

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel klinik sınıflandırılması

Updated clinical classification of pulmonary hypertension

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

††Çocuk Hastanesi, Boston, Massachusetts, ABD;

‡‡Illinois Üniversitesi, Chicago, Illinois, ABD;

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

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

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

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

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

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

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

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) geçmişte tanımlanmış nedenlerin ve risk faktörlerinin varlığına göre iki kategori olarak sınıflandırılmıştı: 1) primer PH veya 2) sekonder PH.^[1] 1998'de Evian'da^[2] PH üzerine yapılan 2. Dünya Sempozyumu'ndan beri benzer patolojik bulguları, benzer hemodinamik karakterleri ve tedavi yöntemini paylaşan PH tiplerini farklı kategorilere ayırmak amacıyla bir klinik sınıflandırma oluşturuldu. Pulmoner hipertansiyon'a neden olan 5 grup bozukluk tanımlandı: pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) (Grup1); sol kalp hastalığı sebebiyle olan PH (Grup 2); kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksi ilişkili PH (Grup 3); kronik tromboembolik PH (Grup 4); idiyopatik/multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PH (Grup 5). Başarılı dünya toplantıları sırasında hastalığın anlaşılmasındaki bir takım ilerlemeler iyice düşünülerek, bir seri değişiklik yapıldı. Buna rağmen klinik sınıflamanın genel yapısı ve felsefesi değişmedi. Günümüzde PH'un^[3] güncel klinik sınıflaması iyice kabul edilmiş olup, PH uzmanlarının günlük pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu, Kardiyoloji ve Pnömojoloji Topluluğunun Kılavuzlar Kurulu^[4,5] tarafından benimsenmiştir. Ayrıca, bu sınıflama Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Değerlendirme Dairesi tarafından PH için uygun yeni ilaçların etiketlenmesinde güncel olarak kullanılmaktadır. 2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde yapılan 5. Dünya Sempozyum'u sırasında ortak karar önceki klinik sınıflamanın genel yapısının devam ettirilmesiydi. Geçen yıllarda yayımlanan yeni bilgilere göre özellikle Grup 1'de bazı düzenlemeler ve güncellemeler önerildi. Ek olarak "Pediatrik PH" başlığıyla uygun olarak, yetişkinler ve çocuklar için daha kapsamlı bir sınıflamaya sahip olmak için pediatrik PH ile ilişkili bazı özel maddeler eklenmesine karar verildi (Tablo 1).

Grup 1: Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH)

1998'deki 2. Dünya Sempozyumundan bu yana Grup 1'in farklı alt sınıflarının terminolojisi önemli

Kısaltmalar:

DKH	Doğumsal kalp hastalığı
HAART	Aşırı aktif antiretroviral tedavi
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
IFN	İnterferon
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PAB	Pulmoner arter basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PoPH	Portopulmoner Hipertansiyon
YPPH	Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PVR	Pulmoner vasküler direnç
OHA	Orak hücreli anemi
Sch-PAH	Schistosomiasis ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu
TGF	Tümör büyüme faktörü
TKI	Tirozin kinaz inhibitörü

derecede gelişti ve Nice sınıflamasında ek düzenlemeler yapıldı.

Kalıtısal pulmoner hipertansiyon

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

İlaç ve toksinlerin tetiklediği pulmoner hipertansiyon

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

Kesin ilişkili, epidemik ya da geniş çok merkezli çalışmalarla ilaç ve PAH arasındaki ilişkinin kanıtlandığı durumları tanımlamaktadır. Büyük olasılıkla ilişkili, ilişkiyi kanıtlayan tek bir vaka çalışmasıyla ya da ilişkiyi kanıtlayan vaka serileriyle tanımlanmaktadır. Olası ilişkili, aynı mekanizma ile etkili ilaçların kesin ilişkili ya da büyük olasılıkla ilişkili grupta olduğu fakat henüz çalışma yapılmamış olarak tanımlanmaktadır. Son olarak, ilişkisiz; epidemiyolojik çalışmaların yapıldığı ve PAH ile birlikteliğinin kanıtlanamadığı ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.

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

1976'dan beri Avrupa'da Benfluorex (MEDIATOR, Laboratories Servier, Neuilly-Sur-Seine, France) bir hipolipidemik ve hipoglisemik olarak kabul

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Güncel Sınıflaması**1. Pulmoner arter hipertansiyonu**

- 1.1 İdiyopatik PAH
- 1.2 Kalıtsal PAH
 - 1.2.1 BMRP2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD 9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Bilinmeyen
- 1.3 İlaç ve toksinle tetiklenen
- 1.4 Aşağıdakilerle ilişkili:
 - 1.4.1 Bağı dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Şistosomiyosis

1' Pulmoner ven tıkaçıcı hastalığı ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

1''Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

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

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

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

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

- 5.1 Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
- 5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
- 5.4 Diğer: tümoral tıkanıklıklar, mediyastinel fibrosis, kronik renal yetmezlik, segmental PH

Tablo 2. İlaç ve toksinle tetiklenen PAH için güncellenmiş sınıflama

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

edilmektedir. Bu ilaç aslında bir fenfluramin derive-sidir ve Isomeride gibi ana metaboliti norfenfluramin-dir. Benfluorex, farmakolojik özellikleri sebebiyle 1998 (dünya çapında fenfluramine derivelerinin geri toplandığı tarih) yılından sonra 2009 yılına kadar ila-cın satışına devam edilen ve 1998-2009 yılları arasın-da sıklıkla Isomeride yerine kullanılan Fransa hariç Avrupa'da piyasadan geri toplandı. Benfluorex ilişkili ilk PAH vaka serisi 2009'da yayımlandı. Beş adet şid-detli PAH vakasına ek olarak 1 adet kapak hastalığı da rapor edildi.^[12] Son zamanlarda, Savale ve ark.^[13] 1999'dan 2011 yılına kadar Fransız ulusal kayıtların-da tanımlanan benfluorex ilişkili 85 PAH vakası rap-or etti. Bu vakalar içerisinde, ortalama alım süresi 30 ay ve maruziyete başlama ile tanı arasındaki ortalama gecikme 108 ay olan 70 hastada doğrulanmış prekapiller PH vardı. Bu serilerdeki hastaların dörtte birinde PH ile hafiften orta şiddete değişen kalp kapak hastalığı mevcuttu.^[14]

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KML) PH'un nadir bir nedenidir (Grup 5). Yüksek kalp debisi, splenektomi, pulmoner arterlerin doğrudan obstrüksiyonu, kronik tromboembolizm, portal hi-pertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği gibi çeşitli potansiyel mekanizmalar söz konusudur. KML'nin prognozu imatinib, dasatinib ve nilotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanılması ile değişmiştir. TKİ'leri genellikle iyi tolere edilse de, bu ajanlar belirgin sistemik yan etkiler ile ilişkilidir (ödem, kas-iskelet ağrısı, ishal, döküntü, pansitopeni, karaciğer

enzimlerinin yükselmesi). Aynı zamanda, imatinibin kardiyak toksisiteye neden olabileceği iyi tanımlanmıştır. Pulmoner komplikasyonlar ve özellikle plevalr efüzyon dasatinib ile daha sık rapor edilmektedir.^[15]

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

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

Şimdiye kadar interferon (İFN)- α veya $-\beta$ ^[17,18] kullanımı ile ilişkili birkaç PAH vakası İFN tedavisi öyküsü olan tüm PAH hastası bildirimleri analiz edilmiştir.^[19] 1998 ve 2012 arasında İFN öyküsü olan 53 PAH hastası tespit edilmiştir. Kırk sekiz hasta kronik hepatit C nedeni ile İFN tedavisi almıştır ve hastaların çoğunda insan immün yetmezlik virüsü (HİV) ve/veya portal hipertansiyon gibi PH ile ilişkili risk faktörleri bulunmaktadır. Diğer 5 vaka multiple skleroz nedeniyle İFN- β ile tedavi edilmiştir ve PAH için ilişkili risk faktörlerine sahip değillerdir. İFN tedavisinin başlatılması ve PAH arasındaki ortalama gecikme süresi yaklaşık 3 yıldır. Öncesinde bildirilmiş PAH olan 16 ek hasta hepatit C nedeni ile İFN- α ile tedavi almış ve pulmoner vasküler dirençte (PVR) tedavi başlangıcı sonrası birkaç ay içerisinde belirgin artış saptanmıştır; bunların yarısında İFN kesilmesi belirgin hemodinamik düzelme ile sonuçlanmıştır. Olası bir mekanizma ile ilgili olarak yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, İFN- α ve $-\beta$ 'nin pulmoner vasküler hücrelerde endotelin-1 salınımını tetiklediğini göstermiştir.^[20] Özet olarak, deneysel çalışmalar ile birlikte Fransız kayıtlarının retrospektif analizi İFN tedavisinin PAH

için bir tetikleyici olabileceğini desteklemektedir. Ancak, İFN'a maruz kalan hastaların büyük çoğunluğunda PAH için diğer başka risk faktörleri bulunmaktadır ve İFN maruziyeti ve PAH gelişimi arasında kesin bir ilişkinin saptanabilmesi için prospektif vaka kontrol çalışmaları gerekmektedir. Bugün, İFN- α ve $-\beta$ PH için olası risk faktörleri olarak düşünülmektedir. Yenidoğanın persistan PH'u (YPPH) her 1000 canlı doğan bebek için 2'ye kadar görülen hayatı tehdit edici bir durumdur. Geçtiğimiz 15 yılda, pek çok çalışma gebelik sırasında seretonin geri alım inhibitörlerinin (SSRİ) kullanımı ile YPPH riski arasındaki ilişkiyi özel olarak değerlendirmiş ve YPPH riski için tamamen ilişkisiz bulunmasından 6 kat artmış riske kadar değişen uyumsuz sonuçlar bildirilmiştir.^[21-26] Gebelik sırasında SSRİ kullanan yaklaşık 30.000 kadının dahil edildiği güncel bir çalışma, geç gebelikte her kullanımın YPPH riskinde 2 kat artış ile ilişkili bulunmuştur.^[27] Erişkinde SSRİ kullanımının PAH ile ilişkili olup olmadığı halen net değildir.

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

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH

Pulmoner arter hipertansiyonu prevalansı yalnızca sklerodermada iyi tanımlanmıştır ve görülme sıklığı %7 ile %12 arasında değişmektedir.^[29,30] Skleroderma ilişkili PAH hastalarında prognoz zayıf ve diğer PAH alt gruplarından daha kötüdür. İdiyopatik PAH hastalarında 1 yıllık mortalite hızı yaklaşık %15^[31] iken skleroderma ilişkili PAH'da %30'dur.^[32] Güncel veriler sklerodermada erken teşhis ve erken müdahalenin uzun dönem sonlanımı iyileştirebileceğini

desteklemektedir.^[33] İlginç olarak, ortalama pulmoner arter basıncı (OrtPAB) 21 ile 24 mmHg arasında olan skleroderma hastalarının 3 yıl içerisinde PH geliştirme risklerinin yüksek olduğu yakın zamanda gösterilmiştir, bu hastalar yakın takip edilmelidirler.^[34]

HIV enfeksiyonu ilişkili PAH

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

Portal hipertansiyon ilişkili PAH

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

Erişkinde konjenital kalp hastalığı ilişkili PAH

Artan sayıda doğumsal kalp hastalığı (DKH) olan çocuk erişkinliğe kadar sağkalmaktadır. Bu geçtiğimiz yıllarda DKH yönetimindeki başarıyı yansıtmaktadır ve DKH olan erişkinlerin hem sayısı hem de karmaşıklığı artmaya devam etmektedir. DKH olan erişkinlerin %10'unda PAH da bulunabileceği tahmin edilmekte-

dir.^[44] DKH'da PAH varlığı hayat kalitesi ve sonlanımı olumsuz etkiler.^[45,46] Hacim ve basınç aşırı yüklenmesi (ör: büyük ventriküler veya atriyal şantlar) olan hastaların iyi tanımlanmış klinik fenotipi erken PAH geliştirme riski yalnızca hacim yüklenmesi (ör: atriyal şantlar) olan hastalara göre daha fazladır. Bununla birlikte, bazı istisnalar vardır ve bazı hastalarda bulunan ılımlı bir genotipin daha yüksek PAH geliştirme riski olduğunu tahmin etmekteyiz. DKH olan erişkinler arasında PAH prevalansına bakıldığında, DKH olan her hasta üçüncü basamak merkezlerde PAH olup olmadığı açısından uygun değerlendirme yapılmasını hak etmektedir. PAH/DKH spektrumunun en uç noktası olan, kronik siyanoz ile komplike Eisenmenger sendromu olan hastaların sayısının ilerleyen yıllarda azalması beklenirken, kompleks ve/veya onarılmış DKH ile erişkinliğe sağkalan ve eşlik eden PAH olan hastaların sayısı artacaktır.^[47] Günümüzdeki DKH ile ilişkili PAH klinik alt sınıflaması 2008'den itibaren makul görülmüştür. Klinik ve sade olması sebebiyle yaygın olarak uygulanabilir. Önemli olarak, DKH ilişkili PAH ömür boyu devam eden bir hastalık olduğundan artık Nice pediatrik sınıflaması ile uyumludur (Tablo 3).

Tedavi yönetiminde ikileme neden olabilen net soldan sağa şanti olan hastalarda şant kapatılması için kriterler önerdik (Tablo 4). Grup 1'e (PAH) dahil olmayan DKH ilişkili diğer PH tipleri genel klinik sınıflamanın farklı sınıflarında yer almaktadır (ör: Grup 2'de doğumsal veya kazanılmış sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkaçıcı lezyonları ve doğusal kardiyomyopati). Segmental PH (akciğerlerin birinde ya da her ikisinde bir veya daha fazla lobda PH) Grup 5'e dahil edildi. Ek olarak, büyük arterlerin transpozisyonu ve atriyal yeniden yönlendirme cerrahisini takiben veya neonatal arteriyel switch operasyonunu takiben gelişen PAH gibi DKH ile ilişkili PH olan bazı hastaların sınıflandırılması güçtür. Bu, her bir hastada altta yatan kardiyak anatomi/fizyolojinin tanımlanması ve PAH/PVR şiddetinin ortaya çıkarılması gerekliliğinin altını çizer. Burada artmış PVR olabilen fakat PH için standart kriterleri karşılamayan Fontan dolaşımı ("tek ventrikül" tipi kalplerin palyasyonu için atriyo- veya kavapulmoner bağlantılar) olan hastalar için özel bir referans yapmaktayız. Kompleks anatomi/fizyolojisi olan bu grup hastada çok sınırlı cerrahi alternatifler bulunmaktadır. Fontan hastalarında özgün PAH tedavilerine olası klinik yanıt için terapötik öneriler yapılmasından önce ileri araştırmalar gerektiren bazı yeni kanıtlar bulunmaktadır.^[48,49]

Şistosomiyasis ile ilişkili PAH

Şistosomiyasis ile ilişkili PAH (Sch-PAH) 2008’de Grup 1’e dahil edilmişti. Öncesinde Grup 4 (kronik tromboembolik hastalık) içerisindeydi. Bugün, Sch-PAH dünya genelinde olasılıkla en sık PAH nedenidir. Şistosomiazis, %10’unda hepatosplenik şistosomiyasis gelişen 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir.^[50] PAH bu popülasyonda neredeyse özel olarak görülür ve hepatosplenik şistosomiyasisli hastaların %5’i PAH geliştirir.^[51] Sch-PAH’nın hemodinamik profili PoPH ile benzerdir.^[52] Mortalite hızı 3 yılda %15’lere kadar çıkabilir.^[52] Güncel kontrolsüz veri PAH tedavilerinin Sch-PAH hastalarında yararlı olabileceğine işaret etmektedir.^[53]

Tablo 3. Doğumsal kalp hastalığı ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu için güncellenmiş klinik sınıflama

1. Eisenmenger sendromu

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

2. Soldan sağa şant

- Düzeltilebilir
- Düzeltilemez

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

3. Ko-insidental doğumsal kalp hastalığı ile birlikte pulmoner arter hipertansiyonu (PAH)

Kendisinin PVD yükselmesine neden olmadığı küçük kardiyak defektlerin varlığında PVD’de belirgin yükselme: klinik tablo idiyopatik PAH’a çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.

4. Postoperatif PAH

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

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

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

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

Kronik hemolitik anemi

Orak hücreli anemi (OHA), talasemi, sferositozis ve stomatositozis gibi kronik hemolitik anemiler artmış PH riski ile ilişkilidir. PH nedeni açık değildir ve sıklıkla kronik tromboembolileri, splenektomiye, yüksek kalp debisini, sol kalp hastalığını ve hipervizkoziteyi içerecek şekilde multifaktöriyeldir; kronik hemolize bağlı serbest plazma hemoglobini tarafından nitrik oksit inaktivasyonunun rolü tartışmalıdır.^[54,55] Kronik hemolitik anemide PH’nun prevalansı ve özellikleri OHA’da geniş olarak araştırılmıştır. Orak hücreli anemide PH sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış PH %6,2 ile %10 oranında görülür.^[56,57] Prekapiller PH prevalansı daha düşüktür ancak nadir değildir (%2,9^[56] ye %3,7^[57]). OHA ile ilişkili prekapiller PH sınıflaması olası nedenlerdeki belirsizlikleri açığa çıkararak başarılı dünya toplantıları sayesinde gelişmiştir. Evian sınıflamasında^[2], Grup 4’de (kronik tromboembolizm) yer almıştır. Venice ve Dana Point sınıflamalarında^[3], Grup 1’e (PH) kaydırılmıştır. Grup 1’e dahil prekapiller PH bazı özellikleri paylaşır: 1) pulmoner arterlerin duvarındaki majör proliferasyonun pleksiform lezyonlar dahil histolojik bulguları, 2) ciddi hemodinamik bozulma, PVD >3 Woods ünitesi (240 dyn.s.cm⁵); ve 3) PAH’a özgün tedavilere iyi belgelenmiş cevap. OHA’da pulmoner vasküler lezyonların özelliklerini kavramayı sağlayan otopsi çalışmaları sınırlıdır. En iyi belgelenmiş çalışma^[58] 20 vaka bildirmiştir ve lezyonların fotomikrograflarını elde etmiştir; bunlar arasında 12 hastada pleksiform lezyon olduğu düşünülmüştür. Aslında, bu 12 vakanın 8’inde majör karıştırıcı faktör olarak hepatik sirozun

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

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

SağAB: Sağ atriyal basınç; OrtPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; CO: Kalp debisi – CI: Kardiyak indeks; PVR: Pulmoner vasküler direnç.

histolojik kanıtları mevcuttur. Dahası, pulmoner vasküler değişikliklerin pleksiform lezyonları düşündüren resmi tipik değildir ve rekanalize trombüsler ile karışabilir (P. Dorfmüller, personal communication, February 2013). Diğer bir 21 vakalık otopsi çalışmasında^[59] bu popülasyonun yalnızca üçte birinde orta veya ciddi pulmoner vaskülopati tespit edilirken %66 mikrotrombotik ve/veya tromboembolik lezyonlar bildirilmiştir. Klinik olarak PH şüphesi olan 306 OHA vakasının dahil edildiği daha büyük bir otopsi çalışmasında vakaların %24'ünde tromboembolik lezyonlar saptanmış, ancak hiçbir vakada pulmoner vaskülopati lezyonları saptanmamıştır.^[60] Brezilya'daki tek bir üçüncü basamak merkezinin otopsi vakalarının güncel bir derlemesinde OHA olan hastalarda pulmoner vasküler hasar biraz daha yaygındır, ancak pleksiform lezyonların olduğu tek bir vaka dahi bulunmamıştır.^[61] Üç yeni hemodinamik çalışma OHA ve PH olan hastalar için bazal hemodinamik veriyi sağlamaktadır.^[56-62] Bulgular, 8 ve 9 Lt/dk arasında yüksek kardiyak debi ve ortalama PAP'da orta düzeyde

yükselme (30-60 mmHg arası) olmak üzere 3 kohortta da benzerdir (Tablo 5). Prekapiller PAH olan OHA hastaları PVR'de diğer PAH alt gruplarında görülen PVR'den 3-4 kat daha az olan mütevazı bir yükseklik gösterirler (Tablo 6). Fransız OHA kohortundaki doğrulanmış prekapiller PH olan (OrtPAB ≥25 mmHg ve PKUB ≤15 mmHg) 11 hasta arasında, hiçbir hasta PAH için PVR >250 dyn.s.cm 5 olarak tanımlanmış hemodinamik kriteri karşılamamıştır.^[56] PAH tedavisi için uygulanan özgün tedaviler prostasiklin derivatelelerini, endotelin reseptör antagonistlerini ve fosfodiesterez-5 inhibitörlerini içerir. Ancak, günümüzde bu ajanlardan hiç birisi OHA ile ilişkili PH tedavisinde bu özel popülasyon için veri bulunmamasından ötürü kullanılmamaktadır. Yakın zamanda, bosentan randomize çift kör, plasebo kontrollü OHA ve PH hastalarının çalışmasında değerlendirilmiştir.^[63] Genel olarak, küçük örneklem büyüklüğüne rağmen bosentan iyi tolere edilebilir görünmektedir. Sildenafil etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için tasarlanmış diğer bir randomize, çift kör çalışma ara analizde sil-

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

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

OHA: Orak hücreli anemi; BDH: Bağı dokusu hastalığı; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; SağAB: Sağ atriyal basınç; OrtPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; CO: Kalp debisi; CI: Kardiyak indeks; PVR: Pulmoner vasküler direnç.

denafil kullanan hastalarda plasebo kullananlara göre daha fazla akut OHA ağrılı krizi (%14'e karşı %35) görüldüğünün saptanması üzerine durdurulmuştur.^[64] Ek olarak, çalışma sonlandırıldığı sırada tedavi ilişkili iyileşme saptanmamıştır.^[64] Özet olarak, OHA ile ilişkili prekapiller PH; patolojik bulgular, hemodinamik özellikleri ve PAH'a özgü tedavilere cevabı açısından diğer PAH formlarında belirgin olarak farklı görünmektedir. Bu nedenle, OHA ilişkili PH Grup 1'den (PAH) Grup 5'e (bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalar) grubuna kaydırılmıştır.

Diğer PH grupları

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

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

KAYNAKLAR

1. Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7-45.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43 Supl:5S-12S.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. JAmColl Cardiol 2009;54:S43-54.
4. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:2243-78.
5. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:1219-63.

6. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *JAmCollCardiol* 2009;54 Suppl:S32–42.
7. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865–71.
8. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446–8.
9. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;32:1385–9.
10. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
11. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
12. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 2009;33:684–8.
13. Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164–72.
14. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, et al. benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10128.
15. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2009;33:861–4.
16. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
17. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferon β -induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology* 2011;120:187–9.
18. Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2010;55:1785–90.
19. Savale L, Gunther S, Chaumais M-C, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Available at: https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=63109. Accessed November 2013.
20. George PM, Badiger R, Alazawin, et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther* 2012;135:44–53.
21. Chambers CDE, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010–5.
22. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Martere LJ, et al. Serotoninreuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579–87.
23. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;14:801–6.
24. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:246–52.
25. Wichman CI, Moore KM, Lang TR, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:23–7.
26. Wijson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19–24.
27. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2011;344:d8012.
28. Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, et al. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:229–31.
29. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–800.
30. Mukerjee D, St. George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–93.
31. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
32. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15.
33. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–30.
34. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074–84.
35. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–13.
36. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722–7.
37. Sitbon O, Yaïci A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011;32 Suppl 1:675–6.
38. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of

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