

## Pulmoner arter hipertansiyonuna sağ kalp adaptasyonu: Fizyoloji ve patobiyoloji

### Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology

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

\*VU Üniversitesi Tıp Merkezi, Pnömoji Bölümü, Amsterdam, Hollanda;

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

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

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

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

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

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

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

††UCLA David Geffen Tıp Fakültesi, Pulmoner Hipertansiyon Liu Merkezi, UCLA Liman Tıp Merkezi,

Biyomedikal Araştırma Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, Torrance, Kaliforniya, ABD;

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

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

||||Virjinya Commonwealth Üniversitesi, Pulmoner ve Yoğun Bakım ve

Victoria Johnson Akciğer Araştırma Laboratuvarı, Richmond, Virjinya, ABD;

¶¶Johns Hopkins Üniversitesi, Baltimore, Maryland, ABD

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

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

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

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

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

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

### Sağ kalp yetersizliği sendromunun tanımı

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

geç bir komplikasyonudur. Kötüleşen hipoksemi ve PAH olan hastalarda, patent foramen ovale (PFO)'den sağdan sola şant olabileceği akla gelmelidir. PAH hastaları, aynı zamanda, akut kalp yetersizliği sergileyebilir. Son çalışmalar PAH ve akut SağKY nedeniyle hastane

başvurusu gerektiren hastalarda kısa dönem mortalitenin %40'a kadar yüksek olabileceğini göstermiştir.<sup>[29-32]</sup> Akut SağKY hastalarının büyük çoğunluğu diüretik tedavi gerektiren konjestif belirtiler ile hastaneye başvurursa da, hastaların küçük bir kısmında inotropik veya vazopresör destek gerektiren düşük kardiyak output sendromu görülebilir.<sup>[29,30]</sup> PAH hastalarında en yaygın ölüm nedeni ilerleyici SağKY olsa da, ani ve beklenmeyen ölüm gerçekleşebilir.<sup>[33]</sup> Hoepfer ve ark.'nın<sup>[33]</sup> yaptığı bir çalışmada resüsitasyon uygulanan kardiyopulmoner arrest hastalarında ani ölüm %17 olarak bildirildi. Kardiyopulmoner arrest gelişen hastaların tümünde (sadece ani ölüm olanlar), kardiyopulmoner resüsitasyon sırasındaki ilk elektrokardiyogramda %45 bradikardi, %28 elektromekanik disosiyasyon, %15 asistoli, %8 ventriküler fibrilasyon ve %4 diğer ritimler izlenmişti. Kronik sol kalp yetersizliği hastalarında, kalp yetersizliği 4 gelişim evresine ayrılır: kalp yetersizliği riski bulunması (evre A), "asemptomatik" kalp yetersizliği (evre B), semptomatik kalp yetersizliği (evre C) ve son dönem kalp yetersizliği (evre D).<sup>[34]</sup> Bu sınıflama, ilerlemiş SağKY (evre D) olan hastaların büyük çoğunluğunun akciğer transplantasyonu sonrası ters yeniden şekillenme geliştirebileceği uyarısıyla SağKY hastalarına uyarlanabilir. Aynı zamanda, önemli olarak, genellikle SağV ve sol ventrikülü (SolV) ayrı oluşumlar olarak düşünelim de, bu ayrım bir parça yetersizdir, çünkü her iki ventrikül interventriküler septum, paylaşılan miyofibriller ve perikardiyum aracılığı ile ilişki halindedir. Ventriküller arası bağıllık nedeniyle, SağKY olan hastalar sıklıkla SolV'de relaksasyon bozuklukları sergilerler, ciddi olgularda SolV sistolik disfonksiyonu bile görülebilir.<sup>[2,20,35]</sup> Son çalışmalar PAH hastalarında SolV'de elektrofizyolojik yeniden şekillenmeye vurgu yapmaktadır.<sup>[36]</sup>

#### Kısaltmalar:

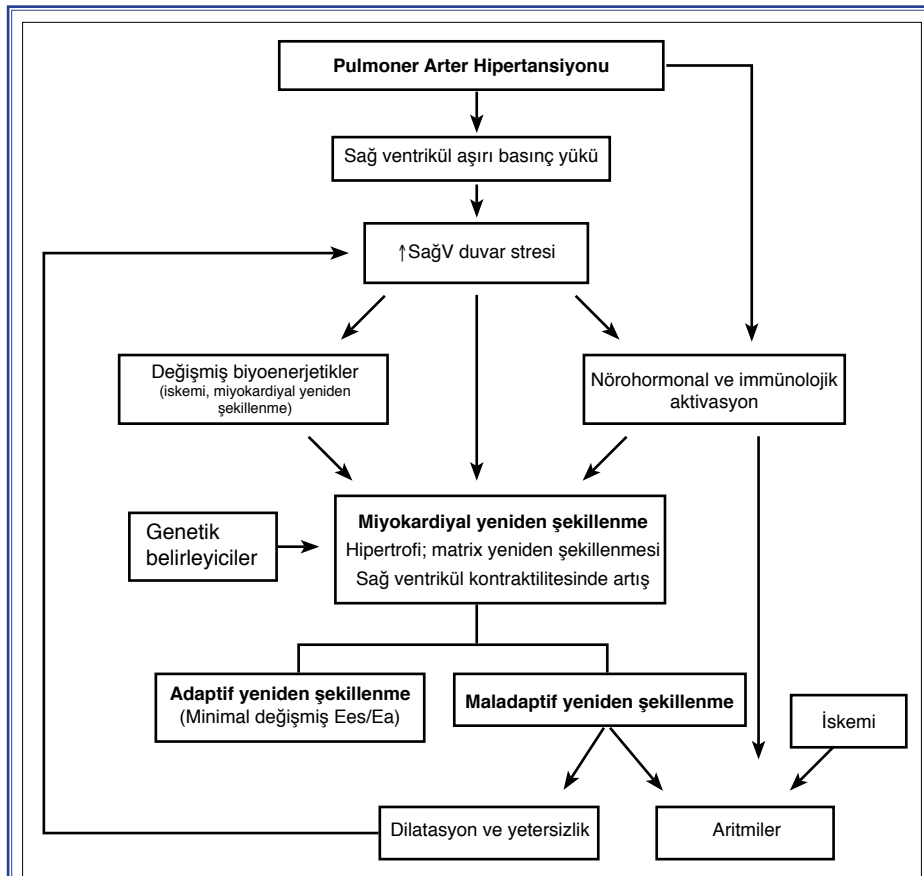
BNP	B tipi natriüretik peptid
CO	Kalp debisi
Ea	Arteriye elastans
Ees	Ventriküler elastans
MHC	Miyozin ağır zinciri
OrtPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAC	Pulmoner arter kompiyansı
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler direnç
SağAB	Sağ atriyum basıncı
SağKY	Sağ kalp yetersizliği
RNA	Ribonükleik asit
SağV	Sağ ventrikül
SağVEF	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

## Pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği

**Pulmoner arter hipertansiyonunda SağV yeniden şekillenme süreci.** Pulmoner arter hipertansiyonunda SağV adaptasyon ve ventriküler yeniden şekillenme sadece pulmoner vasküler hastalığın ciddiyetine değil, aynı zamanda nörohormonal aktivasyon, koroner perfüzyon ve miyokard metabolizmasına da bağlı olan karmaşık bir süreçtir (Şekil 1).<sup>[6,20,37-45]</sup> SağV adaptasyonu etkileyebilecek diğer faktörler; PH başlangıç zamanı ve hızını, altta yatan etiyojolojiyi ve henüz iyi tanımlanmamış olsa da genetik ve epigenetik faktörleri içerir.

Pulmoner arter hipertansiyonunda ventriküler yeniden şekillenme süreklilik gösterse de, deneysel çalışmalar morfometrik ve moleküler özellikler açı-

sından 2 farklı ventriküler yeniden şekillenme paterni ortaya koymuştur: adaptif ve maladaptif yeniden şekillenme (Tablo 1). Adaptif yeniden şekillenme daha fazla konsantrik yeniden şekillenme (daha büyük kütle/hacim oranı) ve korunmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile karakterize iken (ör: Eisenmenger sendromu hastalarında gözlenen ventriküler yeniden şekillenme), maladaptif yeniden şekillenme daha fazla eksantrik hipertrofi ve daha kötü sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile karakterizedir (ör: bağ dokusu hastalığıyla ilişkili PAH ve idiyopatik PAH hastalarında görülen yeniden şekillenme).<sup>[9,46]</sup> Sıklıkla anüler dilatasyona bağlı triküspit yetersizliği de ters ventriküler yeniden şekillenme ve azalmış akım rezervine neden olabilir. Aynı zamanda, PFO yoluyla gelişen sağdan sola şant maladaptif yeniden şekillenme ve daha ciddi SağKY olan hastalarda daha sık görülmek-



**Şekil 1.** PAH'ta sağ ventrikül disfonksiyonunun patofizyolojisi. Artmış sağ ventrikül duvar stresi, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve değişmiş biyoenerjetikler pulmoner arter hipertansiyonunda sağ ventrikül yeniden şekillenmesine katkıda bulunurlar. Adaptif yeniden şekillenme minimal değişmiş ventriküloarteriyel eşleşme ile ilişkilidir. Ayrıca maladaptif yeniden şekillenme ile birlikte ilerleyici sağ ventrikül dilatasyonu sağ ventrikül stresine katkıda bulunur. Champion et al.,<sup>[5]</sup> Benza et al.,<sup>[8]</sup> and Rudski et al.<sup>[99]</sup> dan izin ile uyarlanmıştır.

**Tablo 1. Sağ ventrikül maladaptif yeniden şekillenmesine karşı adaptif yeniden şekillenmesi süreci**

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

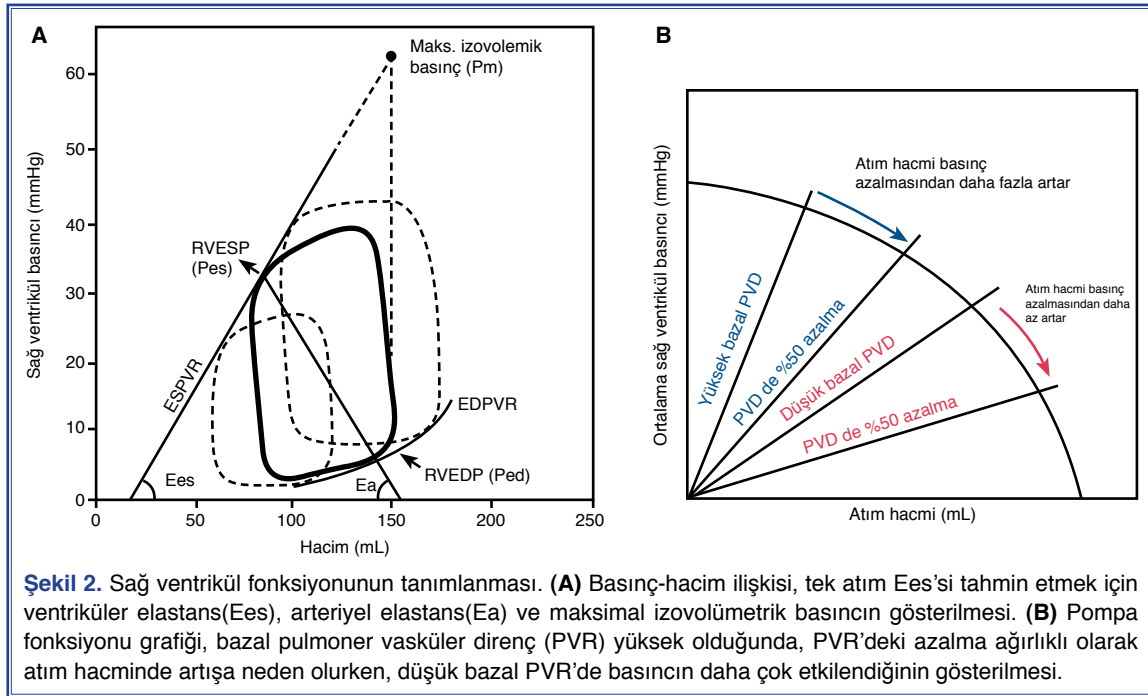
Moleküler verilerin çoğu deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Ventrikül rezervi, egzersiz ve farmakolojik stres sırasında sağ ventrikül diyastolik basıncındaki dinamik değişiklikler ya da sağ ventrikülün kontraktıl yanıtını gösterir. BNP: B-tipi natriüretik peptid; KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi;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

tedir.<sup>[47]</sup> Son çalışmalar, aynı zamanda, SağV dissenkronisinin maladaptif yeniden şekillenmenin ve daha ciddi fonksiyon bozukluğunun bir belirteci olduğunu öne sürmektedir.<sup>[48-54]</sup> Pulmoner arter hipertansiyonunda SolV erken diyastolik fazda iken SağV serbest duvarı halen kasılmakta, bu durum geç sistolik sola doğru septal harekete neden olmaktadır.<sup>[55]</sup> Mekanik stres altında miyositler kontraksiyon zamanlarını ve aksiyon potansiyeli sürelerini uzattıklarından, artmış duvar stresi olan SağV yetersizliğinde sağ-sol ventrikül arası dissenkroni artacaktır ki; bu durum dissenkroni ölçümlerinin neden prognoz ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır.

Basınç yüklenmesine bağlı ventrikül yeniden şekillenmeleri karşılaştırıldığında, sağ ve sol ventrikül arasında çeşitli farklılıklar görülmektedir. İlk olarak, SolV basınç yüklenmesi olan durumlarla (ör:sistemik hipertansiyon, aort darlığı) karşılaştırıldığında PAH sırasında daha erken dönemde ventriküler genişleme gerçekleşir. Mekanik açıdan bu durum, SağV kalınlığının daha az olması nedeniyle, karşılaştırılabilir

basınç artışlarında SağV duvar stresinin daha yüksek oluşu ile kısmen açıklanabilir. ikinci olarak, aort darlığı ya da ciddi sistemik hipertansiyonu olan hastalarda görülen miyokardiyal fibrozis ile kıyaslandığında, SağV basınç yüklenmesi olan hastalarla fibrozis daha az yaygındır (sıklıkla ventrikül hacminin <10'u) ve sıklıkla SağV-septum birleşme noktaları ile sınırlıdır.<sup>[56-59]</sup> Bu, ciddi SağKY olan hastaların büyük çoğunluğunda transplantasyon sırasındaki sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SağVEF) ileri derecede azalmış olsa da, akciğer transplantasyonu sonrasında ventrikül fonksiyonlarının nasıl iyileşebildiğini açıklamaktadır.<sup>[60-63]</sup> Tek başına akciğer transplantasyonu sonrası hangi hastaların sağ kalp fonksiyonlarında iyileşme olmayacağını belirlemek ve böylece kalp-akciğer transplantasyonundan fayda görecektir hastaları tespit etmek devam eden çalışmaların konusu olmayı sürdürmektedir.

Pulmoner arter hipertansiyonunda ventriküloarteriyel eşleşme ve kardiyopulmoner ünite kavramı. Pulmoner arter hipertansiyonu araştırmalarında son odak



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

Klinik olarak, SağV ardyüğü arteriyel elastans ve pulmoner vasküler direnç (PVR) gibi basit yüklenme

ölçümleri kullanılarak tahmin edilir (Tablo 2). Arteriyel elastans, basınç-hacim eğrisi analizleri sırasında kullanılan ardyük ölçütüdür, PVR ve pulmoner arteriyel kompliyans (PAC) ise pulmoner dolaşımın rezistif ve pulsatil yükünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Pulmoner yükün rezistif ve pulsatil bileşenleri aynı zamanda SağV işini tanımlamak için de uygundur. Güncel çalışmalar kararlı ya da rezistif bileşenlerin toplam SağV hidrolik gücünün yaklaşık %77'sinden sorumlu olduğunu ve kalan %23'ün pulsatil bileşen için kullanıldığını göstermiştir.<sup>[68]</sup> Bu pulmoner dolaşımdaki rezistif damarların aynı zamanda sistemin kompliyansına da katkıda bulunmasından dolayıdır.<sup>[71]</sup> Bununla birlikte, son çalışmalar yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncının pulmoner sistemde direnç-kompliyans sabitini düşürebileceğini rezistif yerine pulsatil yükü arttırarak net SağV ardyükünü arttırabileceğini göstermiştir.<sup>[72]</sup> Ardyükün daha önceden adı geçen indeksleri klinik olarak faydalı olsa da, SağV ardyükünün daha fizyolojik bir tanımının ventrikül basıncı, boşluk genişlikleri, duvar kalınlığı ve ventriküler geometri gibi sistol sırasında toplam miyokard duvar stresini (ya da gerilimi) yansıtan tüm faktörleri hesaba katması gerekir. Ek olarak, triküspit yetersizliği ya da sağ-sol şant (ör: PFO, septal defekt ya da atriyal septostomi yoluyla) da daha az dirençli başka bir yol sunarak ardyükü azaltabilir.<sup>[73-75]</sup> Ardyükün daha kapsamlı modelleri SağKY seyrini daha iyi



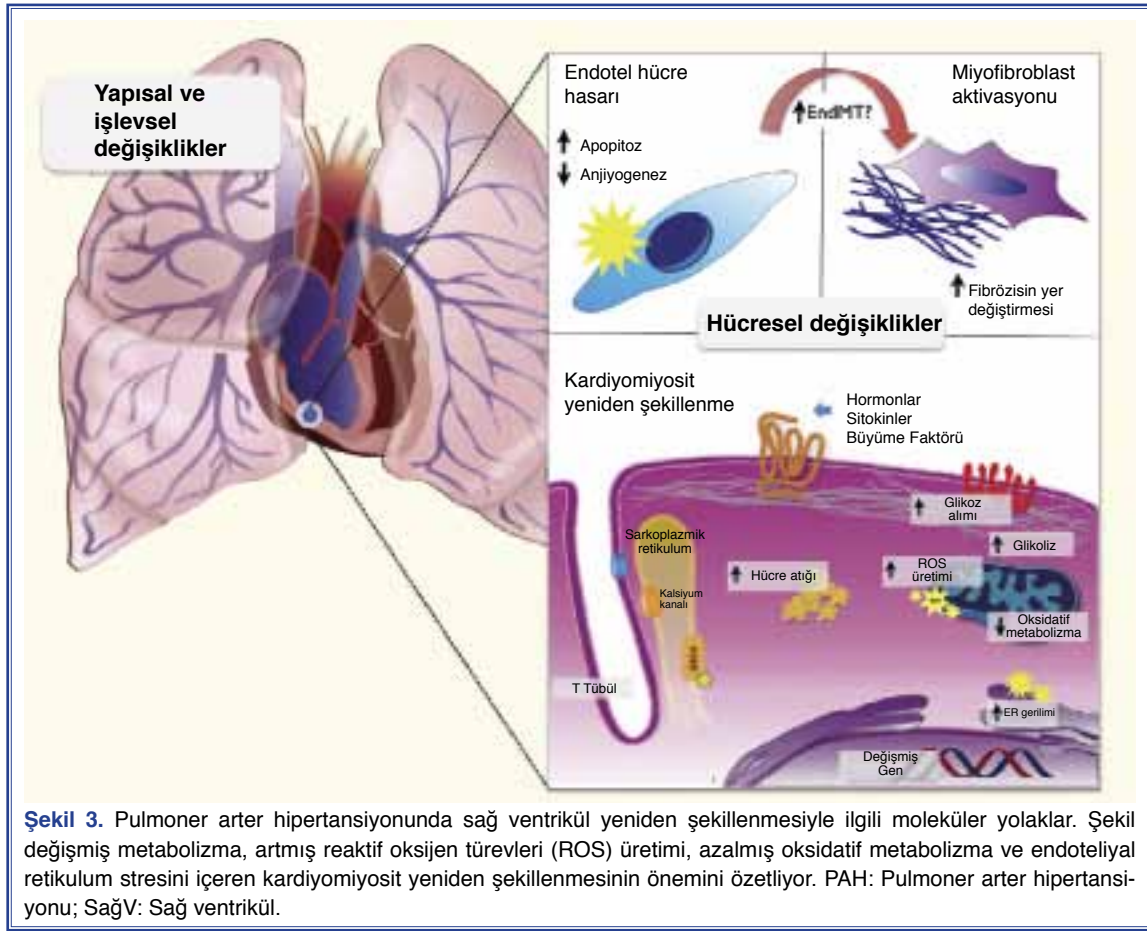
**Tablo 2. Ventriküler ve pulmoner yükün ölçümleri**

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

PVR, VKI'ye göre indekslenir. Genellikle, PAC indekslenmemiştir. Çünkü PAC basınç ve akım ölçümünü temsil eder. CO: Kalp debisi; DPAP: Diyastolik pulmoner arter basıncı; DPBG: Diyastolik pulmoner basınç farkı; Ea: Pulmoner arter elastansı; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PAC: Pulmoner arter kapasitansı; PAB: Pulmoner arter basıncı; PCWP: Pulmoner kapiller uç basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PB: Pulmoner basınç; PVR: Pulmoner vasküler direnç; rSağVES sağ ventrikül sistol sonu yarıçapı  $\frac{1}{4}$ ; SağV: Sağ ventrikül; SağVES: Sağ ventrikül sistol sonu; SağVESB: Sağ ventrikül sistol sonu basıncı; SaVESWS: Sağ ventrikül sistol sonu duvar stresi; SağVSB: Sağ ventrikül sistolik basınç; SV: Atım hacmi; TPG: Transpulmoner gradiyent.

tahmin edebilir. Araştırma grupları bölgesel kardiyak miyofibril mekaniklerini, genel kardiyovasküler sistem dinamiklerine ve adaptasyonuna ilişkilendiren biyofiziksel modeller geliştirme üzerine çalışmaktadırlar. Bu modeller kalbin PAH'a uyum mekanizmalarına yeni anlayışlar kazandırır.<sup>[76,77]</sup> Benzer olarak, önyük pasif diyastol sonu ventrikül duvar stresini (ya da gerilimi) etkileyen faktörlerin bileşimi olarak tanımlanabilir. İdeal önyük, belirgin sistemik konjesyon ya da renal bozukluk yapmaksızın en yüksek kalp debisini sağlayan önyüktür.<sup>[27]</sup> Bu özellikle akut SağKY olan hastalarda önyükün belirlenmesi sırasında önemlidir ve yönetim bölümünde tartışılmıştır. Güncel derlemelerde, basınç aşırı yükü olan SağV'ün yeniden şekillenmesinde farklı yolakların varlığı özetlenmiştir.<sup>[40,78]</sup> Basınç aşırı yükü olan SağV çalışmaları için kullanılan farklı hayvan modelleri Guihara ve ark. tarafından derlenmiştir.<sup>[79]</sup> Daha güncel araştırmalar, PAH ve SağKY'de yeni molekülleri izlemek için uyarılmış kök hücreleri kullanmaktadır; bu yeni yöntemler için kavram kanıtı sonuçlarına önümüzdeki birkaç yıl içinde ulaşılabilecektir. Her ne kadar genetik çalışmalar PAH'da yeni, duyarlı bölgeler tanımlasa da, SağKY'ne duyarlılık yaratan genetik

bölgelerin tanımlanması için, daha geniş örnek büyüklükleri olan ve ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ardyük bakımından eşleşmenin sağlandığı çalışmalara ihtiyaç olacaktır. Artmış reaktif oksijen türevleri, miyokard apoptotik yolaklarının aktivasyonu ve nörohormonal aktivasyon (ör: adrenerjik ve anjiyotensin yolakları) gibi pek çok mekanizma basınç aşırı yükü olan ventrikülün maladaptif yeniden şekillenmesine katkıda bulunur.<sup>[80-82]</sup> Önemli olarak, kardiyomyosit hibernasyonu ve büyümesi, PAH'da pulmoner vasküler yapıda izlenen apoptoz direnciyle çelişkili olarak durma gösterir (Tablo 3, Şekil 3).<sup>[83]</sup> Sağ ve SolV yetersizliği karşılaştırıldığında, transkripsiyon faktörlerinde, mesajcı ribonükleik asit (RNA) ve mikro RNA'larda hem üstüste gelmeler hem de değişken sentezler gözlenmektedir. Sağ ve SolV arası farklılıklar, farklı mekanik özelliklerinden olduğu kadar farklı embriyolojik kökenlerinden de kaynaklanmaktadır. Sağ ventrikül postpartum dönemden itibaren daha düşük bir dirence maruz kalmaktadır. Embriyolojik bakış açısından, SağV kalbin ön bölgesinden, SolV ise arka bölgesinden köken alır.<sup>[84]</sup> Bu farklılıklar normal SağV'de İroquois homeobox ve atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımının olmayışını açıklayabilir.



[41,85,86] B-tipi natriüretik peptid (BNP) yetersizlikteki SağV'den salınsa da, rekombinant BNP'ye SağV'ün cevabı farklı olabilir; bunun yüklenme durumlarındaki farklılıklardan dolayı olup olmadığını belirlemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.[87,88] Sol ventriküldeki gibi, hızlı alfa miyozin ağır zinciri azalması ve yavaş beta izoformların senkronize aşırı salınımı basınç aşırı yüklenmesi olan SağV'de de görülmektedir.[89] Alfa kardiyak aktin azalmasının kontraktıl performans üzerine uzun dönem sonuçları halen bilinmezliğini korumaktadır.[40] Alfa miyozin ağır zinciri güç üretmek için büyük miktarlarda adenosin trifosfat gerektirdiğinden, azalmış alfamiyozin/betamiyozin oranı enerji koruyucu bir durum sergiler ve sağ ventrikülün uzun dönem kompensasyonunda avantaj sağlayabilir. Mikroarray gen çiplerinin kullanıldığı çalışmalarda, basınç aşırı yüklenmesi olan SolV ile karşılaştırıldığında basınç aşırı yüklenmesi olan SağV'de yollardan bir tanesinin daha aktif olduğu gösterilmiştir, bu yolak hücre proliferasyonu, migrasyon, inflamasyon, glukoz regülasyonu ve apo-

pitozide yer alan bir serin/treonin protein kinaz olan glikojen sentaz kinaz 3b aktivitesini etkileyen Wnt yolağıdır.[90] Deneysel ve insan çalışmalarında basınç aşırı yüklenmesi olan SağV'de kalp boşluğuna özgü fosfodiesteraz tip 5 salınımı gösterilmiştir.[91,92] Fazla miktarda gerçekleşen mikro-RNA sentezi sağ ve SolV yetersizliğinde benzer olsa da, Reddy ve ark.[93] 4 mikroRNA'nın (34a, 28, 148a ve 93) SağKY/SağV hipertrofiginde arttığını, ancak sol kalp yetersizliği/SolV hipertrofiginde azaldığını göstermişlerdir.

Miyokart metabolizmasında izlenen bir değişiklik SağKY'nin önemli bir özelliğidir. Yağ asidi oksidasyonundan glikolize dönüş, karbohidrat metabolizması yağ asidi oksidasyonuna göre daha az oksijen gerektirdiğinden, stres altındaki SolV için muhtemelen koruyucu bir cevaptır.[81] Aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçişle sonuçlanan azalmış mitokondriyal aktivite kompanse SağV hipertrofiginden maladaptif yeniden şekillenmeye geçişte etkili olabilir.[81] Kapiller ağın yetersiz uyumu ve miyokard iskemisi de vasküler endotelial büyüme faktör ha-

**Tablo 3. Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda pulmoner dolaşım ve sağ ventrikülün karşılaştırılmalı yeniden şekillenmesi: Ana hücrel ve interstisyel özellikler<sup>[19-22]</sup>**

	Pulmoner dolaşım	Sağ ventrikül
<b>Farklılıklar</b>		
Hücrel değişiklikler	Apoptoza direnç ve bozuk proliferasyon (PAECs and PSMCs), hiperplazi ve migrasyon (PSMCs)	Büyüme durması apoptozisi (CMS)
Mikrodolaşım değişiklikleri	Düzensiz anjiyogenez	Azalmış kapiller yoğunluk
<b>Benzerlikler</b>		
Ekstraselüler matriks	Artmış interstisyel fibröz	Artmış interstisyel fibröz
Mitokondriyal yeniden şekillenme	Azalmış sayı anormal şekil ve boyut, Artmış oksidatif kapasite	Artmış sayı anormal şekil ve boyut Azalmış oksidatif kapasite
Metabolik dönüşüm	Glikolitik değişme	Glikolitik değişme
<b>Tartışmalar</b>		
İnflamasyon	Artmış mononükleer hücreler ve inflamatuvar sitokinler	Artmış mast hücreleri ve inflamatuvar sitokinler
Nörohormonal modülasyon	Artmış ACE aktivitesi (PAECs); β1-adrenerjik Reseptör down-regülasyonu (PSMCs)	AT-R1 sinyal yolunun bozulması

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AT-R1: Anjiyotensin II reseptör tip 1; CM: Kardiyomyosit; PAEC: Pulmoner arter endotel hücresi; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PSMC: Akciğer vasküler düz kas hücreleri.

berleşmesini ve hipertrofik cevabı bozabilir.<sup>[94]</sup> SağV yetersizliğinde azalmış ventriküler kompliyansa katkı sağlayan, artmış miyokardiyal fibrozis hızı bildirilmiştir.<sup>[56,95]</sup>

Güncel hayvan ve insan çalışmaları, basınç aşırı yüklenmesi olan SağV’de inflamasyonun rolünü desteklemektedir.<sup>[82,96]</sup> Watts ve ark. çalışmalarında<sup>[97]</sup>, makrofajların kronik PH’da ilerleyici yeniden şekillenme sürecinde rol aldığını, nötrofillerin ise akut ardyük artışından hemen sonra SağV miyokardında bulunduğunu göstermiştir.<sup>[97]</sup> Devam eden çalışmalar PAH hastalarında SağKY gelişiminde makrofajların, T- düzenleyici hücrelerin ve lökotrienlerin rolünü araştırmaktadır.

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

Sağ kalp değerlendirmesi PAH hastalarının yönetiminin önemli bir parçasıdır.<sup>[98]</sup> Klinik uygulamada ekokardiyografi sağ kalp değerlendirilmesinde temel yöntem olsa da, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) SağV kütlesini, SağV hacmini ve SağVEF’yi

değerlendirmede en güvenilir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ek olarak, MRG regürjitan hacimlerin miktarı, bölgesel skar dokusu göstergesi olarak gecikmiş tutulum, miyokardiyal strain, koroner perfüzyon ve pulmoner pulsatiliteyi değerlendirme imkanı da sunmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi deneysel olarak SağV ve pulmoner metabolizmayı değerlendirmek ve özel merkezlerde apoptozisi görüntülemek için kullanılmaktadır. Son olarak, iletken kateterizasyon ventriküler ve arteriyel elastans ve ventriküloarteriyel eşleşmenin değerlendirilmesinde altın standart metottur.<sup>[5,43]</sup>

Amerikan Ekokardiyografi Birliği kılavuzları sağ kalbin normal ekokardiyografik değerlerinin en kapsamlı derlemesini sunmuştur.<sup>[99]</sup> Kılavuz aynı zamanda, yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre sağ kalp ölçümleri için ekokardiyografik referans skalalarına ihtiyaç olduğunu altını çizmektedir. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) araştırmacıları, 4204 katılımcıdan oluşan büyük bir toplulukla yaptıkları çalışmalarında SağV kütle ve sistolik fonksiyonları için yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre normal değerler geliştirme fırsatını bulmuştur.<sup>[100]</sup> Kawut ve ark.<sup>[100]</sup>



genel olarak, daha genç yaş, erkek cinsiyet, Hispanik etnik kökenin daha fazla SağV kütlesi ile; daha ileri yaş ve kadın cinsiyetin ise daha yüksek SağVEF ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha yakın zamanda, pek çok araştırmacı, dinamik sağ kalp ve pulmoner dolaşım ölçümlerini tanımlama üzerinde çalışmaya devam etmektedir. Bu dinamik ölçümler, SağV rezervi yanısıra egzersiz ya da farmakolojik stres sonrası genellikle ya tepe SağVEF, tepe atım hacmi ya da tepe kardiyak index olarak tanımlanan ortalama pulmoner arter basıncı-kalp debisi eğimini içermektedir.<sup>[101,102]</sup> Kontrol grubunda, ortalama pulmoner arter basıncı-kalp debisi eğimi genellikle  $<1,5-2,5$  mmHg.dk/Lt'dir ve daha yaşlı sağlık bireylerde daha yüksek ortalama eğim değerleri mevcuttur.<sup>[22,103-113]</sup> Komite, SağVEF, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi gibi SağV sistolik performansının yaygın kullanılan indekslerinin ventrikül kontraktilesinden daha çok PAH'da artan ventriküloarteriyel eşleşmenin belirteçleri olduğunu vurgulamaktadır.<sup>[65]</sup> Komite üyelerinin vurgulamak istediği bir diğer uyarı ise kardiyak cerrahi sonrası triküspid anüler plan sistolik yer değiştirmesindeki azalmanın SağVEF'de karşılık gelen değişikliği yansıtmadığıdır.<sup>[114]</sup>

### **Pulmoner arter hipertansiyonu hastalarında sonlanımın öngörülmesi: Sağ kalbin önemi**

Pulmoner arter hipertansiyonu hastalarında sonlanımın öngörülmesi, görüntüleme parametrelerini karşılaştıran küçük çalışmalar yanısıra, geniş toplulukların yer aldığı projelerde de yaygın olarak çalışılmıştır.<sup>[7,8,10,12,13,16-19,115-123]</sup> Çalışmalardan elde edilen kalıcı bir bulgu PAH'daki sağkalımın, artmış basınç aşırı yüklenmesine karşı gelişen SağV'nin adaptasyonu ile yakından ilişkili olduğudur. Hemodinamik çalışmalar sağ atriyal basınç ve kardiyak debinin öngördürücü değerini göstermiştir.<sup>[7,14,117,118,124]</sup> Ekokardiyografik çalışmalar; triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi, SağV miyokardiyal performans indeksi, atriyal büyüklük ve perikardiyal efüzyonun öngördürücü etkilerinin altını çizmektedir.<sup>[10,12,13,17,125]</sup> Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları atım hacmi indeksi, SağVEF ve indekslenmiş SağV diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerinin öngördürücü etkilerine vurgu yapmaktadır.<sup>[18,115,116,122,126]</sup> Gecikmiş tutulumun, PAH ciddiyeti ile ilişkili olsa da, bağımsız öngördürücü özelliği henüz ispatlanamamıştır.<sup>[127]</sup> Daha güncel çalışmalar SağV straininin olası öngördürücü değerini göstermiştir.<sup>[17]</sup> Kardiyak biyobelirteçler ara-

sında BNP ve N-terminal BNP ve troponin PAH'da en çok çalışılan biyobelirteçler olmuştur ve her ikisi de sonlanım için öngördürücü bulunmuştur.<sup>[8,119,128-132]</sup> Daha yeni çalışmalar, aynı zamanda, PAH'da yüksek duyarlılıklı troponin testlerinin rolüne vurgu yapmaktadır.<sup>[129,130]</sup> Egzersiz testleri ise maksimal oksijen tüketimi, sağdan sola şant, egzersizle maksimal kardiyak indeks ve basınç-kalp debisi eğiminin değerlerini vurgulamaktadır.<sup>[48,101]</sup> PAH'da sonlanımla ilişkili gelecek çalışmalar, özellikle sağ kalp yönünden 2 temel hedefe yönelecektir. İlki, çalışmaların sağ atriyal fonksiyon, ventriküler strain ve izovolümik kontraksiyon sırasında miyokard akselasyonu gibi görüntüleme belirteçleri ile birlikte, daha yeni bildirilen ST2 ve sistatin C gibi yeni biyobelirteçleri değerlendirmesi gerekliliğidir. İkincisi ise, sağ kalp görüntüleme parametrelerini içeren basit bir öngördürücü skorlama elde edebilmek için çoklu değişkenli çalışmaların gerekliliğidir.

### **Pulmoner vazodilatasyondan sağ ventrikül hedefli tedaviye doğru sağ kalp yetersizliğinin yönetimi**

Pulmoner arter hipertansiyonu için onay almış tedaviler, egzersiz kapasitesi ve PVD üzerindeki etkileri yanısıra sağ kalbin ters yeniden şekillenmesine neden olurlar. Bu temelde vazodilatör ve ardyük azaltıcı etkileri sayesinde.<sup>[133]</sup> Nagendran ve ark.<sup>[91]</sup> vazodilatör sildenafilin ek olarak doğrudan inotropik etkilerinin olabileceğini bildirmiştir. Halen ileri çalışmalar gerektiren endotelin reseptör blokerleri ile karşılaştırıldığında bu etki, uzun dönemde klinik yarar sağlayabilir. Digoksin, semptomatik PAH hastalarında nadiren kullanılan diğer bir oral bir inotropik ajandır; 17 hastalık küçük bir çalışma PAH'da digoksin kullanımının akut hemodinamik etkilerini desteklemektedir.<sup>[134]</sup> Sağ kalp hedefli tedavi PAH'da yeni araştırmaların odağı olmuştur. Bu genellikle 2 kategoriye ayrılır: ilki azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte sol kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olan tedavilerin araştırılması, ikincisi ise yeni ve SağKY'ne özgü potansiyel tedavilerin araştırılmasıdır. Sağ ve sol kalp arasındaki embriyolojik ve moleküler farklılıklardan dolayı, kronik sol kalp yetersizliği için geçerli sonuçlar SağKY'ne doğrudan uyarlanamaz. Dahası, basınç aşırı yüklenmesi olan bir ventrikül, basınç aşırı yüklenmesi olmayan bir ventriküle göre farklı cevap verebilir. Yeni deneysel çalışmalar PAH'da ventrikül yeniden şekillenmesinde karvedilol ve bisoprololün faydalı etkilerini destek-

lese de, bu faydalı etkiler kontraktıl rezervi belirgin azalmış ciddi PAH hastalarında belirgin azalabilir. [135,136] Aslında, Provencher ve ark. [137] tarafından gerçekleştirilen küçük bir çalışmada portopulmoner PAH hastalarında seçici ve seçici olmayan beta-blokörlerin egzersiz kapasitesinde zararlı etkileri gösterilmiştir. Erken klinik ve deneysel çalışmaların ümit verici sonuçları nedeniyle, günümüzde PAH hastalarında resen kronizasyon tedavisinin etkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir. [48,49] Bugün için, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin veya aldosteron blokajı yapan ilaçlar, miyozin aktivatörleri, implante edilebilir defibrilatör veya son tedavi olarak SağV destek cihazı implantasyonu PAH ve SağKY olan hastalarda kapsamlı olarak araştırılmış değildir. Yeni SağV hedefli ilaç tedavileri içinde en ümit verici veri metabolik modülasyon içindir. PAH hastalarında sağ kalp ve pulmoner vasküler yapıda gözlenen metabolik değişiklikler temelinde, araştırmacılar dikloroasetat gibi mitokondriyal modülatörler için faz 1 ve 2 çalışmalarını tamamlamış durumdadırlar. [37,138] Bugün, PAH'da özgül olarak SağV'ü hedefleyen kök hücre veya gen tedavileri halen araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır. Pulmoner arter hipertansiyonu hastalarındaki akut SağKY yönetiminde komite 3 önemli noktayı vurgulamaktadır. Birincisi, artmış dolum basıncının (sağ atriyal basınç >10–15 mmHg) kanıtları olan hastalarda sıvı yüklemekten kaçınılmalıdır, çünkü bu durum SağV'de daha fazla gerilim oluşturduğu, ventriküller arası bağıllık nedeniyle septal yer değiştirmeyi ve perikardın kısıtlayıcı etkisini arttırdığı için ventrikül performansını kötüleştirir. İkincisi, hipotansiyon-ventrikül iskemisi kısır döngüsü ve ileri hemodinamik kötüleşmeyi engellemek için her türlü çaba sarf edilmelidir; bu çabalar, atriyal aritmilerin ivedi bir şekilde kardiyoversiyonunu, inotropik veya vazopresör desteğin erken başlatılmasını ve hiperkapni veya intratorasik basınç artışından kaçınılmasını ve gerekirse ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun uygulanmasını içerir. Üçüncü olarak, inotrop ya da vazopresör olarak hangi ajanın seçileceği halen net değildir; en sık kullanılan ajanlar dobutamin, dopamin, norepinefrin ve levosimendandır. [2,139-141]

### **Yeni pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavilerinin geliştirilmesinde sağ kalp araştırmalarının rolü**

Pulmoner vasküler yapıyı etkileyen ilaçlar sağ kalp için zararlı olabileceğinden Görev Grubu; PAH

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

### **Geleceğe bakış**

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

*Dr. Vonk-Noordegraaf, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, United Therapeutics, Lilly, Pfizer ve Novartis'ten konferans ücretleri almış olup Actelion ve Bayer endüstri danışma kurulu üyesidir. Ayrıca, Actelion, Bayer ve Pfizer yürütme kurulunda görevlidir. Dr. Chin, Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis, United Therapeutics, GeNO ve Ulusal Sağlık Enstitülerinden (National Institutes of Health) araştırma fonları ve Actelion, Bayer ve Gilead'in danışma kurullarında hizmet bedeli almıştır. Dr. Forfia, Actelion ve United Therapeutics'in danışmanıdır. Dr. Lumens, Dr. E. Dekker Hollanda Kalp Vakfı Programı (Dr. E. Dekker Program of the Dutch Heart Foundation [NHS-2012T010]) kapsamında araştırma fonu almıştır. Dr. Oudiz, Actelion, AIREs, Bayer, Gilead, Ikaria, Lung LLC, Pfizer, United Therapeutics'den bağışlar, araştırma fonu, danışmanlık, konuşma ücreti ve hizmet bedeli almıştır. Dr. Provencher, Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Unither Biotech'den danışmanlık ücreti, Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline'dan araştırma fonları ve*

*Actelion'dan konuşmacı ücreti almıştır. Dr. Torbicki Actelion, Bayer, AOP, United Therapeutics ve GlaxoSmithKline konuşmacı ücreti almış, Actelion, Bayer, AOP ve GlaxoSmithKline'in danışma kurulları ve bilimsel komitelerinde görev üstlenmiştir. Dr. Voelkel, Actelion ve United Therapeutics'den klinik öncesi çalışmalar için destek fonu almıştır. Dr. Hassoun, Gilead, Merck, Bayer ve Novartis'in danışma kurullarına katılmış, Erken ve Uzun Dönem Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Tedavisini Değerlendirme Kayıtları çalışması (the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) için United Therapeutics'den araştırma fonu almış ve araştırması Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün (National Heart, Lung, and Blood Institute) P50 HL084946 ve R01 HL114910 kodlu fonlarıyla desteklenmiştir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir dış bağlantıları olmadığını bildirmiştir. Dr. Vonk-Noordegraaf ve Dr. Haddad da bu makaleye eşit oranda katkıda bulunmuştur .*

#### KAYNAKLAR

- Chesler NC, Roldan A, Vanderpool RR, Naeije R. How to measure pulmonary vascular and right ventricular function. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. New York, NY: IEEE, 2009: 177–80.
- Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin* 2012;30:167–87.
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655–65.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117: 1436–48.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120:992–1007.
- Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114:1883–91.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122:164–72.
- Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:252–60.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–41.
- Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:1906–12.
- Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140:272–8.
- Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011;107:628–32.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122: 156–63.
- Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:799–803.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–9.
- Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–309.
- van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–7.
- Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157–61.
- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
- Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during

- treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8.
23. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:374–7.
  24. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725–32.
  25. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–32.
  26. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
  27. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:2475–83.
  28. Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail* 2011;17:533–9.
  29. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359–67.
  30. Haddad F, Peterson T, Fuh E, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2011;4:692–9.
  31. Sztymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286–93.
  32. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijalkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2008;66:1033–9.
  33. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341–4.
  34. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90.
  35. Belenkie I, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction: from bench to bedside. *Ann Med* 2001;33:236–41.
  36. Hardziyenka M, Campian ME, Verkerk AO, et al. Electrophysiologic remodeling of the left ventricle in pressure overload-induced right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2193–202.
  37. Nagendran J, Michelakis ED. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296: H1723–6.
  38. Sutendra G, Bonnet S, Rochefort G, et al. Fatty acid oxidation and malonyl-CoA decarboxylase in the vascular remodeling of pulmonary hypertension. *Sci Translat Med* 2010;2:44ra58.
  39. Archer SL, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JG, Weir EK. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 $\alpha$ -Kv1.5 O<sub>2</sub>-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H570–8.
  40. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794–804.
  41. Voelkel NF, Natarajan R, Drake JI, Bogaard HJ. Right ventricle in pulmonary hypertension. *Compr Physiol* 2011;1:525–40.
  42. Dell'Italia LJ, Walsh RA. Application of a time varying elastance model to right ventricular performance in man. *Cardiovasc Res* 1988; 22:864–74.
  43. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;110:2010–6.
  44. Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118:1486–95.
  45. Tanaka Y, Takase B, Yao T, Ishihara M. Right ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:426–36.
  46. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138: 1383–94.
  47. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105:1186–91.
  48. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287–9.
  49. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP, Paulus WJ, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. *Eur Respir Rev* 2010;19:72–82.
  50. Handoko ML, Lamberts RR, Redout EM, et al. Right ven-



- tricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: a study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1752–9.
51. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–7.
  52. Mauritz GJ, Vonk-Noordegraaf A, Kind T, et al. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:5.
  53. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Gan CT, Boonstra A, Postmus PE. Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. *Chest* 2005;128:628S–30S.
  54. Lumens J, Arts T, Marcus JT, Vonk-Noordegraaf A, Delhaas T. Early-diastolic left ventricular lengthening implies pulmonary hypertension-induced right ventricular decompensation. *Cardiovasc Res* 2012;96:286–95.
  55. Helderma F, Mauritz GJ, Andringa KE, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1362–8.
  56. Sanz J, Dellegrattaglia S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:731–5.
  57. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk Noordegraaf A, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 349–55.
  58. Bessa LG, Junqueira FP, Bandeira ML, et al. Pulmonary arterial hypertension: use of delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in risk assessment. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:336–43.
  59. Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, et al. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:87–94.
  60. Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:268–71.
  61. Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994;73:494–500.
  62. Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:776–81.
  63. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1673–9.
  64. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of doublelung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–84.
  65. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1140–9.
  66. Chesler NC, Argiento P, Vanderpool R, D’Alto M, Naeije R. How to measure peripheral pulmonary vascular mechanics. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New York, NY: IEEE, 2009:173–6.
  67. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6:953–63.
  68. Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 1315–20.
  69. Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: a study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2154–60.
  70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:1688–95.
  71. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19: 197–203.
  72. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289–97.
  73. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9:607–21.
  74. Mitchell JR, Doig CJ, Whitelaw WA, Tyberg JV, Belenkie I. Volume loading reduces pulmonary vascular resistance in ventilated animals with acute lung injury: evaluation of RV afterload. *Am J Physiol Regulat Integr Compar Physiol* 2011;300:R763–70.
  75. Norton JM. Toward consistent definitions for pre-load and afterload. *Adv Physiol Educ* 2001;25:53–61.
  76. Lumens J, Delhaas T. Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model. *Am J Cardiol* 2012;110:39S–48S.
  77. Arts T, Lumens J, Kroon W, Delhaas T. Control of whole heart geometry by intramyocardial mechano-feedback: a model study. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002369.



78. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J* 2012;40:1555–65.
79. Guihaire J, Bogaard HJ, Flecher E, et al. Experimental models of right heart failure: a window for translational research in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:689–99.
80. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009;120:1951–60.
81. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2010;16:250–9.
82. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161–71.
83. Tudor RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:260–6.
84. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005;6: 826–35.
85. Drake JL, Bogaard HJ, Mizuno S, et al. Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1239–47.
86. Raizada V, Thakore K, Luo W, McGuire PG. Cardiac chamberspecific alterations of ANP and BNP expression with advancing age and with systemic hypertension. *Mol Cell Biochem* 2001;216:137–40.
87. Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2005;11:425–31.
88. Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, Preston IR, Hill NS, Farber HW. Pulmonary hemodynamic responses to brain natriuretic peptide and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;129:417–25.
89. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997;100:2315–24.
90. Urashima T, Zhao M, Wagner R, et al. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1351–68.
91. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238–48.
92. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, et al. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:168–78.
93. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Dynamic microRNA expression during the transition from right ventricular hypertrophy to failure. *Physiol Genom* 2012;44:562–75.
94. Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS, et al. Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:231–40.
95. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013;128:2016–25.
96. von Haehling S, von Bardeleben RS, Kramm T, et al. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010;144:206–11.
97. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Biol* 2006;41:296–307.
98. Sanz J, Conroy J, Narula J. Imaging of the right ventricle. *Cardiol Clin* 2012;30:189–203.
99. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
100. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542–51.
101. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2013;15:771–5.
102. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011;4:276–85.
103. Riley RL, Himmelstein A, et al. Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Physiol* 1948;152:372–82.
104. Fowler NO. The normal pulmonary arterial pressure-flow relationships during exercise. *Am J Med* 1969;47:1–6.
105. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012;39:319–28.
106. D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart* 2011;97:112–7.
107. Reeves JT, Linehan JH, Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L419–25.

108. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs right-sided heart catheterization. *Chest* 2010;138:270–8.
109. Argiento P, Chesler N, Mule M, et al. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35:1273–8.
110. D'Andrea A, Naeije R, D'Alto M, et al. Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. *Chest* 2011;139:788–94.
111. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881–6.
112. Whyte K, Hoette S, Herve P, et al. The association between resting and mild-to-moderate exercise pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2012;39:313–8.
113. Saggari R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R. Pulmonary vascular responses to exercise: a haemodynamic observation. *Eur Respir J* 2012;39:231–4.
114. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 630–4.
115. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1137–42.
116. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–9.
117. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:642–50.
118. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733–44.
119. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–70.
120. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:628–36.
121. Haeck ML, Scherptong RW, Antoni ML, et al. Right ventricular longitudinal peak systolic strain measurements from the subcostal view in patients with suspected pulmonary hypertension: a feasibility study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:674–81.
122. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011;20:243–53.
123. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1003–9.
124. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–87.
125. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8: 317–21.
126. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:935–43.
127. McCann GP, Beek AM, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;112:e268.
128. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108: 844–8.
129. Velez-Martinez M, Ayers C, Mishkin JD, et al. Association of cardiac troponin I with disease severity and outcomes in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2013;111:1812–7.
130. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci* 2010;119:207–13.
131. Heresi GA, Tang WH, Aytekin M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:939–44.
132. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–21.
133. Kerbaul F, Brimiouille S, Rondelet B, Dewachter C, Hubloue I, Naeije R. How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:846–50.
134. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92.
135. de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012;5:97–105.
136. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction

- in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:652–60.
137. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of betablockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–6.
138. Haddad F, Ashley E, Michelakis ED. New insights for the diagnosis and management of right ventricular failure, from molecular imaging to targeted right ventricular therapy. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:131–40.
139. Lambermont B, D’Orio V. The role of right ventricular-pulmonary arterial coupling to differentiate between effects of inotropic agents in experimental right heart failure. *Crit Care Med* 2006;34:2864–5.
140. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035–40.
141. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006;34:2814–9.
142. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
143. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171–7.

---

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

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