

## Pulmoner hipertansiyon tanı ve tanımlar

### Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Geliş tarihi: 11.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

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

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

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

### Tanımlar, sınırlılıklar, belirsizlikler ve çelişkiler

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

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

Birçok çalışmanın sonucu, özellikle akciğer hastalıklarında ve bağ dokusu hastalıklarında (BDH) hafif yükselmiş PA basınçlarının öngördürücü değerinin olabileceğini düşündürmektedir.

<sup>[6,7]</sup> Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasındaki hastalar için “borderline PH” teriminin kullanılması Dana Point ve Nice’da tartışılmıştır.<sup>[8]</sup> Bu terimin PH/PAH göstergesi olarak ort PAB değeri 21 ile 24 mmHg arasındaki hastaları sınıflandırmak için kullanılmasından kaçınılmalıdır, ancak aynı zamanda bu değerlerin “sağlıklı” olarak sınıflanmaması da gerekmektedir. Bazı durumlarda, özellikle düşük ve transpulmoner gradiyent ve yüksek ise “borderline PH” erken pulmoner vasküler hastalığa işaret edebilir. Ancak, “borderline PH” teriminin sol kalp hastalığı ve yüksek değerleri olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların doğal seyri detaylı olarak değerlendirilmemiştir. Bir istisna olarak, “borderline” basınç değerlerinin skleroderma grubundaki hastalarda gelecekte aşikar PAH gelişimi için yüksek riskle ilişkili olduğu göz önüne getirilmelidir.<sup>[9]</sup> Ancak, bu bulguların terapötik sonuçları bilinmemektedir.

### Öneriler

- Pulmoner hipertansiyonun genel tanımı değişmeden kalmalıdır. PH istirahatatta sağ kalp kateterizasyonu (SağKK) ile ölçülen ortPAB  $\geq 25$  mmHg olması ile tanımlanır.
- Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg olan hastalarda “borderline PH” teriminin kullanılması için yetersiz veri mevcuttur, özellikle de terapötik etkileri halen bilinmemektedir.
- Ortalama PAB değerleri 21 ile 24 mmHg olan hastalar özellikle PAH gelişimi için yüksek risk altındalarsa (ör: BDH olan hastalar, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarının aile üyeleri veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (KPAH)) dikkatli takip edilmelidirler.

Egzersiz tetiklediği PH PH tanımının bir parçası olarak yeniden dahil edilmeli midir? Dördüncü DPHS

#### Kısaltmalar:

<i>DLCO</i>	<i>Akciğerin Karbon monoksit difüzyon kapasitesi</i>
<i>IPAH</i>	<i>İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>KD</i>	<i>Kalp debisi</i>
<i>PAH</i>	<i>Pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>PAUB</i>	<i>Pulmoner arter uç basıncı</i>
<i>PVD</i>	<i>Pulmoner vasküler direnç</i>
<i>RHÇ</i>	<i>sağ KK. Sağ Kalp Kateterizasyonu</i>
<i>SolVDSB</i>	<i>Sol ventrikül diyastol sonu basıncı</i>
<i>WÜ</i>	<i>Wood ünitesi</i>

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

#### Egzersiz tetiklediği PH için öneriler

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

#### Pulmoner vasküler direnç PH/PAH tanımına dahil edilmeli midir?

#### PVR birimlerinin uyumlaştırılması

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

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

maktadır.<sup>[3]</sup>

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

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

#### Pulmoner vasküler direnç için öneriler

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

#### Prekapiller ve postkapiller PH'nın ayrımında 15 mmHg PAUB değeri uygun mudur ve PAUB nasıl ölçülmelidir? PAUB/PATB/PKUB Adlandırmanın uyumlaştırılması.

Pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) tıp litera-

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

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

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

Normal PAB değerleri kardiyak kateterizasyon uygulanmasının başlangıcından bu yana araştırılmaktadır ve sağlıklı gönüllülerde 5 ile 12 mmHg aralığında bulunmuştur. Ancak, bu veriler genç hastalardan elde edilmiştir ve yaşlanma ile PAKB'de fizyolojik bir artışın olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Tıp literatürünün kapsamlı bir analizinde, Kovacs ve ark.<sup>[12]</sup> yaşları  $<24$  ile  $\geq 70$  yaş aralığında değişen hastalarda istirahat PAKB'nin yaştan bağımsız olarak  $9 \pm 2$  mmHg aralığında olduğunu göstermiştir. En yaşlı hasta popülasyonundan elde edilen veri yalnızca 17 hastadan saptanmıştır. Prasad ve ark.<sup>[14]</sup> KEF-KY olan

ve olmayan yaşlı hastalarda hemodinamik verileri ve SolV fonksiyonlarını karşılaştırmış, normal PAUB'nin yaş ile hafifçe yükseldiğini fakat 15 mmHg'nin altında kaldığını küçük fakat titiz bir çalışma ile göstermiştir. En önemlisi, PAB seviyelerinin  $\leq 15$  mmHg olması KEF-KY varlığını dışlamamaktadır. Bu ve diğer bilgilerin ışığında, prekapiller PH için en düşük PAB eşik değerinin 12 mmHg olması önerilmektedir. PAB eşik değerini 12 mmHg'ya indirmenin nedenleri; PAB 15 mmHg olduğunda KEF-KY olan hastaların yanlış olarak PAH şeklinde sınıflanması riskinin yüksek olması ve 15 mmHg değerinin kullanımının medikal tedavi ve çalışmalara dahil edilme gibi sonuçlar doğuracak olan KEF-KY hastalarının PAH olarak etiketlenmesine olasılıkla katkıda bulunacak olmasıdır.

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

Tüm hastaların doğru şekilde sınıflandırılması için tek bir PAB değeri bulunmamaktadır. PAB sabit bir sayı değildir ancak sıvı dengesi, intratorasik basınç ve diğerleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenen biyolojik bir değişkendir. Sol kalp hastalığı olan pek çok hastada titiz bir ardyük azaltımı ve diüretik tedavi ile en azından geçici olarak en düşük PAB'nin 15 mmHg altında bulunması mümkündür.<sup>[15]</sup> Hastaların tıbbi yüklerinin ve risk faktörlerinin ekokardiyografi ile birlikte kapsamlı değerlendirilmesi tek başına PAB'den (veya SolVDSB) daha güvenilir tanı sağlayacaktır. Klinik risk faktörleri (sistemik hipertansiyon, ileri yaş, obezite, diyabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi, koroner arter hastalığı), atriyal fibrilasyon ve sol atriyal genişleme ya da SolV hipertrofisi gibi ekokardiyografik bulguların varlığı KEF-KY olasılığının yüksek olduğunu düşündürür.<sup>[16]</sup>

Yakın zamanlı bir çalışma PH ve PAUB  $\leq 15$  mmHg olan hastaların %50'sinde SolVDSB değerlerinin eş zamanlı sağ ve sol kalp kateterizasyonu sıra-

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

#### İstirahatte PAKB için öneriler.

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

PAH hastalarını SolV fonksiyon bozukluğuna bağlı PH hastalarından ayırmak için sıvı veya egzersiz testi kullanılmalı mıdır? **Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu ortaya çıkarmak için sıvı yükleme testi kullanılmalı mıdır?** Sıvı yüklemenin sol taraflı diyastol sonu basınçlar üzerine etkisi bir süredir ilgi çeken bir konu olmuştur. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda 6 ile 8 dakika arasında 1 litre sıvı

verilmesinin PAUB'de en çok 3 mmHg yükselmeye neden olduğu ancak asla PAUB'nin >11 mmHg'yi geçmediği gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Zıt olarak, diyastolik fonksiyon bozukluğu için yüksek riskli bir popülasyonda 5 dakika içerisinde 500 ml salin verilmesi hastalardan PAUB >15 mmHg olanları ortaya çıkarmaya yetmiştir.<sup>[19]</sup> Bu nedenle, sıvı yükleme testi KEF-KY olan fakat bazalde normal PAUB olan hastaları tespit edebilir ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olup uygunsuz PAH tanısı almış hastaların sayısını azaltmaya yardımcı olabilir. Beş-on dakika süre içerisinde 500 mL sıvı uygulaması güvenli ve PAH'ı sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğundan ayırmada kullanışlı görünmektedir.<sup>[20]</sup> Daha büyük volümler, zıt olarak, sağlıklı gönüllülerde dahi PAB'de yükselmeye neden olabilir.<sup>[21]</sup> Sıvı yükleme testinin tanısal performansı (duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değerler) henüz yeterli şekilde değerlendirilmemiştir ve aynı durum KEF-KY hastalarında olduğu kadar ciddi PH hastalarında sıvı yükleme testinin güvenilirliği için de geçerlidir. Ek olarak, sıvı yükleme testi SaKK'ye bir kat daha karmaşadır.

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

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

**Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu açığa çıkarmak için hemodinamik ölçümler egzersiz sırasında yapılmalı mıdır?** Egzersiz sırasında, havayolu ve plevral basınçlarda değişimler, kardiyak basınçların kaydı ve yorumlanması sırasında teknik güçlükler neden olur. Birkaç çalışma egzersiz sırasında PAUB değişimlerini sistematik olarak incelemiştir. Atlet olmayan sağlıklıların dahil edildiği bir çalışmada, egzersizle ortalama uç basıncı 5 mmHg

kadar yükselmiş fakat 15 mmHg'yi geçmemiştir.<sup>[22]</sup> İyi idmanlı atletlerde yatar pozisyonundaki egzersiz, PAUB'de pek çok bireyde 20 ile 25 mmHg'ya ulaşan belirgin yükselmeye neden olmuştur.<sup>[23]</sup> Egzersizin tetiklediği PH üzerine yapılmış daha yakın zamanlı bir çalışmada, Tolle ve ark.<sup>[11]</sup> egzersizin tetiklediği veya istirahatte PH olan hastalar kadar sağlıklı kontrol grubunun yaklaşık yarısında PAUB değerlerinin >15 mmHg olarak bulmuştur.

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

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

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

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

#### **Sağ kalp kateterizasyonu için ek öneriler**

Güncel kılavuzlar ve ders kitapları PH olan hastaların tanısal değerlendirmesinde SağKK'yı önerse de, bu işlemin nasıl gerçekleştirileceğine dair özgün öneriler nadirdir. Aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir.

- PH olan hastalarda SağKK tekniğe bağımlıdır ve çok ciddi bazen ölümcül olabilen komplikasyon-

larla ilişkilidir.<sup>[26]</sup> Bu nedenle, bu girişimsel ve tanısal işlem uzman merkezlerde yapılmalıdır.

- Her SağKK, sağ atriyum, sağ ventrikül, PA ve kama pozisyonunda basınçların ve KD ve miks venöz oksijen saturasyonunun ölçümünü içeren kapsamlı bir hemodinamik değerlendirme içermelidir.
- Basınç transdüserinin sıfır seviyesi merkezler arasında değişkenlik göstermektedir ve gelecekteki araştırmalar için standardize edilmelidir, çünkü transdüserin seviyesinin hemodinamik ölçümlerde özellikle de sağ atriyum basıncı ve PAUB'de önemli etkisi vardır.<sup>[27]</sup> Çalışma grubu basınç transdüserini yatan hastada midtorasik hatta anterior sternumla yatak yüzeyi arasındaki mesafenin yarısında sıfırlamayı önermektedir. Bu hat, sol atriyum seviyesine karşılık gelmektedir.
- Balon sağ atriyum içerisinde şişirilmelidir ve kateter PAB pozisyonuna ulaşıncaya kadar itilmelidir. Tekrar eden indirme ve şişirmelerden PA'lerin rüptürüne neden olabileceği için kaçınılmalıdır.<sup>[26]</sup> PAB, ekspiryum sonunda 3 ölçümün ortalaması olarak kaydedilmelidir.
- KD ölçümü için altın standart, yaygın olarak uygulanabilir olmayan bir teknik olan oksijen kullanımının direkt ölçümünü gerektiren direkt Fick yöntemidir. Bu nedenle, pek çok merkezde tablolar yardımıyla hesaplanmış oksijen kullanımı ile direkt olmayan Fick yönteminin tercih edilmesi yaygın uygulama haline gelmiştir. Bu yaklaşım kabul edilebilir olmakla birlikte güvenilirlikten yoksundur. Bu nedenle, KD ölçümü için tercih edilen yöntem, çok düşük KD ve/veya ciddi triküspit yetersizliği olan hastalarda dahi güveniler ölçümler sağladığı gösterilen termodilüsyon yöntemidir.<sup>[28]</sup>
- Oksimetri (diğer bir deyişle oksijen saturasyonunun aşamalı değerlendirilmesi) PA oksijen saturasyonu >%75'in üzerinde olan ve soldan sağa kardiyak şanttan şüphelenilen her hastaya yapılmalıdır.
- Kalsiyum kanal blokerlerine "cevabı olan" hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi yalnızca İPAH hastalarına önerilir. PAH veya PH'nin tüm diğer formlarına bilimsel amaçlı olmadıkça pulmoner vazoreaktivite testi önerilmez çünkü bu hastalar arasında "cevap verenler" oldukça nadirdir ve sonuçlar yanıltıcı olabilir.<sup>[29]</sup> Pulmoner vazoreaktivite testi için 10 ile 20 part/milyon do-

zunda inhale nitrik oksit altın standarttır,<sup>[30]</sup> intravenöz epoprostenol (2 ile 12 ng/kg/dk), intravenöz adenosine (50 ile 350 mg/dk) ve inhale iloprost (5 mg) alternatif olarak kullanılabilir.<sup>[31,32]</sup> Oksijen, kalsiyum kanal blokerlerinin, fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin veya diğer vazodilatörlerin akut pulmoner vazoreaktivite testinde kullanılması önerilmez.

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

### PH/PAH için klinik şüphe olan hastalarda tanısal yaklaşım

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

### PAH hastalarının erken teşhisi

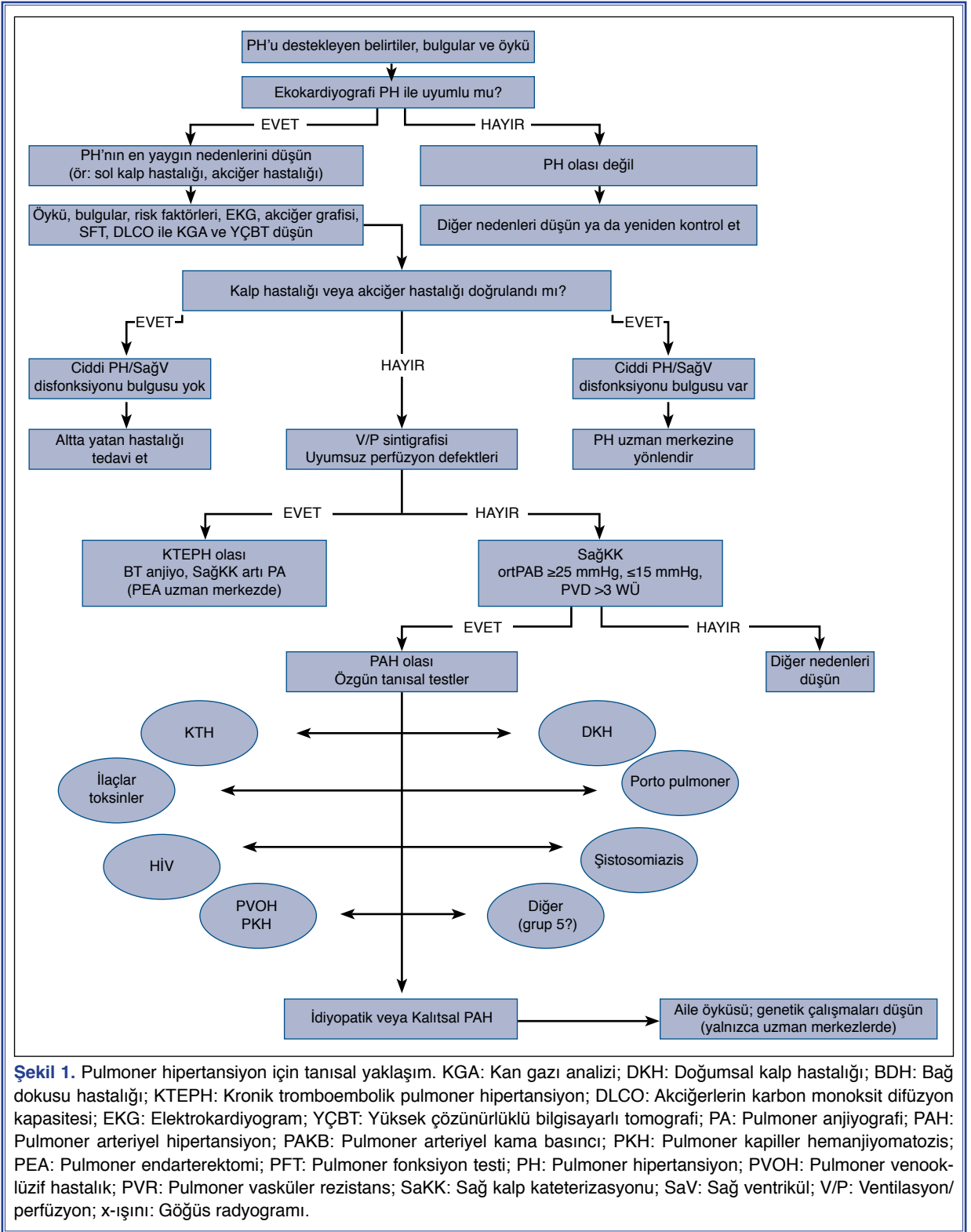
**Sporadik vakalar (İPAH).** Artan farkındalığa rağmen, semptomların başlaması ile PAH tanısı arasında sıklıkla önemli ölçüde bir gecikme olmaktadır. Yakın zamanlı REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management –PAH erken değerlendirmesi ve uzun dönem hastalık yönetimi için kayıt çalışması) çalışmasında hastaların %21'inde tanı öncesi 2 yıldan uzun zamandır belirtilerin mevcut olduğu görülmüştür.<sup>[37,38]</sup> İPAH tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf III-IV'tür<sup>[37,39-41]</sup> ve bunun kötü sonlanımı öngör-

dürdüğü gösterilmiştir.<sup>[42,43]</sup> Tanı almakta olan İPAH hastalarının doğası da yaş ve eşlik eden hastalık sayısında belirgin artış ile yıllar içerisinde değişim göstermiştir.<sup>[41,44,45]</sup> İPAH hastalarını hastalık sürecinde daha erken zamanda tespit etmek hedeflenmiş tedavilerin belirgin sağ kalp yetersizliği gelişmeden önce verilebilmesine olanak tanıyacak şekilde yararlı görünmektedir.<sup>[46]</sup> Tarama, PAH gelişimi için yüksek riskli olan iyi tanımlanmış gruplarda mümkündür, ancak bu yaklaşım daha geniş popülasyonlar için uygun değildir. İPAH hastalarının erken tespit edilmesi hekimlerin bu durum için farkındalığa sahip olmasına bağlıdır.

**Kalıtısal vakalar. (KPAH).** Sporadik İPAH hastalarının yaklaşık %20'si ve KPAH hastalarının %70'i Kemik morfogenetik protein tip II reseptöründe (BMPR2)<sup>3</sup> de bir mutasyona sahiptir ve aile taraması olasılığını arttıracak şekilde KPAH ile ilişkili diğer genler<sup>[47,48]</sup> yakın zamanda tanımlanmıştır.<sup>[49]</sup> Ancak penetransın düşük olması nedeniyle BMPR2 mutasyonu taşıyanlarda hayat boyu PAH gelişmesi riski %20'dir.<sup>[50]</sup> Bu nedenle genetik test yapmanın yararları açık değildir. Bir aile üyesinde bilinen bir gen için negatif test sonucu güven vericiyken pozitif test sonucu belirgin psikolojik sorunlar yaratabilir.<sup>[51]</sup> Ayrıca, bilinen mutasyon taşıyıcılarında PAH gelişimi açısından izlemin nasıl yapılmasının gerektiği açık değildir. Mutasyon taşıyıcılarına aralıklı ekokardiyografi takibi önerilmektedir,<sup>[53]</sup> ancak tamamen asemptomatik hastalarda hedeflenmiş tedavilerin yararına dair kanıt bulunmaması nedeniyle ekokardiyografinin yalnızca semptomatik taşıyıcılar için uygulanması tartışılabilir bir konudur. En önemli noktalardan biri de, herhangi bir aile taraması programına uzmanların danışmanlık etmesinin gerekliliğidir.

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

**Hastalığın Sc yelpazesindeki hastalarda PAH için tarama.** Güncel kılavuzlar hastalığın Sc yelpazesinde (sistemik skleroz, mikts bağ doku hastalığı, ve sklerodaktili, tırnak yatağı kapiller anormallikleri, Sc-özgün antikorlar gibi önemli Sc özellikleri taşıyan



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

diğer bağ doku hastalıkları) olan hastalarda ekokardiyografi ile düzenli tarama önermektedir.<sup>[2,4]</sup> Bu kılavuzlar diğer BDH'ları için geçerli değildir.

DETECT (Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-Sistemik sklerozda pulmoner arteriyel hipertansiyonun



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

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

### PAH için yükek riskli hastalarda tarama için öneriler.

- Kanıta dayalı veri olmamasına rağmen, Sc yelpazesindeki asemptomatik (kardiyopulmoner açıdan) hastalarda PAH için yıllık tarama önerilir.
- DLCO  $>$ %60 olanlarda veri olmamasına rağmen, hastalığın Sc yelpazesindeki PH için klinik bulgu ve belirtisi olmayan hastalarda tarama, ilk aşamada telenjektazi varlığı için klinik değerlendirme, anti-sentromer antikor, PFT ve DLCO ölçümleri, elektrokardiyogram ve biyobelirteçler (NT-proBNP ve ürik asit) kullanılarak ve ekokardiyografinin takip ettiği ve anormal bulguları olan hastalarda SaKK yapılmasının düşünüleceği 2-adım yaklaşımını içermelidir.
- Yukarıda adı geçen Sc hastaları için uygulanan takip, programlar mümkün olduğu anda bilimsel protokolün ya da kayıt çalışmasının bir parçası olmalıdır.
- Sc ve diğer BDH'ları olup PH için klinik belirti ve

bulguları olan hastalar SaKK ile değerlendirilmelidir.

### Özet ve sonuçlar

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

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

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

*Dr. Hoeper, Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lung Rx, Pfizer ve Novartis'den konuşmacı ve/veya danışmanlık ücretleri almıştır.*

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

rütme veya danışma kurulu üyesi olarak) Actelion'a yasal konularda tavsiyelerde bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S55–66.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009;34:1219–63.
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573–619.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493–537.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009;34:888–94.
6. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:881–6.
7. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;131:650–6.
8. Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:790–1.
9. Bae S, Saggat R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and followup in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. Ann Rheum Dis 2012;71:1335–42.
10. Saggat R, Khanna D, Shapiro S, et al. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. Arthritis Rheum 2012;64:4072–7.
11. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hyperten-

- sion. *Circulation* 2008;118:2183–9.
12. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012;39:319–28.
  13. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoan MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18mmHg: insights from the REVEAL registry. *Chest* 2013;143:185–95.
  14. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:617–26.
  15. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–66.
  16. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85–96.
  17. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37–43.
  18. Bush CA, Stang JM, Wooley CF, Kilman JW. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation* 1977;56:924–30.
  19. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–6.
  20. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:1083–91.
  21. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55–62.
  22. Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position, with special reference to the stroke volume at different work intensities. *Acta Physiol Scand* 1960;49:343–63.
  23. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise. With special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963;57:26–50.
  24. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–95.
  25. Hager WD, Collins I, Tate JP, et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013;7:227–36.
  26. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–52.
  27. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013;42:1586–94.
  28. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:535–41.
  29. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–907.
  30. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
  31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
  32. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354–60.
  33. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.
  34. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
  35. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
  36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–85.
  37. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
  38. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL registry. *Chest* 2011;140:19–26.
  39. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137:376–87.
  40. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a Referral Centre. *Eur Respir J* 2012;39:945–55.
  41. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–80.

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

**Anahtar sözcükler:** Hemodinami; pulmoner hipertansiyon; sağ kalp kateterizasyonu; tanı; tarama.

**Key words:** Hemodynamics; pulmonary hypertension; right heart catheterization; diagnosis; screening.