozulmaya karşın palyatif bakım kaynakları hakkındaki farkındalığın ve bu kaynaklara erişimin düşük olduğunu ortaya koymuştur [49]. HRQoL’daki bozulma derecesi diğer çalışmalarda saptananla tutarlılık göstermektedir [20, 49, 65–69]. PH’yi hedefleyen tedaviler genellikle tüm fiziksel semptomları azaltmaz ya da mutlaka hastanın psiko-sosyal fonksiyonunu düzeltmeleri gerekmez; HRQoL’un optimize edilmesinde erken dönemde palyatif bakım tekniklerinin ve uzmanlığının tedaviye dahil edilmesinin bir rolü olabileceği öne sürülmüştür [70].

PH hastalarında palyatif bakımın kullanılmasının yaygınlaştırılması önündeki engeller palyatif bakımın amacı (örneğin semptom yönetimi ve psiko-sosyal iyilik) hakkında farkındalığın eksikliği, yerel sigorta kurumunun ödeme kapsamının yetersizliği, palyatif bakımın ölmekte olan hastanın bakımı ve “vazgeçmek” ya da yaklaşan ölüme boyun eğmek sanılarak yanlış anlaşılması ve palyatif bakım stratejisi içinde PH’yi hedefleyen ilaç tedavisinin devam edebileceğinin anlaşılmasındır [63]. PH tedavilerinin hemodinamik açıdan ve bazı semptomlar açısından yarar sağlanmasına karşın PH tedavilerinin HRQoL üzerinde olumsuz etkileri olabilecek yan etkileri vardır. Dolayısıyla diğer açılardan yararlı tedaviler sırasında HRQoL’e odaklanan stratejiler olasılıkla daha da önemli hale gelmektedir.

PAH popülasyonunun bakış açısı

Hastaların ve hastalara bakan kişilerin başkalarının birçok farklı şekilde olabilecek desteğine gereksinimleri vardır: başkalarının da benzer mücadelelerle yüz yüze olduğunun farkında olmak, deneyim ve bilgi paylaşmak, ortak güçlüklerle çözümler önermek, resmi eğitim etkinliklerine katılmak, bakımı ileri taşımak için ortak çaba göstermek ve farkındalığı arttırmak için ortak gereksinimler ve hedefler çevresinde kenetlenmek.

Hasta dernekleri

PH popülasyonunun bakış açısının ifade edilmesini kolaylaştırmak ve tüm dünyada PH hastası topluluklarının gereksinimleri için mücadeleye yardım etmek üzere örgütler oluşturulmuştur (tablo 3).

Destek grupları

Destek grupları daha az altyapı ve giderle deneyimlerin empati kurularak paylaşımı için olanak sağlayan resmi olmayan etkileşimler ve eğitim sunan daha küçük çaplı yerel hasta ağlarıdır. Destek grupları bağımsız olabilir ya da tıp kurumları ya da ilaç şirketleri tarafından desteklenebilirler ve ulusal hasta derneklerinden lojistik ya da mali destek alabilirler. Bu tür lokal ya da bölgesel destek grupları birçok ülkede, özellikle Kuzey Amerika'da (örneğin ABD'de 240'dan fazla belirlenmiş Pulmoner Hipertansiyon Derneği (PHA) ancak aynı zamanda çok sayıda Avrupa, Latin Amerika ve Afrika ülkesinde de bulunmaktadır.

TABLO 3 Pulmoner hipertansiyona (PH) odaklanmış temsilci hasta organizasyonları #

Organizasyon (internet sitesi)	Bölge; başlangıç	Üyeler	Misyon	Majör etkinlikler
Pulmoner Hipertansiyon Derneği (https://phassociation.org)	ABD, 1991	PAH ve KTEPH hastaları, bakıcılar, doktorlar ve ilgili sağlık çalışanları, araştırmacılar; üyelik:>16000	"PH'dan etkilenenlerin yaşamlarını uzatmak ve iyileştirmek"	Araştırma fonu desteği, savunuculuk, hasta desteği ve eğitimi, tıbbi eğitim ve toplumda farkındalık ve eğitim; PH bakım merkezi akreditasyonu
Pulmoner Hipertansiyon Derneği Kanada (www.phacanada.ca)	Kanada;1999 Pulmoner Hipertansiyon Derneği Kanada olarak 2008'de adı değiştirilerek PHA Kanada oldu	Tüm PH hastaları ve bakıcıları, doktorlar ve ilgili sağlık çalışanları; katılım: >1000 (not: resmi üyelik şeklinde değil)	"Farkındalık, savunuculuk, eğitim, araştırma ve hasta desteği yoluyla Kanada PH topluluğunu güçlendirmek"	Hasta/bakıcı desteği ve eğitimi; savunuculuk; tıbbi eğitim; toplumda farkındalık ve eğitim; araştırma fonu desteği
Pulmoner Hipertansiyon Derneği Japonya (www.pha-japan.ne.jp)	Japonya; 1999	PAH ve KTEPH hastası, bakıcılar; üyelik:> 200	"Toplumda PH hakkındaki farkındalığı ve anlayışı arttırmak"	Savunuculuk, hasta desteği ve eğitimi; toplumda farkındalık erken tanının ve yeni ilaçlara erişimin artırılması toplumda farkındalık
Pulmoner Hipertansiyon Derneği İngiltere (www.phauk.org)	İngiltere; 2000	PAH ve KTEPH hastası, bakıcılar, doktorlar ve ilgili sağlık çalışanları, araştırmacılar; üyelik: > 4000 hasta ve >200 sağlık çalışanları	Genel toplumda ve sağlık çalışanlarında PH olarak bilinen durum hakkında eğitimini ve farkındalığı ileri taşımak. Bunlarla sınırlı olmamakla birlikte mali yardım, geçici bakım, kaynaklar izin veriyorsa ve ya da verdiği zaman icra kurulunun takdirine bağlı olarak seyahat ve donanım bağışları sağlamak yoluyla PH'dan etkilenen kişilerin, ailelerinin ve bakıcılarının ihtiyacının giderilmesi.	Hasta ve aile desteği, yüksek kaliteli çevrim içi/basılı destek malzemesi, her formdaki PH hastalarının tamamı için destek ve savunuculuk, sağlık hizmetinin tüm alanlarında ve genel toplumda hastalık hakkındaki farkındalığın artırılması, PH tanısına kadar geçen sürenin kısaltılması PH hastalarının ve akrabalarının sağlıklarını ve esenliklerini ve yaşam kalitelerini iyileştirmek; Herkes için İngiltere'de kanıta dayanan PH tedavilerine erişimde eşitliği sağlamak; PH ile yaşamının getirdiği mali gücünü azaltmak

Pulmoner Hipertansiyon Derneği Avrupa (www.phaeurope.org)	Avrupa; 2003	23 ülkede 40 hasta derneğinin şemsiye örgütü	"Toplumda PH hakkındaki farkındalığı ve anlayışı arttırmak"	Uzman bakımına erişimi iyileştirmek, farkındalığı ve taramayı iyileştirmek, klinik araştırmayı ve yenilikçiliği teşvik etmek, hasta gruplarını güçlendirmek, psiko-sosyal desteğin erişilebilirliğini sağlamak
Latin Pulmoner Hipertansiyon Derneği (Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar) (www.sociedadlatinahp.org)	LatinAmerica;2005	16 ülkedeki 21 Latin Amerika hasta derneğinin şemsiye örgütü	"Tüm Latin Amerika'da PH hakkındaki farkındalığı arttırmak"	PAH hastaları için optimum bakım seviyesini, kaliteli tedavilerin erişilebilirliğini, yeni ilaç ve tedavilerle ilgili araştırmaları, farkındalığı ve kamu politikalarını arttırmak; bölgesel hasta örgütlerini destekleyen şemsiye örgüt; farkındalık kampanyaları şunlardır: "LabiosAzules" ("Mavi Dudaklar") (2011); "Sin Aliento" ("Nefessiz") (2012); "Quedate sin Aliento" ("Nefessiz Kalmak") (2014) ve "Un Aliento para Vencer" ("Kazanmak İçin Bir Nefes") (2016)
Pulmoner Hipertansiyon Derneği Avustralya (www.phaaustralia.com)	Çin; 2011	Tüm kategorilerde PH hastaları, bakıcılar, aile ve destekleyiciler, nakil öncesi ve sonrası hastalar; Sağlık çalışanları hastalığını hasta/aile tarafını anlamaya çalışan, katılımcı olmayan üyelerdir; üyelik >7000	"Umut, destek ve eğitim vermek, farkındalığı arttırmak ve PH topluluğunun savunuculuğunu yapmak"	18 yıldır gönüllüler tarafından yönetilmektedir (maaşlı personel değil); hasta, bakıcı ve aile eğitimi; internet sitesi ve bazı sosyal medya platformları yoluyla kamu farkındalığı ve eğitim; PH topluluğunun savunuculuğu, matem desteği; PH'ya bağlı krizde olanlara acil telefon desteği; güvenli Facebook destek grupları yoluyla acil internet desteği; Hastalar için en iyi sonucu sağlamak için Pulmoner Hipertansiyon Derneği Avustralya ve Yeni Zelanda yoluyla Avustralyalı uzmanlarla yakın çalışmak (www.phsanz.org)
iSEEKPH Umut Merkezi (www.iseek.org.cn)	Çin 2011	Hastalar, bakıcılar, doktorlar, tıp çalışanları, araştırmacılar: üyelik>5000	"Eşit haklar için hastaların savunuculuğunu yapmak ve yaşam kalitelerini iyileştirmek"	Savunuculuk; hasta eğitim, ve desteği; toplumda farkındalık; eğitim; araştırma

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; CTEPH: kronik tromboembolik PH; HCP: sağlık çalışanları. #:uluslararası PH derneklerinin kapsamlı bir listesi için [https:// phassociation.org/phinternational](https://phassociation.org/phinternational) adresine bakınız.

Eğitim/farkındalık

PH hakkında bilgi edinmek hastalar için temel başa çıkma mekanizmasıdır. Ek olarak hastalıkları hakkında başkalarının farkındalık ve bilgi eksikliğini algılamak üzücüdür. Alt uzmanlık kliniklerinde görevlendirilen personelin hastalara gösterdiği anlayış bu gereksinimleri yanıtlamaya yardımcı olur [50, 71], ancak hasta örgütlerinin misyonunun merkezinde bilginin topluma yayılması vardır. Semptomların başlangıcıyla kesin tanı arasında dikkate değer bir aralık olduğuna dair gözlemlerin de katkısıyla bu çabanın temel bileşeni PH düşündürülen

semptomlarla başvuran hastalarda PH tanısının yerindelik ve doğruluk oranının iyileştirmek için hem sağlık çalışanları hem de genel toplumda PH farkındalığının artırılmasıdır (örneğin ABD PHA'nın "Erken Tanı" kampanyası) [4, 5, 72].

Yıllık Dünya Pulmoner Hipertansiyon Günü ilk kez 5 Mayıs 2012'de İspanya'da Madrid'de küresel farkındalığı arttırmak amacıyla düzenlenmiş ve bu PHA Avrupa tarafından benimsenmiştir (<http://worldphday.org>). Dünya Pulmoner Hipertansiyon Günü giderek daha fazla ivme kazanmış ve 2018'deki farkındalık kampanyasına 86 küresel partner örgüt katılmıştır. Ulusal politikacıların ve yetkili sağlık makamlarının, üniversitelerin, sağlık çalışanlarının ve ünlülerin katılımıyla Dünya Pulmoner Hipertansiyon Günü medyanın ilgisini çekmiş ve tüm dünyada farkındalık yaratmıştır.

Hastaların ihtisaslaşmış merkezlerde değerlendirilmesinde sıklıkla sevk öncesi yönetimin en iyi uygulamalara ve rehberlere uygun olmayan yönleri belirlenmektedir [73]. PH topluluğundaki endişeli doktorlar ve hastalar periyodik uluslararası sempozyumlar (örneğin son bilgilerin özetleri, yönetim rehberleri ve algoritmalarla ilgili yayınlarla sonlanan Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (WSPH) [74] ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) PH rehberi [45]), internet yoluyla eğitim programları, kurum içi eğitimciler ve PH odaklı yayınlar dahil profesyonel eğitime tekrar tekrar vurgu yapmaktadır.

Sağlık hizmetine erişim/Güvence kapsamı

Sağlık hizmetine erişimde eşitsizlik temsil ettikleri hastalar adına hasta örgütlerinin hedef aldıkları bir sorundur. Hastaların, ailelerin ve birinci basamak sağlık çalışanlarının en büyük kaygılarından biri hastanın en etkin olarak nerede tedavi edilebileceğidir. Bu kaygı birçok ögeyi içerir: nitelikli uzmanlar ve yeterli kaynakları olan sağlık tesisleri nasıl belirlenebilir; coğrafik ve mali engeller nasıl aşılabılır; karmaşık tedavi stratejileri en iyi kim tarafından reçete edilir, yönetilir ve takip edilir ve tıbbi acil durumlarında en iyi yaklaşım nedir? Yanıtlar büyük oranda coğrafik konuma ve hastanın milliyetine bağlıdır.

ABD'de en iyi uygulamalar için uzman konsensüsüne uyan hasta yönetimini sağlayabilecek personele ve donanıma sahip tesisleri belirlemek için PHA'nın koruması altında, PH Bakım Merkezleri (PHCC; <https://phassociation.org/phcarecenters>) merkez akreditasyonu programı geliştirilmiştir.

Nadir hastalıklar için Avrupa Referans Ağı [The European Reference Networks (ERN'ler; https://ec.europa.eu/health/ern_en)] 2017'de başlatılarak, Avrupa Birliğinde (AB) nadir hastalıklar için "sanal" konsültasyon için sevk yapılabilecek uzmanlık merkezleri için akreditasyon sistemi uygulamaya sokulmuştur. AB girişiminin amacı bilginin, deneyimin, tıbbi

araştırmanın, eğitimin ve öğretimin ve kaynaklarının sınır ötesi paylaşımını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Hastalar büyük oranda dahil edilmiştir ve her bir ERN’de strateji, politika ve örgütsel süreçler hakkında önerilerde bulunan bir Hasta Danışma Grubu (ePAG) vardır. PHA Avrupa’nın ERN Lung’da üç temsilcisi vardır.

Latin Amerika ve Asya ülkeleri de bilgi eksikliği ve Dünya Sağlık Örgütü kriterleriyle iyi sağlık hizmeti hakkını koruyan yasal çerçevenin yetersizliği nedeniyle PH hastaları için erken tanı ve tedaviye erişim ile ilgili güçlüklerle karşı karşıyadır. Sevk merkezlerinin azlığı, sağlık sistemleri arasındaki tutarsızlıklar, hastaların geniş bir alana dağılmış olması, coğrafik engeller, ekonomik eşitsizlik ve tıbbi kayıtlara kısıtlı erişim PH farkındalığı oluşturmayı güçleştirmektedir.

Savunma ve destekleme

Hasta merkezli örgütlerin destekleyici ortamında hastanın gereksinimleri kabul görür ve hastalara ve bakıcılarına durumlarını proaktif olarak tanımlamak, çözümler önermek, bu çözümleri duyurmak için politik etkinliklere katılmak, kendi öz-bakımlarını üstlenmek ve birbirlerine önerilerde bulunmak yoluyla kendilerini savunmaları için olanak sağlanır [55]. Çeşitli kronik hastalıklarda hastaların hastalıklarını anlaması ve bakım sürecine katılması başa çıkma becerilerinde [71] ve sonuçlarda [75, 76] iyileşme sağlıyor gibi görünmektedir. Dünyanın pek çok yerinde hasta dernekleri ve bireysel olarak hastalar tedaviye, organ nakline daha kolay erişimin ve yaşam kalitesine daha fazla önem verilmesinin aktif savunucularıdır.

PHA Avrupa, Avrupa Parlamentosu üyelerini, AB’nin en üst seviyedeki memurlarını, ESC ve ERS üyelerini ve halk sağlığı ile ilgili etkili Avrupa sivil toplum örgütlerinin temsilcilerini iki Avrupa Parlamentosu toplantısı (2012’de ve 2016’da) dahil olmak üzere PH ile ilgili konulara dahil etmekte başarılı olmuştur. PHA Avrupa ayrıca daha geniş Avrupa örgütleri bağlamında da aktiftir ve ulusal çaptaki savunma etkinlikleri için destek verir ve stratejik önerilerde bulunur.

Tek bir ulusal ödeme kurumunun bulunmaması nedeniyle ABD PHA hem federal hem de devlet seviyesinde politika yapanları, devletin yetkili düzenleyici dairelerini (örneğin Medicare & Medicaid Hizmetleri Merkezleri ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve devletin sağlık ve sigorta daireleri) ve özel ödeme kurumlarını eş zamanlı olarak eğitime çabasındadır. ABD PHA politika oluşturucuları etkilemek için savunma ile görevli personelini, gönüllü PH hastalarını ve savunma amaçları benzer olan hasta örgütlerinden oluşan bir koalisyonunu birlikte kullanmaktadır.

Latin Pulmoner Hipertansiyon Derneği (Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar (SLHP) hastaların yaşam koşullarının iyileştirilmesini desteklemektedir. Bunun bir sonucu 2015’de Latin Parlamentosu Sağlık Komisyonu ve diğer yasama organları tarafından İnsan Hakkı Olarak Sağlığı koruyan ulusal kanunların yapılmasını teşvik eden Çerçeve Yasanın onaylanmasıdır. Bu

yasa Latin Amerika'da nadir hastalıkları olan hastalar için sağlık hizmetini düzenlemektedir. Bununla birlikte sağlık sistemlerindeki çeşitlilik, karmaşıklık, kırılmalar ve çürüme doğrudan bir etki elde etmeyi güçleştirmektedir.

Araştırmalarda/arşiv çalışmalarındaki rol

Hastaların PAH ile ilgili klinik çalışmalarda ve arşiv çalışmalarında neredeyse sadece çalışma gönüllüsü olarak yaşamsal bir rol oynarlar. Araştırma ile hastanın bakış açısının ilgisinin erken bir göstergesi araştırma ilaçlarının tedavi etkisinin anlamlı bir ölçümü olan hastanın bildirdiği sonuçlar (PRO) kavramıdır. 2009'da ABD FDA'nın açıklamasında "PRO hastanın sağlık durumu hakkında, hastanın yanıtı bir klinisyen ya da başka bir kişi tarafından yorumlanmaksızın, doğrudan hastadan gelen bir bildirimdir" denmiştir [77]. Sırasıyla 2008'de ve 2013'de düzenlenen 4. ve 5. WSPH'de, PRO'ların ikincil sonlanım noktalarından biri olarak klinik ilaç çalışmalarına dahil edilmesi savunulmuştur [78, 79]. Hastaların bakış açısını ve deneyimlerini anlamak için hasta girdilerine gereksinim vardır ve bu durumda klinik çalışmalarda ilgili sonlanım noktaları olarak PRO'lar geliştirilebilir [80]. ABD FDA bir dizi hastalıkta hasta bakış açısını değerlendirmek ve ilaç geliştirmenin erken fazlarına dahil etmek için Hasta Odaklı İlaç Geliştirme inisiyatifini başlatmıştır [81]. 2014 yılında PAH hastalarının ve temsilcilerinin dahil olduğu bir toplantı yapılmış ve bağımsızlığın kaydedilmesi, rutin günlük etkinliklerin yerine getirilememesi, diğerleriyle ve çocuklarla ilişkilerini tam olarak sürdürmemesi, utanma, tek başına kalmaktan korkma ve tedavinin yan etkilerinin HRQoL üzerindeki etkisi dahil PAH'ın bireysel olarak hastanın yaşamı üzerinde fiziksel semptom yükü ötesindeki etkisine vurgu yapılmıştır [82]. Bu inisiyatif hastanın bakışı açısının erken dönem klinik çalışma tasarımına dahil edilmesinde önemli bir adımı temsil etmektedir.

Gelecekte Yönelimler

Genel iyilik halini arttırmak amacıyla hastaların hem bireysel olarak hem de bir demografik grup olarak rollerinin güçlü ve PAH deneyimlerinin her yönüne katılabilecek bir konuma taşınması amacıyla gelecekte dikkatin odaklanması için bazı alanlar önermekteyiz (tablo 4). Bu önerilerin ortak paydası PH hastalarının bakımında HRQoL'ye verilen öneminin artırılmasıdır.

TABLO 4 pulmoner hipertansiyondan (PH) etkilenenlerin bakımında sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (HRQoL) iyileştirilmesi
Klinik yönetim
Optimal bakıma erişimi artırma
MDT yaklaşımının yaygınlaştırılması
PH merkezlerinin akreditasyonu
Uzmanlarla gelişmekte olan merkezlerin eşleştirilmesi

Hastalığın yönetimine hastanın katılımını güçlendirme Hastalar için multimedya bilgi/materyalleri SÇ ile hasta/bakıcı iletişimini arttıracak yöntemleri yaratmak ve desteklemek Ortak karar Anlatıya dayanan tıp Palyatif bakım teknikleri
Hizmet verenlerinin geliştirilmesi Anlatıya dayanan tıbbın kavramları, ortak karar verme ve HRQoL kavramalarının klinik eğitime entegre etmek
Klinik araştırma HRQoL veri tabanlarını desteklemek, yaygınlaştırmak ve uyumlandırmak Klinik çalışmalarda ayrı bir sonlanım noktası olarak HRQoL'ü önceliklendirmek Hastanın girdilerinin klinik çalışma tasarımına ve sonuç ölçümlerine alınmasını teşvik etmek
Hasta Dernekleri Tüm dünyada PH hasta örgütlerinin rolünü ve misyonunu desteklemek
MDT: multidisipliner ekip; SÇ: sağlık çalışanı

Klinik yönetim

Optimal tedaviye erişimi arttırmak

Optimal bakım hastaların ve bakıcılarının klinik ihtiyaçlarının yanı sıra fiziksel, psikolojik, sosyal ve bilgi gereksinimlerini yanıtlamak üzere çok boyutlu olmalıdır. Bu yaklaşım en son ESC/ERS klinik rehberlerinde önerilmiştir: “[uzman] sevk merkezlerinin profesyonellerden oluşan bir ekiple bakım hizmeti sunmaları önerilir” [45]. Yine de rehberler hastanın işbirliği içinde çalışan bir ekip tarafından, hastanın sağlık çalışanının verdiği bilgiyi anlamasına ve kendi görüşlerini, kaygılarını ve hedeflerini iletmesine izin verecek bir “tempoda” yürütülen ve hastanın duygusal destek gereksinimlerine yanıt veren hasta/HCP ikili etkileşimlerinin istenmesi konusunda büyük oranda sessizlerdir. Gelecekteki rehberler hastanın ve bakıcının duygusal dirençlerini arttırmak için HRQoL hedeflerinin paylaşımcı karar verme ve anlatsal yetkinlik kültürüne gereksinimi olduğuna işaret etmelidir. Bu odaklanmış psikolojik yönetim, sosyal çalışma, palyatif bakım, ruhsal danışmanlık ve fizik tedaviye erişimi kapsamalıdır (şekil 2).

Optimal bakım hasta için erişilebilir olmalıdır. Konsensüs rehberleri ile uyumlu klinik yönetim sunabilecek merkezleri değerlendirmek ve belirlemek için ERN ve PHCC gibi mekanizmalar önemli adımlardır. Bir sonraki güçlük PH popülasyona hizmet etmek için yeterli sayıda merkez belirlendiğinde bakımı bu tür merkezlerle sınırlamayı teşvik etmektir. Bunun yapılabilme

olasılığı genellikle devletin sağladığı tek ödeme kurumu/yetkili olduğu sistemlerde daha yüksektir.

Daha önce belirtilen güçlükler nedeniyle Latin Amerika'da ve gelişmekte olan ülkelerde gelecekte ilerleme sağlanması özellikle güçtür. Hem Latin Amerika'da hem de tüm dünyada hasta örgütlerinin birincil amacı bu engellerin üstesinden gelmek ve PH hastaları için erişilebilir sağlık hizmeti sağlanması için sosyal, politik ve yasal önlemler alınmasını savunmaktır. Her bir uzmanlık merkezi ile konsültasyon girdisi arayışında olan merkezleri birbiri ile eşleştirmek gereksinimi olan bölgelerde optimal bakım için bir araç olabilir. PH hastaları için ulaşılabilir bakımdaki bölgesel eşitsizlik nedeniyle küresel olarak hükümetlerin, sigorta kurumlarının, ilaç endüstrisinin ve hasta örgütlerinin ve mesleki örgütlerin tüm PH hastaları için erişilebilir ve maliyeti karşılanabilir tedaviyi desteklemelerini gerekmektedir. PH bakımının küreselleştirilmesi gereksinimi hakkında ilgi çekici bir anlatı için lütfen [https://phassociation.us13.list-manage.com/track/click?](https://phassociation.us13.list-manage.com/track/click?u=acd152c7c169b59aaec993284&id=4874e4af3a&e=99080b0e01)

u=acd152c7c169b59aaec993284&id=4874e4af3a&e=99080b0e01 adresinden Jenna Trust Vakfının videosunu izleyiniz.

Hastaların tedavilerine katılımlarını arttırma

PH hastalarının ve doktorların işbirliğiyle karar vermelerinin etkisi büyüktür ve uygun eylem planının oluşturulmasına dahil olan bileşenlerin ve önceliklerin tüm taraflarca anlaşılmasını gerektirir. Gerektiği şekilde karşılıklı olarak birbirini anlamak etkileşimin belli bir karmaşıklıkta, sürede ve sıklıkta olmasını gerektirir ki bu tıbbi uygulamada zaman kısıtlılığı içinde bir güçlük oluşturur. Süreç, karar yardım araçlarının kullanımı dahil olmak üzere paylaşımcı karar vermek için resmi prensipleri de katılarak kolaylaştırılabilir. Klinik uygulamada anlatısal tıbbın nitel kurallarının bir sentezi ve daha nicel HRQoL araçlarının uygulamaya sokulması da doktorun hastanın gereksinimlerini hakkındaki farkındalığını arttırabilir ve hastalığın başka türlü ölçülemeyecek yönlerini sistemik olarak yansıtır.

Hasta dernekleri sıklıkla hastalık, tedavi seçenekleri, PH ile yaşarken günden güne karşılaşılan sorunlar hakkında bilgi veren ve doktorun rolünü tamamlayan eğitim malzemeleri sunmaktadır. 2015 yılından beri ABD PHA ve PHA Avrupa'nın ortak bir internet projesi olan ve sürdürülmesi ve genişletilmesi gereken "PH Kitaplığında" 24 dilde 200'den fazla kaynak toplanmıştır (www.ourphlibrary.com). Hasta örgütlerinin ve destek gruplarının oynayabileceği bir ek rol de hastaların doktorla geçirdikleri sınırlı zamanda daha etkili olabilecek anlatısal tıp bilgi ve becerileri edinmelerini yardımcı olmaktır.

Palyatif tedavinin rolü ve zamanlaması

Ağrı yönetimi, dispne için semptomatik iyileŖme sağlanması, psikolojik sorunlara ve uyku bozukluklarına yönelik tedavi ve yaŖam sonu kaygılarında yardımcı olma yoluyla HRQoL'nin iyileŖtirilmesi için tüm araçların kullanımını arttırmak üzere palyatif bakım ilkelerinin PH yönetim stratejisine hastalığın erken bir evresinde dahil edilmesi teŖvik edilmelidir. Halen "yaŖam sonu" bakımı kavramının yükünü taŖıyan "palyatif bakım" terimini "bütünsel" ya da "yaŖam kalitesi" bakımıyla eŖitlemek bu disiplin hakkındaki algıları yeniden yönlendirmek için önemli bir strateji olacaktır.

ŖEKİL 2 Pulmoner hipertansiyon hastasına çok boyutlu yaklaŖımın temsili olarak bileŖenleri



Hizmet verenlerin geliştirilmesi

Hastaların bakış açılarının tıp eğitimine dâhil edilmesi

Tıp eğitiminde hastanın bakış açısının önemi bir dereceye kadar kabul edilerek paylaşımcı karar verme, anlatıya dayanan tıp ve HRQoL eğitim müfredatına alınmıştır. Anlatısal tıp olasılıkla etkililiği arttıracak ve sağlık sistemlerine ekonomik yararlar getirecektir. Daha yakın ve daha işbirlikçi doktor-hasta ilişkisi tedaviye uyumu ve tedavi memnuniyetini arttırabilir ve gereksiz testleri ve tıbbi- hukuki itilafları azaltabilir. Bu kavramların PH yönetimi, Tıp Fakültesinden sağlık çalışanlarının devam eden tıbbi eğitime kadar tıp eğitiminin tüm seviyeleri dahil tüm klinik disiplinlere daha fazla entegre edilmesi önemlidir.

Klinik araştırma

HRQoL veri tabanlarının desteklenmesi, genişletilmesi ve uyumlandırılması

Hasta bakış açısı anketleri sağlık çalışanlarının kendilerini hastaların çok sayıda ve karmaşık gereksinimlerine göre yönlendirecekleri önemli bir bilgi kaynağıdır. Zaman içinde tedavi ortamı değiştikçe bakış açıları değişebileceğinden güncellenmiş anket araçları ile periyodik olarak değerlendirme yapmak önemli olacaktır.

Hasta anketlerinden edinilen bilgi coğrafik bölgeye göre farklılık gösterebilir. Bu durum anketlerin dünyanın başka bölgelerinde kullanımının karşılaştırmalar açısından bilgi verici olacağını ve aynı zamanda Latin Amerika'da, Orta Doğu'da, Afrika'da ve Asya'da olanlar dâhil daha önce incelenmemiş popülasyonlardaki davranış şekilleri hakkında yeni anlayışlar sağlayabileceklerini düşündürmektedir.

Hasta algıları ile ilgili anketler geleneksel klinik veri tabanı arşivlerine entegre edilmelidir. Bu değişkenlerin tek ya da bağlantılı olgu bildirim formuna eklenmesi olasılıkla verilerin toplanmasını basitleştirecek (birleştirecektir). Son olarak tedavi stratejilerinin ve geleneksel sonuç ölçeklerinin (örneğin hastaneye yatış ve sağkalım) HRQoL ile ilişkili olup olmadıkları veri analizleri ile daha iyi belirlenebilir. Büyük olasılıkla bu analizler varsayım oluşturacaktır ve resmi olarak başka çalışmalar yapılmasına yok açacaktır.

Eğer arşiv çalışmaları ve/veya hasta anketleri ileriye dönük olarak, küresel analizlerin post-hoc istatistiksel ayarlamaya başvurmaksızın yapılabileceği şekilde veri değişkenlerini uyumlandırmak üzere tasarlanırsa yararlı olacaktır.

Hastaların bakış açılarının erken dönemde klinik çalışma tasarımına ve sonuç ölçümlerine dahil edilmesi

Klinik çalışma tasarımı sürecindeki hastalar dâhil anketlerden derlenen bilgi “genel iyilik” halinin önemini arttırarak tıbbi bakımının merkezi hedefi ve olasılıkla daha geleneksel sonlanım noktaları ile eşit durumdaki bir klinik çalışma sonucu yapmaktadır. Sağkalım ya da klinik bozulma gibi diğer sonlanım noktaları yerine yalnızca bir vekil olarak kullanılmak yerine HRQoL'nin kendisi bir sonlanım noktası olarak ya da çok parametrelili bir skorun bir parçası olarak dâhil edilebilir.

PAH hastası ve bakıcı topluluğunun klinik çalışma tasarımında hastaların bakış açılarını savunmak için ilgili danışma ya da yönlendirme kurullarına katılma fırsatının oluştuğundan haberdar edilmeleri gerekmektedir. Bu durum en iyi hastaların bir yönlendirme komitesinin üyeleri, hasta bağlantıları ya da çalışma tasarımları için odak grubu üyeleri olarak hizmet etmelerini savunarak ve bunu kolaylaştırarak “hasta odaklı ilaç gelişimini” attırmak amacındaki ABD FDA ve Avrupa İlaç Ajansı inisiyatiflerinin bir uzantısı olan hasta örgütleri tarafından takip edilebilir.

Hasta dernekleri

PAH hasta örgütlerinin/meslek örgütlerinin rolünün tanınması ve güçlendirilmesi

Belirtildiği üzere mevcut hasta örgütleri (örneğin ABD’de, Avrupa’da ve başka herhangi bir yerde) üyelerinin özel gerçeklerine ve gereksinimlerine göre uyarlanmış genel hedeflerindeki benzerlikle gevşek bir konfederasyon gibi çalışmaktadır (tablo 3). Bu tür hasta örgütleri PH hasta topluluğu için bir ses ve destek sağlamıştır. Dolayısıyla bu örgütlerin sürekli gelişimi desteklenmeli ve yeterli hizmet almayan bölgelerde benzer dernekler kurulmalıdır. PH hasta örgütlerinin küreselleşmesi önündeki engeller önemlidir ve şunları içermektedir: finansman, nadir hastalığı olan hastaların coğrafi dağılımı, iletişim engelleri, örgüt yönetimi sorunları ve tıbbi hizmetin verilmesinde önemli farklılıklar. Hedeflerin ve PH hastalarının gereksinimlerinin ortaklığı eğitim çabaları ve verimli stratejilerin paylaşılması amaçlarıyla daha güçlü bir ağ kurmanın desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu yönde ileri doğru önemli bir adım 2017’de ilk olarak ABD PHA, SLHP ve PHA Avrupa Dünya Pulmoner Hipertansiyon Gününü organize etmek için güçlerini bir araya getirme kararı aldıklarında atılmış ve yanıt olarak Kanada, Afrika, Asya ve Avustralya dâhil dünyanın diğer bölgelerindeki birçok başka dernek harekete geçmiştir. Sosyal medya gelecekte coğrafik engellerin yıkılmasında giderek artan bir rol oynayabilir ve birleştirici bir fonksiyonu olabilir. İşbirliği için başka yollar da araştırılmalıdır.

Çıkar çatışması: M.D. McGoon teslim edilen iş dışında United Therapeutics'ten danışma komitesi işi için kişisel ücretler ve Pfizer ve Acceleron'dan veri izleme komitesi işi için kişisel ücretler aldığını bildirmektedir. P. Ferrari'nin ifşa edeceği bir şey yoktur. I. Armstrong'un ifşa edeceği bir şey yoktur. M. Denis'in ifşa edeceği bir şey yoktur. L.S. Howard teslim edilen iş dışında Actelion ve MSD'den konuşmacı ücretleri, bilimsel danışma için ücret ve kongre/ seyahat desteği, Bayer'den konuşmacı ücretleri, bilimsel danışma için ücret, kongre/ seyahat desteği ve araştırma bağısı desteği ve GSK, Third Pole, Gossamer, Arena ve Endotronix'ten bilimsel danışma için ücret aldığını bildirmektedir. G. Lowe'nin ifşa edeceği bir şey yoktur. S. Mehta'nın ifşa edeceği bir şey yoktur. N. Murakami'nin ifşa edeceği bir şey yoktur. B.A. Wong'un ifşa edeceği bir şey yoktur.

Referanslar

- 1 PHA Europe. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. 2012. www.phaeurope.org/wp-content/uploads/International-PAH-patient-and-Carer-Survey-Report-FINAL1.pdf Date last accessed: June 7, 2018.
- 2 Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535–542.
- 3 PHA Online University. Impact of PAH on the lives of patients and caregivers. 2012. www.phaonlineuniv.org/DiagnosisTreatment/content.cfm?ItemNumber=3417 Date last accessed: June 7, 2018.
- 4 PHA Canada. The impact of pulmonary hypertension on Canadians. 2013. www.phacanada.ca/en/about-ph/boi-report Date last accessed: June 7, 2018.
- 5 PHA Japan. 3.5 years on average until the start of consultations with a specialist revealed in patient surveys on chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. 2013. www.pha-japan.ne.jp/_pdf/medicalspecialist_en.pdf Date last accessed: June 7, 2018.
- 6 Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621–629.
- 7 Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 608–616.
- 8 Chua R, Keogh AM, Byth K, et al. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2006; 36: 705–710.
- 9 Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483.
- 10 EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16: 199–208.
- 11 Hunt SM, McEwen J. The development of a subjective health indicator. *Sociol Health Illn* 1980; 2: 231–246.
- 12 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370.
- 13 McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15: 103–115.
- 14 Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail* 1987; 3:198–219.
- 15 Bonner N, Abetz L, Meunier J, et al. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 161.
- 16 Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, et al. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 101–107.
- 17 Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 43: 1106–1113.
- 18 McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016;17: 72.
- 19 Lowe B, Grafe K, Ufer C, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004; 66: 831–836.
- 20 Taichman DB, Shin J, Hud L, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2005; 6: 92.
- 21 Vanhoof JMM, Delcroix M, Vandeveld E, et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 800–808.
- 22 Rival G, Lacasse Y, Martin S, et al. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 686–708.
- 23 Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447.
- 24 Girgis RE, Frost AE, Hill NS, et al. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1467–1472.
- 25 Mychaskiw MA, Hwang L-J, Liu X, et al. The effect of sitaxsentan on exercise capacity, hemodynamic function, and health-related quality of life across who functional class in adults with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A5887.
- 26 Galiè 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.
- 27 Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer MM, 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.

- 28 Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
- 29 Mehta S, Sastry BKS, Souza R, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2017; 151: 106–118.
- 30 Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2479–2485.
- 31 Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 183–189.
- 32 Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153.
- 33 Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–2125.
- 34 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
- 35 Galiè 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.
- 36 McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–1922.
- 37 Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- 38 Oudiz R, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420–427.
- 39 Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.
- 40 Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
- 41 Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
- 42 Peacock A, Galiè N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil and quality of life: SF-36 & CAMPHOR analyses from the AMBITION trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A6905.
- 43 Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 130.
- 44 Batal O, Khatib OF, Bair N, et al. Sleep quality, depression, and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung* 2011; 189: 141–149.
- 45 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 46 Arena R, Cahalin LP, Borghi-Silva A, et al. The effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57: 480–488.
- 47 Fenstad ER, Shanafelt TD, Sloan JA, et al. Physician attitudes toward palliative care for patients with pulmonary arterial hypertension: results of a cross-sectional survey. *Pulm Circ* 2014; 4: 504–510.
- 48 Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 40.
- 49 Swetz KM, Shanafelt TD, Drozdowicz LB, et al. Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1102–1108.
- 50 Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, et al. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med* 2018; 6: 2050312117749159.
- 51 Von Visger TT, Kuntz KK, Phillips GS, et al. Quality of life and psychological symptoms in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung* 2018; 47: 115–121.
- 52 Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917–1928.
- 53 Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
- 54 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: 449–475.
- 55 Graarup J, Ferrari P, Howard LS. Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 399–407.
- 56 Charon R. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA* 2001; 286: 1897–1902.
- 57 Charon R, DasGupta S, Hermann N, et al. *The Principles and Practice of Narrative Medicine*. New York, Oxford University Press, 2017.
- 58 Mehl-Madrona L. *Narrative Medicine: The Use of History and Story in the Healing Process*. Rochester, Bear & Company, 2007.
- 59 Greenhalgh T, Hurwitz B. Narrative based medicine: why study narrative? *BMJ* 1999; 318: 48–50.
- 60 Marini MG. *Narrative Medicine: Bridging the Gap between Evidence-Based Care and Medical Humanities*. Cham, Springer, 2016.
- 61 Howard LS, Ferrari P, Mehta S. Physicians' and patients' expectations of therapies for pulmonary arterial hypertension: where do they meet? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 458–468.
- 62 Kunneman M, Montori VM, Castaneda-Guarderas A, et al. What is shared decision making? (and what it is not). *Acad Emerg Med* 2016; 23: 1320–1324.
- 63 Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative care in heart failure: rationale, evidence, and future priorities. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1919–1930.
- 64 Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare and Medicaid programs: hospice conditions of participation, Final Rule. *Fed Regist* 2008; 73: 32087–32220.
- 65 Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 623–630.
- 66 Peloquin J, Robichaud-Ekstrand S, Pepin J. Quality of life perception by women suffering from stage III or IV primary pulmonary hypertension and receiving prostacyclin treatment. *Can J Nurs Res* 1998; 30: 113–136.
- 67 Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD, et al. Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 597–603.
- 68 Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 1452–1459.

- 69 Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102: 1431–1438.
- 70 Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom prevalence, symptom severity, and health-related quality of life among young, middle, and older adults with pulmonary arterial hypertension. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; 33:214–221.
- 71 Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, et al. Information, social support and coping in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a nationwide population-based study. *Patient Educ Couns* 2017; 100: 936–942.
- 72 Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011; 140: 19–26.
- 73 Deano RC, Glassner-Kolmin C, Rubenfire M, et al. Referral of patients with pulmonary hypertension diagnoses to tertiary pulmonary hypertension centers: the multicenter RePHerral Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 887–893.
- 74 Simonneau G, Galiè N. Updates in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D1–D128.
- 75 Carman KL, Dardess P, Maurer M, et al. Patient and family engagement: a framework for understanding the elements and developing interventions and policies. *Health Aff* 2013; 32: 223–231.
- 76 Coulter A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ* 2007; 335:24–27.
- 77 US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf Date last accessed: June 7, 2018.
- 78 McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S97–S107.
- 79 Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggar R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D82–D91.
- 80 Perdetto EM, Burke L, Oehrlein EM, et al. Patient-focused drug development: a new direction for collaboration. *Med Care* 2015; 53: 9–17.
- 81 US Food and Drug Administration. CDER patient focused drug development. 2018. <https://collaboration.fda.gov/p36001255/?launcher=false&fcsContent=true&pbMode=normal> Date last accessed: October 29, 2018.
- 82 US Food and Drug Administration. The voice of the patient: pulmonary arterial hypertension. 2014. www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM429382.pdf Date last accessed: June 7, 2018.