

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON HASTALARINDA SAĞ KALP
DEĞERLENDİRİLMESİNDE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÇELİK SÜMER

DANIŞMAN
PROF. DR. NİGAR GÜLFER OKUMUŞ

İSTANBUL, 2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitim hayatım boyunca değerli desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gülfer Okumuş'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülin Çağatay'a, Prof. Dr Zeki Kılıçaslan'a, Prof. Dr. Orhan Arseven'e, Prof. Dr. Feyza Erkan Krause'ye, Prof. Dr. Mustafa Erelel'e, Prof. Dr.Esen Kıyan'a, Prof. Dr. Ziya Gülbaran'a, nükleer tıp ile ilgili tüm yardım ve katkıları için Prof. Dr. Cüneyt Türkmen'e ve Uzm. Dr. Emine Gökür Işık'a, kardiyolojik açıdan iş birliği için Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, uzmanlık eğitimimin her aşamasında çok önemli katkıları olan Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e, sadece tezimin istatistiği değil her anlamdaki desteği için Uzm. Dr. Elif Altundaş Hatman'a, daima yanımda olan meslektaşlarım Uzm. Dr. Nuran Gökbulut'a, Uzm. Dr. Gonca Öcal'a ve Uzm. Dr. Fatih Zengin'e, yardıma ihtiyacım olduğumda her zaman yol göstericilikleri için Uzm. Dr. Coşkun Canıvar'a ve Uzm. Dr Nilay Akbay'a, tezime sonsuz katkıları için uyku teknikeri Algın Eraslan ve tıbbi sekreterimiz Seda Ersoy'a, bu zorlu süreçte aldığım tüm kararlarda beni destekleyip yanımda durdukları için sevgili aileme ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm emekçi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Sizler olmasaydınız yapamazdım.

Dr. Çelik Sümer

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımı	3
Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması	5
Pulmoner Hipertansiyonun Patolojisi	6
➤ Grup 1 PH Patolojisi	6
➤ Grup 2 PH Patolojisi	7
➤ Grup 3 PH Patolojisi	7
➤ Grup 4 PH Patolojisi	7
➤ Grup 5 PH Patolojisi	8
Pulmoner hipertansiyonun genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	10
➤ Grup 1 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	10

➤ Grup 2 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	11
➤ Grup 3 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	12
➤ Grup 4 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	12
➤ Grup 5 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	12
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (Grup 1)	13
➤ Tanı	13
○ Fizik Muayene Bulguları	13
○ Elektrokardiyogram	14
○ Akciğer Grafisi	14
○ Solunum Fonksiyon Testleri	14
○ Ekokardiyografi	14
○ Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi	15
○ Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi	16
○ Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi	16
○ Kan Testleri ve İmmünoloji	16
○ Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite	17
➤ Tanısal Algoritma	20

PAH Tedavisi	24
○ Kalsiyum Kanal Blokerleri	24
○ Prostanoidler	25
○ Endotelin Reseptör Antagonistleri	26
○ Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörleri	27
➤ PAH Tedavisinde Risk Sınıflaması	27
➤ PAH'da Tedavi Algoritması	28
PULMONER HİPERTANSİYON VE PET/BT	32
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	37
TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

6 DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

6 DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi

AIR: Rastgele Yöntemli Aerosollü İloprost Çalışması (Aerosolized Iloprost Randomized study)

AKG: Arter Kan Gazı

ANA: Anti Nükleer Antikor

APAH: diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (associated pulmonary arterial hypertension)

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Transaminaz

ASD: Atriyal Septal Defekt

BDH: Bağ Dokusu Hastalığı

BMP: Bone Morphogenic Protein (Kemik Morfogenetik Proteini)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cGMP: Cyclic Guanosine Monophosphate (Halkasal Guanozin Monofosfat)

DKH: Doğumsal Kalp Hastalığı

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ERA: Endotelin Reseptör Antagonisti

ERS: European Respiratory Society

ET: Endotelin

FDG: Fluorodeoksiglukoz

FEV1: Birinci Saniye Zorlu Ekspirium Volümü

FS: Fonksiyonel Sınıf

FVC: Zorlu Vital Kapasite

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

HT: Hipertansiyon

INR: International Normalized Ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

i.v.: İntravenöz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KD: Kalp Debisi

KDH: Kollojen Doku Hastalıkları

Kİ: Kardiyak İndeks

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

LAM: Lenfanjiyoleiomyomatosis

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MBDH: Mikst Bağ Dokusu Hastalığı

NO: Nitrik Oksit

PA: Pulmoner Arter

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PDE: Fosfodiesteraz

PE: Pulmoner Emboli

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PKUB: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı (PWP, pulmonary wedge pressure)

PLHH: Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz

PSA: Prostatiklin Analoğu

PRO-BNP: Pro-hormon B-tip Natriüretik Peptit

PVOH: pulmoner venooklüzif hastalık

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

RAP: Sağ Atriyal Basıncı (Right Atrial Pressure)

REVEAL: Registry to Evaluate And Long-term PAH Disease Management

RF: Romatoid Faktör

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

Sat O2: Oksijen Saturasyonu

SC: Subkutan

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu

SPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

TAPSE triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi

TBG transpulmoner basınç gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB)

TGF: Tumor Growth Factor

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TY: Triküspit yetmezliği

YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Sınıflandırılması	4
Tablo 2: Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması	5
Tablo 3: Mekanizmaları belirsiz PH	9
Tablo 4: İlaç ve toksinlere bağlı PAH	11
Tablo 5: Pulmoner vazoreaktivite testi sırasında kullanılan ilaçların uygulama yolu, yarılanma ömrü, doz aralığı, doz artırımı ve uygulama süresi	18
Tablo 6: Sağ kalp kateterizasyonu için öneriler	19
Tablo 7: Vazoreaktivite testi için öneriler	19
Tablo 8: Ekokardiyografik PH tanısı, semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanı olasılığı	21
Tablo 9: PAH tanısı ile ilgili tavsiyeler	22
Tablo 10: Pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflandırması	23
Tablo 11: PAH'da basitleştirilmiş risk derecelendirmesi	28
Tablo 12: Hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri	37
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu FDG değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 14: Fonksiyonel Sınıf IV olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması	38
Tablo 15: Olguların tedavi öncesi ve sonrası takip parametrelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 16: Olguların tedavi öncesi ve 6. aydaki SUV değerlerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: PAH'da tedavi algoritması	31
Şekil 2: Sağ ventrikül FDG tutulumu ve ortalama PAB	41
Şekil 3: Sağ atriyum FDG tutulumu ve sağ atriyum	42



ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), profileratif değişiklikler ile seyreden pulmoner vasküler yeniden yapılanma ve hipoksi gibi multifaktöriyel nedenler ile hem sağ ventrikül hem de pulmoner arterlerde glikolizde artışa sebep olur. 2-deoksi-2- [(18) F] -floro-d-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan glikoz metabolizması ölçümü, pulmoner vasküler yeniden yapılanma ve sağ kalp değerlendirmesi için non-invaziv bir şekilde bilgi sağlayabilir.

Çalışmamızda 11 idiyopatik pulmoner arteriyal hipertansiyon (IPAH) ve 6 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastası ile 30 kontrolün sağ ventrikül ve akciğerler alanlarındaki FDG-PET tutulumu karşılaştırıldı. Tüm katılımcılara sağ kalp kateterizasyonu, FDG-PET çekimi, ekokardiyografik inceleme, altı dakika yürüme testi (6DYT), NT-proBNP bakıldı. Takibe alınan hasta grubundan 11 hastaya tedavi altındaki 6. aylarının sonunda bu parametreler tekrarlandı. Kontrol grubu ile yeni tanı almış pulmoner hipertansiyon hastalarının verileri analiz edildiğinde PH hastalarının sağ ve sol akciğerlerindeki FDG tutulumu ($p=0,004$ ve $p=0,006$), sağ atriymdaki FDG tutulumu ($p=0,000$) ve sağ ventriküldeki FDG tutulumu ($p=0,000$) kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek iken sol ventrikül tutulumları arasında fark saptanmadı. Başlangıç fonksiyonel sınıfları (FS) IV olan 4 hasta diğer hastalar ile karşılaştırıldığında ise fonksiyonel sınıf IV olan hastaların sağ ventrikül ($p=0,012$) ve sağ atriym ($p=0,020$) FDG tutulumları arasında anlamlı fark saptandı. Sağ kalan 11 olgunun tedavi başlangıcında ve 6. ayın sonunda çekilen PET/BT'lerinin FDG tutulumlarının karşılaştırılması yapıldığında her iki akciğer alanlarındaki FDG, sağ ventrikül FDG ve sağ atriym FDG tutulumlarında azalma olmasına rağmen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm olguların FDG tutulumları regresyon analizine koyulduğunda tüm değişkenler içerisinde sağ ventrikül FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı arasında yüksek düzeyde ($r=0,7$ $p=0,012$) ve sağ atriym FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen sağ atriyal basınç arasında orta düzeyde ($r=0,5$ $p=0,020$) pozitif korelasyon saptanırken, PVR değeri ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak PET'teki sağ atriyal ve ventriküler artmış FDG tutulumu pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyon olgularında sağ kalpte FDG tutulum varlığının sağ kalbi değerlendirmede ve hastalık prognozunu belirlemede kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik hipertansiyon, pozitron emisyon tomografisi, sağ kalp kateterizasyonu



ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is associated with a metabolic shift towards glycolysis in both the right ventricle and lungs. This results in increased glucose uptake to compensate for the lower energy yield of glycolysis, which creates a potential for 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) to be a useful tool in the non-invasive evaluation of PH patient's right heart and pulmonary vascular remodeling.

We investigated the utility of PET for PH by comparing FDG-PET uptake in the right ventricle and lungs in 17 participants with Group I (IPAH) and CTEPH patients and 30 healthy controls. All participants underwent gated FDG-PET scanning in the fasting state, right heart catheterization, ECHO, six-minute walk test (6MWT), and blood draw for NT-proBNP. 11 patients repeated FDG-PET after 6-month treatment. Right and left lung FDG ($p= 0,004$ and $p= 0,006$), right atrium FDG ($p= 0,000$) and right ventricle FDG ($p= 0,000$) were significantly increased compared with controls; while the FDG in left ventricle showed no difference. The patients with functional class IV at the beginning has a significant increase in their right atrial ($p = 0, 012$) and right ventricular FDG compared with the other patients right atrial and ventricular FDG ($p= 0,020$). In a total of 11 patients who performed PET scans before and after 6 months of treatment, there is no significant difference between before and after FDG of right atrium, right ventricle and lungs, although the values are decreased. Right atrial FDG strongly correlated with right atrial pressure ($r=0,5$ $p= 0,020$) and right ventricular FDG ($r=0,7$ $p=0,012$) correlated with mean pulmonary arterial pressure.

In conclusion; increased right atrial and ventricular FDG indicates increased pulmonary arterial pressure. That might be useful for right ventricle evaluation and also useful for detection of PHT and patients prognosis.

Key words: Idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic hypertension, positron emission tomography, right heart catheterization

1.GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) başlangıç döneminde non-spesifik ve sessiz ilerleyen bulguları ile tanı ve tedavisinde en çok zorluk yaşanan hastalıklardan biridir. Birçok alt gruba sahip olmak ve grupların görülme sıklığı değişmekle beraber erişkin nüfusta hesaplanan en düşük pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) prevalansları, sırasıyla milyonda 15 ve 5.9 olgudur (1,2).

İPAH, morfolojik olarak vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarlarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme ve inflamasyon ile seyreden, nedeni bilinmeyen, kronik ilerleyici bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu sonucu kronik olarak vazodilatör nitrik oksit ve prostasiklin üretimi bozulur; vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1)de artma olur. Böylece vasküler tonus artışı ile vasküler yapılanma uyarılır ve prostasiklin, nitrik oksit (NO), ET1, angiopoetin-1, serotonin, sitokinler, kemokinler, TGF-B ailesi etkinleşir. Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonus artışına neden olmakta ve endotel ve düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerini ilgilendiren proliferatif değişiklikler sonucunda vasküler yeniden biçimlenmeyi teşvik etmekte ve pulmoner arter basıncını arttırmaktadır.

Hastalığın tanısında yardımcı olacak farklı türde yöntemler yer almakta olup sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile gösterilecek ortalama pulmoner arter basınç (PAB) yüksekliği ile kesin tanı konmaktadır. Deneyimli PH spesifik merkezler tarafından yapıldığında morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 civarındadır (3). Günümüzde PH spesifik merkezlerin sayısının az olması, iş yükü fazlalığı, SKK'nin invaziv bir işlem olması ve işlemi yapacak deneyimli personel gereksinimi gibi sebepler erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu bu hastalık grubunda alternatif tanı yöntemi arama ihtiyacı doğurmuştur. Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi ile yapılmış birkaç çalışma bu alanda öncü olmuştur.

Dokuların glukoz metabolizması 2-[18F]-Fluoro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) çekimleri ile değerlendirilebilir. 18FDG bir glukoz analogu olup, hücre içerisine girip fosforilize edilerek FDG-6-PO₄'e dönüştükten sonra hücre dışına çıkamaz. Hücre içerisinde biriken bu molekülün yaydığı sinyaller PET görüntüleme ile görüntülenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı bir miyokard metabolizması doğası gereğın öncelikli olarak yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonundan enerjisini elde ederken PAH hastalarında artmış basınç ve

volüm sebebi ile sağ kalpte morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler baş göstererek myokard dokusunu oksidatif fosforilasyondan glikoliz yolağına kaydırđıđı görölmektedir. Ayrıca vazokonstriksiyon, damar duvarlarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme ve inflamasyon sonucu artan metabolik ihtiyaç doğrultusunda pulmoner vasküler yapılarda da glikoliz metabolizması artar.

Bu çalışmanın amacı PAH patogenezi doğrultusunda pulmoner ve kardiyak yapılarda artmış glikoliz metabolizmasından faydalanarak PH hastalarının tanısında alternatif bir yöntem olarak Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) yerini araştırmaktır. Çalışmaya idiyopatik pulmoner hipertansiyon ve inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastaları dahil edilmiş, kontrol grubu olarak da toraks dışı malignite nedeniyle PET/BT çekimi yapılan ve herhangi bir respiratuvar ya da kardiyak rahatsızlık öyküsü olmayan olgular seçilmiştir. Çalışma grubundaki olgulara uygun PAH spesifik tedavi başlanarak başlangıç ve tedavi sonrasındaki sağ ventrikül FDG tutulumları ile tanı anındaki ve altıncı aydaki SKK, ekokardiyografik inceleme, 6 dakika yürüme tetkikleri, pro-BNP seviyeleri ile ilişkisi analiz edilmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımı

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yapıların kronik bir hastalığı olup pulmoner vasküler dirençte (PVD) artış ile sağ kalp yetmezliğine ve ölüme yol açan artan bir hastalıktır (4). İlk kez 1901 yılında Arjantinli doktor A. Ayerza tarafından “pulmoner vasküler skleroz” olarak tanımlanan hastalık daha sonraki yıllarda “Ayerza Hastalığı” olarak da adlandırılmıştır (5). Takip eden yıllarda hastalığa neden olan bazı risk faktörleri tanımlanmış ve bu gruba “sekonder pulmoner hipertansiyon” denilmiştir. Herhangi bir riskin bulunamadığı grup ise “primer pulmoner hipertansiyon” olarak adlandırılmıştır.

Mevcut veriler ışığında pulmoner hipertansiyonun ilk hemodinamik tanımı 1973 Cenevre 1. WSPH toplantısında PH, istirahatte ve supin pozisyonunda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) değerinin >25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır. 1998'deki Evian Toplantısı'nı takip eden her beş yılda bir (Venedik 2003, Dana Point 2008, Nice 2013) düzenlenen toplantılarda da bu tanım değiştirilmeden kullanılmıştır. Son dönemlerde zaman içinde biriken veriler yeniden değerlendirildiğinde dinlenme sırasında ölçülen normal ortalama PAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (6, 7). Bununla birlikte 2018 yılında Nice'te düzenlenen 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu çalışma grubu uzlaşısına göre PH istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 20 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır.

Egzersiz sırasındaki PH'nin SKK ile değerlendirilen ortalama PAB değerinin >30 mmHg olması şeklinde tanımlanması yayımlanmış verilerle desteklenmemekteydi ve sağlıklı bireylerde çok daha yüksek değerler saptanabilmekteydi (6). ERS 2017 toplantısı ile birlikte ise egzersiz PH tanımı tekrar kullanılmaya başlanmıştır. PVH tanısının duyarlılığını artırmak, bazı hastalardaki egzersiz dispnesinin nedenini açıklayabilmek için egzersiz PH tanımı (egzersizin indüklediği PH yerine) kullanılması uygun görüldü. PH ort. PAB >20 mmHg olarak tanımlanınca anormal PA basınç artışı olan hastaların tanınması için duyarlılık arttı. PVR >3 WU olarak tanımlanınca ise PVH tanısı için özgüllük arttı. Egzersiz PH tanımlaması ile de PVH erken tanısı için duyarlılığın daha da artması beklenmektedir.

Hemodinamik verilere ışığında pulmoner kapiller uç (wedge) basıncı (PKUB), pulmoner vasküler direnç ve kardiyak debi (KD) değerlerinin farklı kombinasyonlarını temel alan ve temelde pre-kapiller ve post-kapiller olmak üzere farklı PH tanımları yapılmıştır. Prekapiller PH; Ortalama PAB>20 mmHg, PKUB<15mmHg ve PVR>3 WU iken postkapiller PH; Ortalama PAB>20 mmHg, PKUB>15mmHg ve PVR>3 WU olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik sınıflandırılması

Tanım	Özellikler	Klinik Gruplar
Pulmoner Hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB>20 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB>20 mmHg PKUB <15 mmHg Kardiyak debi normal ya da azalmış	Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon Grup 3: Akciğer hastalıklarına bağlı PH Grup 4: Kronik tromboemboli PH Grup 5: Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü
Postkapiller PH	Ortalama PAB>20 mmHg PKUB >15 mmHg Kardiyak debi normal ya da azalmış	Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH

Klinik sınıflamada içerisinde ise prekapiller PH 1., 3., 4. ve 5. klinik grupları kapsarken, postkapiller PH 2. klinik grup olarak nitelendirilmektedir (Tablo 1).

2.2 Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması

1973'te Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen ilk uluslararası pulmoner hipertansiyon konferansında benimsenen kararlardan bu yana klinik PH tanısı ve sınıflandırması bir dizi değişiklik geçirmiştir. İlk sınıflamadan 25 yıl sonra Evian (Fransa)'da PH ilk defa 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmış olup; 2003 Venice (İtalya) toplantısında ise Evian sınıflandırmasında küçük değişiklikler yapılmıştır. 2008 yılında Dana Point (Amerika)'teki 4. Dünya PH'ye takiben 2018 yılında Nice (Fransa)'te yapılan sempozyumda genel yaklaşım ve yapı korunurken, bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılması konusunda görüş birliğine varılarak bu klinik sınıflama son halini almıştır (7). PH saptanan klinik durumlar patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 1.1. İdiyopatik
 - 1.2. Vazoreaktif PAH
 - 1.3. Kalıtsal
 - 1.4. İlaçlara ve diğer toksinlere bağlı
 - 1.5. Diğer hastalıklarla ilişkili
 - 1.5.1. Bağ dokusu hastalığı
 - 1.5.2. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
 - 1.5.3. Portal hipertansiyon
 - 1.5.4. Doğuştan kalp hastalığı
 - 1.5.5. Şiştozomiyaz
 - 1.6. Venöz/kapiller (PVOD/PCH) tutulumun belirgin belirtileri olan PAH
 - 1.7. Yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 2.1. Korunmuş EF lu kalp yetmezliğine bağlı PH
 - 2.2. Azalmış EF lu kalp yetmezliğine bağlı PH
 - 2.3. Kapak hastalığı
 - 2.4. Doğuştan post kapiller obstrüktif lezyonlar
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 3.1.Obstrüktif akciğer hastalığı
 - 3.2.Restriktif akciğer hastalığı
 - 3.3.Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
 - 3.4.Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi
 - 3.5.Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH
 - 4.1.Kronik tromboemboli pulmoner hipertansiyon
 - 4.2.Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
5. Mekanizmaları belirsiz PH
 - 5.1.Hematolojik bozukluklar
 - 5.2.Sistemik bozukluklar
 - 5.3.Diğerleri
 - 5.4.Kompleks doğuştan kalp hastalığı

2.3 Pulmoner hipertansiyonun patolojisi

Her PH grubu kendi içerisinde farklı etiyolojik sebeplere sahip olduğundan dolayı farklı patolojik özellikler barındırmaktadır. Hastalığın prognozunu ve hastalığa yönelik tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için her bir grubun patolojisi kendi içerisinde ayrı olarak değerlendirilmelidir.

2.3.1. Grup 1 PH patolojisi

Patolojik değişiklikleri başlatan süreçler kesin olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli biyokimyasal yolakları ve hücre tiplerini ilgilendiren multifaktöriyel etkenlerin olduğu kabul edilmektedir.

Hastalığın gelişmesinde önemli bir rol oynayan PVD artışında etkili olan farklı mekanizmalar arasında vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarlarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme, inflamasyon ve tromboz sayılabilir.

Endotel disfonksiyonu sonucu kronik olarak vazodilatör nitrik oksit ve prostasiklin üretimi bozulur; vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1)de artma olur. Böylece vasküler tonus artışı ile vasküler yapılanma uyarılır ve prostasiklin, nitrik oksit (NO), ET1, angiopoetin-1, serotonin, sitokinler, kemokinler, TGF-B ailesi etkinleşir (8). Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonus artışına neden olmakta ve endotel ve düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerini ilgilendiren proliferatif değişiklikler sonucunda vasküler yeniden biçimlenmeyi teşvik etmektedir.

Ayrıca PAH hastalarında protrombotik anormallikler olduğu gösterilmiştir ve gerek ince distal pulmoner arterlerde, gerekse elastik proksimal pulmoner arterlerde trombüsler saptanmaktadır. Genellikle pulmoner venlerde tutulum yoktur.

2.3.2 Grup 2 PH patolojisi

Sol ventrikül doluş basıncının ya da sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ortaya çıkan bir postkapiller pulmoner hipertansiyondur. Şiddetli sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60'a yakın bir bölümü, izole sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70'e varan bir kısmı PH ile başvurabilir (9).

2.3.3 Grup 3 PH patolojisi

Hipoksi nedenli vazokonstriksiyon temel patolojidir. İlerlemiş KOAH'ta, PH prevalansı yüksektir (>%50),^{35,36} ancak PH genellikle hafif şiddettedir. İnterstisyel akciğer hastalığında PH prevalansı %32 ile %39 arasında değişmektedir (10). Akciğerlerde amfizemle birlikte fibrozis bulunması durumunda PH prevalansı daha yüksek olabilmektedir (11).

2.3.4 Grup 4 PH patolojisi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) başta olmak üzere pulmoner arterlerin obstrüktif patolojilerini içerir. Akut pulmoner embolinin (PE) geç komplikasyonudur. Akut PE

geçiren hastalarda yaklaşık 1 ay içinde akciğerlerdeki trombüsün tamamen erimesi ve damar kan akımının normale dönmesi beklenir. Kronik trombüsler normal intimanın yerini alan organize trombüsler, damar lümenini tamamen yada kısmen tıkayarak, kan akımına engel olur. Zamanla bazı damarlarda arteriyopati, trombozlar ve yer yer de pleksiform yapılar da saptanır. Ancak KTEPH hastalarının sadece %75'inde PE öyküsü vardır (12). Akut PE sonrası 1 ve 2. yıllarda KTEPH kümülatif insidansı sırasıyla %3,1 ve %3,8 bulunmuştur (13).

2.3.5 Grup 5 PH patolojisi

Bu grup PH da pre-kapillerdir ve PH oluşumunda mekanizmaları belirsiz birçok faktörün katkısı olduğu düşünülmektedir. 2018 Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda splenektominin ve tiroid hastalıklarının sınıflamadan çıkarılması, lenfanjiyoleiomyomatozisin (LAM) grup 5'ten grup 3'e taşınması önerilmiştir. Splenektomi daha çok KTEPH ile ilişkilidir (kontrol grubuna göre IPAH sıklığı da artmış ancak en belirgin artış KTEPH grubunda olmuştur. Splenektomi bazalde var olan bir durumdan ziyade PH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve sınıflandırmadan çıkarılmasına karar verilmiştir. LAM'de ise şiddetli PH yaygın bir özellik değildir, PH gelişen olgularda hastalık genellikle hafiftir. PH bozulmuş akciğer fonksiyonu veya parankimal hastalıkla ilişkilidir. Bu nedenle grup 5'ten grup 3'e taşınmasına karar verilmiştir. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz (PLHH) olgularında ise PH sık görülmektedir (%43). Parankimal akciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişki açık değildir. Venöz tutulum ön plandadır. Geniş kohort çalışmaları yapılmaya kadar grup 5 de kalmasına karar verilmiştir.

Tablo 3 Mekanizmaları belirsiz PH

Hematolojik hastalıklar	Kronik hemolitik anemi Myeloproliferatif bozukluklar
Sistemik hastalıklar	Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis Gaucher hastalığı Glikojen depo hastalıkları Nörofibromatozis Sarkoidoz
Diğerleri	Kronik renal yetmezlik Fibröz mediastinit Segmental PH
Kompleks konjetinal kalp hastalıkları	

2.4. Pulmoner hipertansiyonun genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

2.4.1 Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Erişkin nüfusta hesaplanan en düşük pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) prevalansları, sırasıyla milyonda 15 ve 5.9 olgudur (1,2). En düşük PAH insidansı ise erişkin nüfusta yıl başına milyonda 2.4 olgudur. İskoçya'dan ve diğer bazı ülkelerden bildirilen son verilerde Avrupa'da genel nüfusta PAH prevalansının milyonda 15–50 arasında değiştiği doğrulanmaktadır. Fransız kayıtlarında hastaların %39.2'sinde İPAH saptandığı, %3.9'unda da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmektedir. Diğer hastalıklar ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH; associated pulmonary arterial hypertension) altgrubundaki hastaların %15.3'ünde bağ dokusu hastalıkları (BDH; esas olarak sistemik skleroz), %11.3'ünde doğumsal kalp hastalığı (DKH), %10.4'ünde portal hipertansiyon, %9.5'inde anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu vardır (1).

PAH genetiği ile ilgili bilgiler henüz sınırlıdır. Kemik morfogenetik protein (BMP) reseptör II (BMP-RII) geni (BMP2) APAH ve İPAH oluşumundan sorumlu olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (16). Bir ailede PAH saptandığında, olguların en az %70'inde kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 genini ilgilendiren “germline” mutasyonları saptanmaktadır (14, 15). Bu genin mutasyonları görünürde sporadik olan olguların %11–40'ında da saptanmakta, dolayısıyla PAH açısından başta gelen genetik yatkınlık faktörünü temsil etmektedir (16,17).

Çeşitli risk faktörleri içerisinde alki PAH için çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda klinik durumla ya da ilaçla PAH arasında bir bağlantı gösterilmesi durumunda kesin ilişki olduğu kabul edilir. Tek merkezde yürütülmüş bir olgu-kontrol çalışması ya da çok sayıda olgu serisinde ilişkinin gösterilmesi durumunda, olası olduğu kabul edilir. Kesin, mümkün, olası ve olasılık dışı olarak düzenlenen sınıflama 2018 Dünya Pulmoner Hipertansiyon Kongresi ile kesin ve olası olarak iki alt başlıkta yeniden düzenlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: İlaç ve toksinlere bağlı PAH

Kesin	Olası
Aminoreksin	Kokain
Fenfluramin	Amfetamin
Desfenfluramin	Fenilpropamin
Metamfetamin	L-triptofan
Benfluoreks	St. John's Wort
Dasatinib	İnterferon α ve β
Toksik kolza yağı	Alkilleyici ajanlar
Serotonin re-uptake inhibitörleri	Bosutinib
	HCV tedavisinde kullanılan DAAs
	Leflunomid
	İnduribin (Çince Qing-Dai otu)

2.4.2 Grup 2 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Herhangi bir genetik spesifik genetik bağlantı gösterilememiştir. Genellikle altta yatan kalp hastalığının şiddetine göre prevalansı artmakta olup şiddetli LV sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60'a yakın bir bölümü, izole LV diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70'e varan bir kısmı PH ile başvurabilir (18).

Şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hepsinde ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların da %65'e yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir (19, 20, 21).

2.4.3 Grup 3 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Hipoksomiye bağlı vasokontraksiyonun ön plana çıktığı bu grup için kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada PH'nin ağırlık derecesinde serotonin geni polimorfizminin belirleyici olabileceği gösterilmiştir (22).

İleri derecede KOAHA'ı olan hastalarda PH prevalansı %50 iken, bu oran interstisyel akciğer hastalığı (IAH) olanlarda %30-40 arası değişmektedir (23).

2.4.4 Grup 4 PH genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun toplum genelindeki insidansı %0,57, idiyopatik pulmoner tromboembolizm (PTE) geçiren hastalarda ise %1,5'tir (1-5). Ancak KTEPH hastalarının sadece %75'inde PTE öyküsü vardır (24). Akut PTE sonrası 1 ve 2. yıllarda KTEPH kümülatif insidansı sırasıyla %3,1 ve %3,8 bulunmuştur (25). Bu hastalarda emboli sonrası KTEPH geliştirme yatkınlığıyla ilgili herhangi bir genetik ilişki gösterilememiştir.

2.4.5 Grup 5 PH genetiği, epidemiyoloji ve risk faktörleri

Heterojen bir grup olmasından dolayı tüm grubu kapsayacak genellemeler yapılabilmesi mümkün değildir.

3.Pulmoner arteriyel hipertansiyon (Grup 1)

3.1. Tanı

PAH tanısı dışlama yoluyla konulan bir hastalık olduğu için tanıda klinik şüphe önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle açıklanamayan nefes darlığı ve/veya senkop bulguları olan genç kadın hastalarda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olduğu için akılda bulundurulması gerekmektedir. Başlangıçta spesifik bulgularının olmaması ve sessiz seyretmesi, hekimlerin hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmamaları gibi durumlar tanıda karşılaşılan güçlükler arasındadır. Özellikle öyküde efor dispnesi olan, minimal aktiviteyle dispne görülen, progresif nefes darlığı olan olgularda risk faktörlerinin varlığı/yokluğu aranmalı ve gerekli tanı yöntemlerine başvurulup, tanı konulduktan sonra hasta ilgili PH spesifik merkezlere yönlendirilmelidir.

Tarama yöntemleri semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen zamanı kısaltabilir ve erken tanı koymayı sağlayabilir ancak aynı zamanda ekonomik ve sağlık bakım giderlerinde artmış bir yüke neden olacaktır.

3.1.1 Fizik muayene bulguları

Bulgular başlangıçta silik olmakla birlikte hastalık ilerledikçe sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül yetmezliği geliştiğinde bulgular belirginleşmeye başlar. Olgularda siyanoz nadirdir, bulunduğu kongenital kalp hastalıkları, pulmoner veno-oklüzif hastalık dışlanmalıdır. Juguler venöz basınç artmıştır, belirgin a dalgası-sağ ventrikül doluş basıncını gösterir (26).

Kalp oskültasyonunda pulmoner odakta ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti sertleşmiştir (> % 90), ikinci kalp sesinde çiftleşme ile birlikte dir. Atriyal septal defektle birlikte olan olgularda inspirasyon ve ekspirasyonda değişikliğe uğramadan sabit üfürüm duyulur. Sol parasternal lift, sağ ventrikül S3 veya S4 galo ritmi, triküspit yetmezliği varsa halosistolik üfürüm duyulur (26).

Hepatomegali, pulsatil karaciğer, hepatojuguler reflü, alt ekstremitelerde ödem, asit, spider telenjiektazi, palmar eritem, testiküler atrofi bulunabilir. Ağız mukozasında telenjiektazilerin görülmesi herediter hemorajik telenjiektaziyi düşündürmelidir. Kalsinosis, sklerodaktili, telenjiektazis, Raynaud fenomeni ve digital ülserasyonlar skleroderma ile ilişkili PAH'ta

görülebilmektedir. Dijital clubbing İPAH'ta nadir olup tespit edildiği zaman konjenital kalp hastalıklarını veya pulmoner veno-oklüziv hastalığı düşündürmelidir (27).

3.1.2 Elektrokardiyogram

Erken evrede normal olup eğer kor pulmonale varsa elektrokardiyogramın (EKG) prognostik olduğu belirtilmektedir. PAH olgularının %87'sinde sağ kalp büyümesi, %79'unda sağ aks deviasyonu görülür (29). DII, DIII, aVF'de p pulmonale, V1, V2, V3'de T negatifliği ve ST-T depresyonu, V1'de R/S oranı >1 , V5, V6'da R/S oranı <1 , S1Q3, S1, S2 ve S3 paterni bulunabilir. EKG bulguları hemodinamik bulgularla ve ekokardiyografi (EKO) bulguları ile korele değildir. Nadiren, pulmoner arter kökünün dilate olduğu durumlarda EKG'de anginayı ve iskemiyi düşündürecek değişiklikler görülür (28).

3.1.3 Akciğer grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında toraks grafisi anormaldir (29). Bulgular arasında santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve sağ ventrikülde genişleme görülebilir. Sağ inen pulmoner arter çapı >16 mm, sol inen pulmoner arter çapı >18 mm olmasının PAH tanısı için sensitivitesi %98'dir. Hiler genişlik, transhiler oranda artma vardır. Yan grafi çekildiği zaman retrosternal bölge kalp tarafında doldurulmuştur (29). Ancak tüm bu bulgular PAH derecesini göstermez, alta yatan hastalığa ait bulguları yansıtmaktadır.

3.1.4 Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testinde (SFT) hafif, orta derecede akciğer hacimlerinde azalma, difüzyon kapasitesinde normalden azalmaya kadar giden değişiklikler olabilir. İPAH'lı hastaların yaklaşık %20'sinde restriktif defekt; % 40-80'inde difüzyon kapasitesinde hafif derecede azalma olduğu gösterilmiştir (30).

3.1.5. Ekokardiyografi

Sağ kalp hemodinamiği dahil birçok değişkenin saptanmasına olanak sağladığından transtorasik ekokardiyografi PH şüphesi olan hastalarda yol gösterici bir tetkiktir. Triküspit yetersizliği (TY) zirve akım hızı üzerinden PAB, Bernoulli denklemi ile hesaplanır.

Bernoulli denklemi=4x (triküspit yetersizliği akım hızı)² şeklindedir.

Bu şekilde pulmoner arter (PA) sistolik basıncı, sağ atriyum (RA) basıncı da tahmin edilerek hesaplanmaktadır. PA sistolik basıncı=TY basınç gradiyenti+tahmini RA basıncı şeklinde belirlenmektedir. RA basıncı ise, vena kava inferiörün çapına ve solunum ile kollabe olma yüzdesine göre tahmin edilir.

Ortalama PAB: 0.61 x sistolik PAB + 2 mmHg formülü ile hesaplanır (28).

PAB önemli bir parametre olmasına karşın, ciddi TY durumunda, olması gerekenden daha düşük bir değer ölçülebilmektedir; dolayısı ile hafif veya asemptomatik PH durumunda TY üzerinden PAB ölçümü her zaman güvenilir olmayabilir. Ayrıca, PA sistolik basınç hesaplarında 10 mmHg'nın üzerinde aşırı tahminler yapılması da yaygındır.

Ekokardiyografi, PH'den kuşulanılan ya da tanının doğrulandığı olgularda PH'nin nedenlerini saptamada yararlı olabilir. DKH'leri saptamada iki boyutlu, Doppler ve kontrast incelemeler kullanılabilir. Bir şant saptanamamasına karşın pulse dalga Doppleri/nabızlı Doppler incelemesinde hızlı pulmoner kan akışı ya da yalnızca orta derecede PH olmasına karşın, proksimal PA'da önemli düzeyde genişleme belirlenmesi durumunda, sinus venozus tipinde ASD ya da pulmoner venöz dönüş anomalisini dışlamak için kontrastlı transözofageal inceleme ya da kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gerekli olabilir.

3.1.6 Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

KTEPH tanısını koydurmada bilgisayarlı tomografiye (BT) göre duyarlılığı daha fazla olduğundan, KTEPH ayırıcı tanısı için önemli bir tetkiktir (34). Normal veya düşük olasılıklı bir ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllük ile KTEPH tanısından uzaklaştırır (31).

KTEPH' da ventilasyon normal olarak saptanırken, perfüzyon defektleri görülmektedir. KOAH' da özellikle üst akciğer zonlarında daha belirgin olmak üzere ventilasyon/perfüzyon oranı düşüktür. Kollajen doku hastalıklarında ventilasyonun artmış ve perfüzyonun azalmış olduğu bölgeler sintigrafide net olarak görülebilmektedir.

3.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi

PVOH kuşkusu bulunan olgularda çok yararlı olabilir. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'ı düşündürür; ek olarak lenfadenopati ve plevral efüzyon bulguları gözlemlenebilir (32). Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis interlobüler septalarda kalınlaşma ve lobüllerin ortasında görülen küçük nodüler opasiteler ile karakterizedir. Toraks BT'de KTEPH' da görülmesi beklenen bulgular mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme, pulmoner arter lümen çapında azalma, mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, kontrast madde verilince pulmoner arterlerde organize trombüsün görülmesidir. Kontrastlı BT anjiyografi, KTEPH tanısı ve cerrahi tedavisinin kararında yol göstericidir.

3.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) sağ ventrikül büyüklüğü, morfolojisi, fonksiyonu, sol ventrikül atım hacmi, pulmoner arter hakkında fikir verir (33). Özellikle PAH hastalarının takibinde, sağ ventrikül fonksiyonlarını takip etmek amacı ile kullanılır. Kardiyak MR'da sol ventrikül atım hacminin azalması, sağ ventrikül diyastol sonu hacminin artması, sol ventrikül diyastol sonu hacminin azalması kötü prognoz işaretleridir. MR anjiyografi ise pulmoner tromboendarrektomi öncesi ve sonrası her iki ventrikülün sistolik fonksiyonlarını belirlemek amacı ile kullanılabilir. Kardiyak MR görüntüleme özellikle konjenital kalp hastalıklarında defektlerin belirlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle transtorasik ekokardiyografinin yeterli olamadığı durumlarda önem taşımaktadır.

7.1.9 Kan testleri ve immünoloji

Tüm hastalarda rutin biyokimyasal parametreler, hematoloji testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Konnektif doku hastalıkları, HIV ve hepatitlerin ayırıcı tanısı açısından serolojik testler önem taşımaktadır. İPAH hastaların yaklaşık %40'ında, genellikle düşük titrelerde anti-nükleer antikor (ANA) pozitif saptanmıştır (34). Sistemik skleroz, konnektif doku

hastalıkları içinde PAH prevalansı en yüksek olan hastalık olduğu için ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gereklidir. Sınırlı sklerodermada anti-sentromer antikorlar, anti-dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To, U1-RNP antikorları pozitif saptanır. Yaygın sklerodermada ise U3-RNP antikorunun pozitif olması tipiktir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında anti-kardiyolipin antikorları pozitifdir.

KTEPH olgularında antifosfolipid antikorları, lupus antikoagulan ve anti-kardiyolipin antikorlarının varlığı araştırılmalıdır. Karaciğer hastalığı olan kişilerin %2'sinde PAH mevcuttur ve bu nedenle tüm PAH hastalarında karaciğer fonksiyon testlerine ve hepatit testlerine bakılmalıdır. PAH' da tiroid fonksiyon bozukluğu sık olarak görülebildiği için tiroid fonksiyon testlerine mutlaka bakılmalıdır (35).

3.1.10 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite

PH tanısının doğrulanması ve hastalığın özelliklerinin tespiti için zorunludur. Deneyimli merkezler tarafından yapıldığında morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 civarındadır (3). Sağ kalp kateterizasyonu sırasında sistolik, diyastolik ve ortalama PAB, sağ atrium basıncı, PKUB, sağ ventrikül basıncı, kalp debisi, kardiyak atım hacmi, PVD ölçülen parametrelerdir. Superiyor vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter oksijen saturasyonları ölçülür. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısının kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Ortalama PAB >20 mmHg
2. PKUB <15 mmHg
3. PVD>3 Wood ünite (250 dyn/s/cm -3)
4. Artmış sağ atriyum basınç (normali 2-7 mmHg)
5. Azalmış kardiyak atım hacmi (normali 4-8 l/dk)
6. Azalmış kardiyak indeks (normali 2.5-4.0 l/dk/m²)

Ortalama PAB 25-40 mmHg ise hafif PAH, 41-55 mmHg ise orta PAH, > 55 mmHg ise ciddi PAH olarak sınıflandırılır.

PAH'da tanı amaçlı sağ kalp kateterizasyonu yapılmasının dışında vazoreaktivite testinin yapılması endikedir. Vazoreaktivite testinin yapılmasının amacı, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hasta grubunu belirlemektir (36). Test sırasında kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç nitrik oksittir (NO). Diğer seçenekler ise intravenöz (i.v.) epoprostenol veya i.v. adenozin olabilir (Tablo 5).

Tablo 5: Pulmoner vazoreaktivite testi sırasında kullanılan ilaçların uygulama yolu, yarılanma ömrü, doz aralığı, doz arttırımı ve uygulama süresi

İlaç	Yol	Yarılanma ömrü	Doz aralığı	Doz arttırımı	Süre
Epoprostenol	İntravenöz	3 dakika	2-12 ng/kg/dk	2 ng/kg/dk	10 dakika
Adenozin	İntravenöz	5-10 saniye	50-350 mg/kg/dk	50 mg/kg/dk	2 dakika
Nitrik oksit	İnhale	15-30 saniye	10-20 p.p.m	-	5 dakika

İnhale iloprost ve oral sildenafil uygulaması vazodilatör etki yapabileceğinden dolayı bu ilaçların test amacı ile kullanımı önerilmemektedir. Vazoreaktivite testi sırasında pozitif akut yanıt kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır. Pozitif akut yanıt veren hastaların uzun süre kalsiyum kanal blokeri tedavisine yanıt verecekleri düşünülür; bu nedenle bu hasta grubunda bu ilaçların kullanılması güvenlidir (37). İPAH hastalarının %10 kadarında pozitif akut yanıt alınmaktadır, diğer PAH tiplerinde vazoreaktivite testinde pozitif yanıt alınması beklenen bir durum değildir. Sol kalp hastalığına bağlı PH, akciğer hastalıklarına bağlı PH, KTEPH ve mekanizması belirsiz PH olgularında akut vazoreaktivite testinin yapılması tavsiye edilmemektedir. Tablo da sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi için öneriler belirtilmiştir (Tablo 6 ve Tablo 7).

Tablo 6: Sağ kalp kateterizasyonu için öneriler

Sağ kalp kateterizasyonu	Sınıf	Kanıt düzeyi
SKK tüm PAH hastalarında tanı için ve hastalık şiddetini değerlendirmek için PAH' a özgü ilaç tedavisi düşünüldüğünde endikedir	I	C
PAH' a özgü ilaç tedavisinin etkinliğini doğrulamak için SKK endikedir	IIa	C
Klinik durumda kötüleşme olduğunda veya bir üst basamak tedavisine çıkmadan önce ve/veya kombinasyon tedavisinin etkisini değerlendirmede endikedir	IIa	C

Tablo 7: Vazoreaktivite testi için öneriler

Vazoreaktivite testi	Sınıf	Kanıt
İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımı ile bağlantılı PAH'ta yüksek doz KKB tedavisi uygulanabilecek hastaların saptanmasında endikedir	I	C
Teste pozitif yanıt, kalp debisinin arttığı veya değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olmasıdır	I	C
Test yalnızca sevk merkezlerinde yapılmalıdır	IIa	C
Testte vazodilatör olarak sadece nitrik oksit kullanılmalıdır	IIa	C
Test diğer PAH tiplerinde de yapılabilir	IIb	C
Test i.v. epoprostenol veya i.v. adenozin ile yapılabilir	IIb	C

3.1.11.Tanısal Algoritma

Tanısal algoritmada öncelikle sol kalp hastalığına bağlı PH ve akciğer hastalıklarına bağlı PH ayırıcı tanısı yapılmaktadır, daha sonra KTEPH ayrılmaktadır. Tanı konma aşamasından sonra ise PAH tipleri ayırt edilmektedir.

Eforla nefes darlığı, senkop ve anginası olan hastalarda kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklar ekarte edilince PAH olasılığı mutlaka düşünülmelidir. PAH şüphesi olan bir hastada öncelikle sol kalp hastalıkları ve/veya akciğer hastalıkları ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanı için klinik öykü, semptomlar, bulgular araştırılır. EKG, toraks grafisi, transtorasik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü toraks BT tetkikleri istenir. Bu tetkiklerin sonucunda yukarıda bahsedilen iki grup hastalık ekarte edilirse daha seyrek PAH nedenleri araştırılır. Öncelikle ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi (V/Q) yapılmalıdır, bu tetkik sonucunda akciğerde segmental perfüzyon defektleri saptanırsa KTEPH tanısı üzerinde durulmalıdır. KTEPH kesin tanısı için BT'li pulmoner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ve bazı vakalarda pulmoner anjiyografi gerekir. V/Q sintigrafisinde segmental perfüzyon defektleri saptandığında, pulmoner vasküler okluzif hastalık da akla gelmelidir. V/Q sintigrafisinde normal sonuç alınır veya subsegmental yama tarzında perfüzyon defektleri görülürse PAH veya mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH olasılıkları düşünülmelidir. Ekokardiyografik PH tanısı, semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanısı olasılığı ve önerilen tedavi yaklaşımı Tablo 8'de gösterilmektedir. PAH tanısı ile ilgili tavsiyeler Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 8 Ekokardiyografik PH tanısı, semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanı olasılığı

PAH tanısı düşük olasılık	Sınıf	Kanıt düzeyi
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptom yok: Ek değerlendirme önerilmez	I	C
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptomlar ve risk faktörleri var: ekokardiyografik izlem önerilir	I	C
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptomlar var ancak, PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Diğer nedenlerin araştırılması önerilir	I	C
PAH tanısı orta olasılık		
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar ve PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Ekokardiyografik izlem önerilir	I	C
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar var ve PAH'ı düşündüren risk faktörleri var: SKK düşünülebilir	Iİb	C
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar var ancak, PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Diğer tanılara yönelinir ve ekokardiyografik olarak izlenir, semptomlar en az orta şiddette ise SKK önerilir	Iİb	C
PAH tanısı yüksek olasılık		
Ekokardiyografik olarak PH mümkün, semptomlar var ve PAH'u düşündüren risk faktörleri var veya yok: SKK önerilir	I	C
Ekokardiyografik olarak PH mümkün, semptomlar yok ve PAH'u düşündüren risk faktörleri var veya yok: SKK önerilir	Iİa	C

Tablo 9: PAH tanısı ile ilgili tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH' u dışlamak için V/Q sintigrafisi önerilir	I	C
KTEPH hastalarında değerlendirme amacı ile kontrastlı BT anjiyografi önerilir	I	C
Bütün PAH hastalarında rutin biyokimya, hematoloji, immünoloji ve tiroid fonksiyon testleri gerekir	I	C
Portal hipertansiyon tanısı için batın USG yapılmalıdır	I	C
PH' lı tüm hastalara yüksek çözünürlüklü BT önerilir	IIa	C
KTEPH hastalarında pulmoner anjiyografi önerilir	IIa	C
PAH hastalarına akciğer biyopsisi önerilmemektedir	III	C

PAH tanısı konulduktan sonraki basamak, hastanın kliniğinin yani hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesidir. Bunun için klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirmeler yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) belirlediği fonksiyonel sınıflar (FS) sağkalım olasılığının güçlü bir göstergesidir (Tablo 10). DSÖ FS I veya II hastalarda tedavi edilmediğinde 4 yıllık sağkalım %50'nin altındadır. DSÖ FS III veya IV hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %60'ın altındadır. Hafif semptomatik hastalarda bile, PAH tedavi edilmediğinde hızla kötüleşmektedir. Ayrıca, çok genç veya ileri yaş (65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi, RV yetersizliği bulguları İPAH' da kötü prognozu gösteren bulgulardır. PH işlevsel sınıflandırması Tablo'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflama

Sınıf I	PH olan ancak fiziksel aktivitesinde kısıtlanma olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissine neden olmamaktadır
Sınıf II	PH olan ve hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Dinlenmede rahat olan hastalar, olağan fiziksel aktiviteler sırasında dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissi yaşarlar.
Sınıf III	PH olan ve belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Dinlenmede rahat olan hastalar, olağandan hafif fiziksel aktiviteler sırasında beklenenin üzerinde dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissi yaşarlar
Sınıf IV	PH olan ve fiziksel aktiviteleri ileri derecede kısıtlı olan hastalardır. Sağ kalp yetersizliği bulguları vardır, dinlenmede dahi şikayetleri vardır

4. PAH Tedavisi

Günümüzde PAH tedavisi ile hastalığın klinik kötüleşme hızı yavaşlatılabilmekte ve sağkalım kısmen uzatılabilmektedir. Maalesef PAH halen tamamen tedavi edilir değil, kontrol edilebilir bir hastalıktır. PAH tedavisinin hedefleri hastanın fonksiyonel evresini düzeltmek, klinik kötüleşmeyi durdurmak ya da iyileştirmek, yaşam kalitesini düzeltmek ve sağkalım süresini uzatmaktır. PAH geleneksel tedavisi diüretikler, oksijen tedavisi, oral antikoagülanlar ve digoksin ile yapılır. Fakat bu tedavilerin hastaların sağkalımına olumlu etkileri gösterilememiştir.

4.1. Özgül ilaç tedavisi

PAH fizyopatolojisine yönelik yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar endotel reseptör antagonistleri (oral bosentan, ambrisentan); prostanoidler (inhaler iloprost, subkutan/iv treprostinil ve i.v. epoprostenol) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir (oral sildenafil, tadalafil, vardenafil). Bu ilaçlarla yapılmış randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) ilaçların her fonksiyonel evredeki etki ve güvenliği konusunda kanıtlar ve kanıt düzeyleri tanımlanmıştır. Tedavi kılavuzlarında her fonksiyonel evredeki hastaya önerilen ilaçlar kanıt düzeylerine göre gösterilmiştir.

4.1.1. Kalsiyum kanal blokerleri

Vazodilatatör etkileri olan kalsiyum kanal blokerleri (KKB), IPAH patofizyolojisindeki vazokonstriksiyon göz önünde bulundurulduğuna uygun ilaçlar olarak düşünülmüşlerdir. Ne var ki zaman içerisinde yapılan çalışmalarda PAH hastalarının yalnızca SKK sırasında akut vazodilatatör testine olumlu yanıt alınan küçük bir bölümünde KKB'lerin yararlı olduğu anlaşılmıştır. En çok kullanılan KKB'ler, özellikle ilk ikisi olmak üzere nifedipin, diltiazem ve amlodipindir (38). Bu ilaçların etkin olabilmesi için günlük yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir. Nifedipin günde 120–240 mg, diltiazem ise günde 240–720 mg uygulanmakta, amlodipin dozunda ise 20 mg'a kadar çıkılmaktadır. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması ve dikkatle ve yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir.

4.1.2 Prostanoidler

Endotel tarafından üretilen prostanoidlerin güçlü vazodilatatör etkileri bulunmaktadır. PAH hastalarında prostasiklin metabolik süreçlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Günümüzde dört formu bulunan bu gruptan i.v. epoprostenol tedavisinin İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen yegâne tedavi olduğu gösterilmiştir (39). Epoprostenolün İPAH'taki , diğer APAH tiplerindeki ve inoperabl KTEPH'deki etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir (40-43).

Treprostinil epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu özellikler bileşiğin hem i.v. yoldan, hem de s.c. yoldan uygulanmasına olanak vermektedir. PAH hastalarında treprostinilin etkileri bu hastalarla gerçekleştirilmiş dünya çapında en geniş RKC'de araştırılmıştır ve egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (44). Açık yürütülen bir başka uzun süreli çalışmada ortalama 26 ay izlenen İPAH ya da KTEPH hastalarında s.c. treprostinil ile egzersiz kapasitesi ve semptomlarda kalıcı düzelme bildirilmiştir (45, 46).

İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur ve i.v., oral ve aerosol uygulamaları kullanıma sunulmuştur. PAH hastalarında inhale tedavi teorik olarak pulmoner dolaşım için seçici olma avantajı bulunan çekici bir kavramdır. İn hale iloprost bir RKC'de (AIR) değerlendirilmiş ve PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6-9 kere, 2.5-5 mg/inhalasyon, günde medyan 30 mg) plasebo inhalasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya kaydolmuş hastalarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVD'de ve klinik olaylarda da düzelme olduğu gösterilmiştir (47).

Seleksipag oral kullanılan yüksek selektif IP agonistidir. Yüksek selektif özelliği olması nedeniyle diğer prostonoid reseptörlerine etkisi yoktur. Bu nedenle yan etkileri oldukça azdır. Faz 2 çalışmasında PAH'da etkinliği gösterilmiş (48) ve ardından faz 3'de GRIPHON çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası ilk morbidite/mortalite olayının olmasına kadar geçen süredir. Tüm nedenlerden ölüm veya kötüleşen PAH nedeniyle hospitalizasyon veya atriyal septestomi/akciğer nakli gerektirecek PAH kötüleşmesi, parenteral prostonoid kullanımı/kronik oksijen tedavisi gereksinimi veya hastalığın progresyonu mortalite/morbidite olayı olarak kabul edilmiştir. Son 3 ayda ERA ve/veya PDE-5 inhibitörü kullanan (%80) ve hiç tedavi almamış (%20) DSÖ Grup 1 toplam 1156 stabil hasta, 4.3 yıl takip edilmiştir. Yaş, cins,

etyoloji, başlangıç fizik kapasite ve daha önce aldığı tedaviden bağımsız olarak seleksipag plaseboya göre morbidite/mortalitede %40 (HR 0,60; %99 CI 0,46- 0,78; p<0,0001) azalma sağlamıştır (48).

4.1.3 Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin reseptörleri G protein reseptör ailesinden olup endotelin A (ET-A) ve endotelin B (ET-B) olmak üzere iki izoformu mevcuttur. ET-A reseptörleri düz kas hücreleri ve kalp hücrelerinde, ET-B ise daha çok damar endotelinde, az bir kısmı ise düz kas hücrelerinde bulunur. Düz kas hücrelerinde ET-A ve ET-B reseptörlerinin etkinleşmesi vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofiye neden olurken, endotel hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörlerin salınımını sağlayarak vazodilatasyona ve hiperproliferasyonun baskılanmasına yol açarak, ET-1'in zararlı etkilerini dengeleyebilir (49, 50).

Bosentan oral yoldan aktif bir çiftte ET-A ve ET-B reseptör antagonisti olup, ET-A ve ET-B bağlanma oranı 40:1 olarak belirlenmiştir. Bu sınıftan sentezi yapılan ilk ERA molekülüdür. Birçok PAH çalışmasında ET-1 etkilerinin bosentan ile baskılandığı, hastalarda egzersiz kapasitesinde ve fonksiyonel sınıfta olumlu değişimler, hemodinamik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerde düzelmeler sağlanabildiği, klinik bozulmaya dek geçen sürede uzama, yaşam kalitesinde yükselme ve sağ kalım süresinin uzaması gibi farklı ölçütlerle ERA öncesi dönemin geleneksel yaklaşımına kıyasla daha iyi bir gidiş elde edilebileceği ortaya konulmuştur (51, 52). Beş RKC'de (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) farklı nedenlere bağlı (idiyopatik, bağ dokusu hastalığı ve Eisenmenger sendromu) PAH hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, işlevsel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi değişkenleri ve klinik bozulmaya dek geçen süre gibi farklı açılardan düzelmeler sağladığı gösterilmiştir (53, 54).

Ambrisentan, endotelin-A reseptörü için seçici olan, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot çalışmada (55) ve iki geniş kapsamlı RKC'de (ARIES 1 ve 2), değerlendirilmiş ve İPAH ve BDH ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından etkin olduğu gösterilmiştir (56).

4.1.4 Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri

cGMP yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır (57, 58).

Sildenafil oral yoldan aktif, güçlü bir seçici fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. Bir dizi çalışmada, sildenafilin İPAH'ta ve BDH, DKH ve KTEPH ile bağlantılı PAH'ta olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (59, 60).

Tadalafil günümüzde erektil işlev bozukluğu tedavisi için onaylanmış, günde bir kez uygulanan seçici bir fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. En yüksek dozunda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir (61).

4.2 PAH tedavisinde risk sınıflaması

6WSPH Toplantısı'nda REVEAL (ABD), İsveç, COMPERA (Avrupa) ve Fransız kayıt çalışmalarının değerlendirilmesi sonucu yeni basitleştirilmiş risk tabloları ve tanımları önerilmiştir (62). Daha önce kullanılması önerilen çeşitli risk değerlendirme skorlarının kısıtlılıkları olarak; verinin retrospektif ve prospektif gözlemsel çalışmalardan elde edilmesi, yayınlanmış çalışmalarda veri toplanmasının standardize olmaması, eksik veri ve hasta takibinin yetersiz olması, EKO, kardiyopulmoner egzersiz testi gibi önemli prognostik faktörlerin sistematik olarak toplanmaması ve orta riskli grubun en geniş hasta grubundan oluşmadığı idi (63). Tüm bu nedenlerle başlangıç ve takipte sonlanım göstergesi olarak geçerliliği sınanmış 6 basitleştirilmiş parametre temel alınarak, 4 maddelik basit bir risk tablosu (Tablo 11) önerildi. Buna göre düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır. Bu basitleştirilmiş algoritma ile risk sınıflandırması ile tedavi algoritması entegre edilmeye çalışılmıştır. Risk sınıflamasından kardiyak görüntüleme, senkop, sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları, semptomların ilerleyişi ve kardiyopulmoner egzersiz testi çıkarılmıştır.

Tablo 11: PAH'da basitleştirilmiş risk derecelendirmesi

	Prognoz kriterleri	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A	DSÖ fonksiyonel sınıfı	I,II	III	IV
B	6DYM	>440 m	165-440 m	<165 m
C	NT-proBNP/BNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
	veya			
	Sağ Atrial basınç (Rap)	Rap <8 mmHg	Rap 8–14 mmHg	Rap>14 mmHg
D	Kardiyak İndeks (KI)	KI \geq 2.5 l/dk/m ²	KI 2.0–2.4 l/dk/m ²	
	veya			
	SvO₂	SvO ₂ >65%	SvO ₂ 60–65%	SvO ₂ <60%
Düşük risk		Orta risk		Yüksek risk
En az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu		Düşük veya yüksek riske ilişkin tanımlar yerine getirilmemiş		KI veya Svo ₂ yi içeren en az 2 yüksek risk kriteri

4.3 PAH'da tedavi algoritması

Her hastaya Tablo 11'de belirtilen başlangıç risk sınıflamasına uygun tedavi başlanmalıdır (64). Tedaviden 3-6 ay sonra başlangıç tedavi yaklaşımı *düşük risk* durumu ile sonuçlandığında tedaviye devam edilmeli ve ESC/ERS PH kılavuzuna göre yapılandırılmış takibi yapılmalıdır. Başlangıç tedavi yaklaşımı *orta dereceli* bir risk durumu artışı ile sonuçlandığında üçlü kombinasyon tedavisi veya monoterapi seçildiyse ikili kombinasyon önerilir (65). Başlangıç tedavi yaklaşımı *yüksek risk* durumu ile sonuçlandığında maksimal medikal tedavi önerilir. Maksimal medikal tedavi, s.c. veya iv. prostasiklin analogu da içeren üçlü kombinasyon tedavisi olarak kabul edilir (iv. yüksek risk durumunda tercih edilir). Akciğer transplantasyon

değerlendirmesi için sevk de düşünölmelidir (66, 67). İkinci tedavi basamağı 3-6 ay içinde *düşük riskli* duruma geldiğinde, tedaviye devam edilmeli ve yapılandırılmış takip devam etmelidir. Akciğer transplantasyon değerlendirilmesi için sevk, organ bulunması ve listede ortalama bekleme süresi ile ilgili yerel uygulamalara göre de düşünölmelidir.

İkinci tedavi basamağının *orta veya yüksek risk* durumuyla sonuçlanması durumunda ESC/ERS PH kılavuzu maksimal medikal tedaviye yükseltilmesi önerilir. ERA ve PDE-5i veya riociguat ile ikili kombinasyon tedavisi alan orta *risk* durumu olan hastalar için, seleksipag ilavesi yapılabilir

Orta risk grubunda kalan veya *yüksek riske* ilerleyen seleksipag veya non-parenteral prostasiklin analogları içeren üçlü kombinasyon tedavisi alan hastalar için sc. veya iv. prostasiklin analogları ile idame edilmesi düşünölmelidir.

Orta veya yüksek riskli gruba bozulan düşük riskli izlenen hastalar ilk tedavisine göre çift, üçlü veya maksimal kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir. Lokal organ dağılımı ve listede ortalama bekleme süresi ile ilgili yerel uygulamaya göre, orta ve yüksek risk gruplarında olanlar için, maksimal üçlü kombinasyon tedavisinde akciğer transplantasyonu için listelemeyi düşünmek gerekmektedir (67).

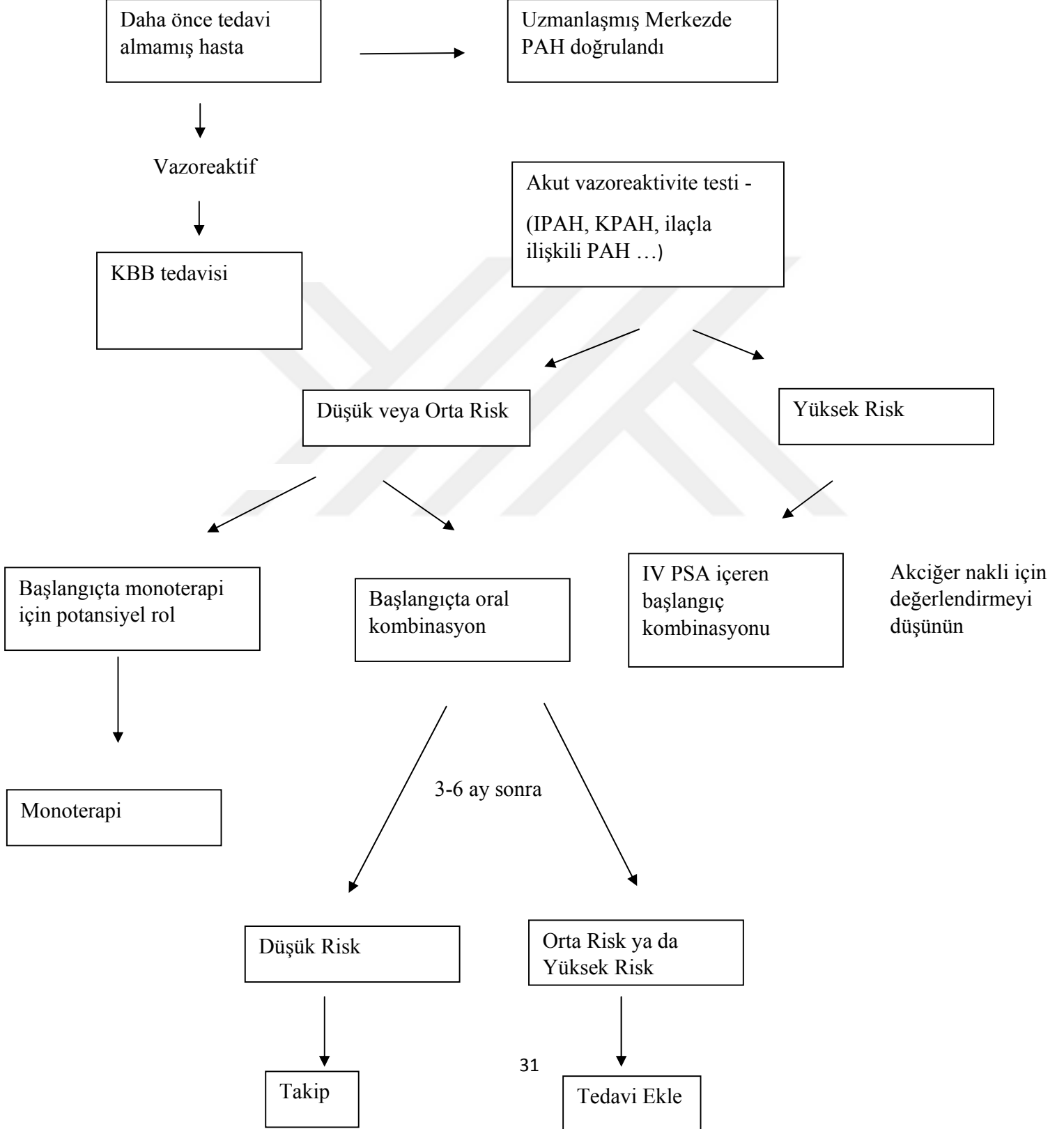
Başlangıç tedavi olarak monoterapinin potansiyel rolü ise aşağıdaki gruplarda gösterilmiştir:

- Akut vazoreaktivite testine yanıt veren idyopatik /kalımsal /İlaç ilişkili PAH hastaları. Kalsiyum kanal blokerlerinin tolere edilebilen en yüksek dozlarında PVR, PAB, egzersiz kapasitesi ve semptomlarda normalleşmeye yakın yanıt.
- Uzun süredir monoterapi ile tedavi edilen (>5-10 yıl) eski PAH hastaları düşük risk profilinde stabildirler.
- Korunmuş EF'li kalp yetmezliğı için çoklu risk faktörlerine sahip olan 75 yaşın üzerindeki PAH hastaları.
- Şüphelenilen veya yüksek olasılıkla PVOD/PVH olan PAH hastaları.
- PAH ile ilişkili HIV, portal hipertansiyon, düzeltilmemiş doğuştan kalp hastalığı olan PAH hastaları başlangıç kombinasyon tedavili randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmemiştir.

- Kombinasyon tedavisi kontrendike olanlarda (ciddi karaciğer hastalığı gibi) veya kombinasyon tedavisi olanağının olmaması
- Çok hafif PAH hastalığı olan (örn; WHO sınıf I, PVR<4 WU, ort. PAB<30 mmHg, ekokardiyografide RV normal).



Şekil 1: PAH'da tedavi algoritması



5. Pulmoner Hipertansiyon ve PET/BT

PH patogenezi gereği pulmoner vasküler yeniden yapılanma, vasokonstrüksiyon ve pulmoner arter duvarında düz kas profilerasyonu gibi metabolizma artışına sebep olan patolojiler içermektedir. Pulmoner vasküler yeniden yapılanma ve buna bağlı artmış pulmoner basınç sonucu oluşan sağ kalp hipertrofinde yoğun hücre metabolizma nedeniyle hem pulmoner yatakta hem de sağ kalpte glukoz metabolizmasında artış beklenir (68). Oysa sağlıklı bir miyokard metabolizması doğası gereği enerji ihtiyacını major olarak yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonundan elde eder. PAH hastalarında ise artmış basınç ve volüm sebebi ile sağ kalpte morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler baş gösterir. Bu değişiklikler sonucunda sağ ventrikül koroner beslenmesi yetersiz hale gelmekte olup sağ kalbi iskemiye hassas bir hale getirmektedir (69, 70). İskemi halindeki miyokard ise oksidatif fosforilasyondan glikoliz yolağına kayar. Glikoliz yolağına ağırlık veren miyokardın bu durumda hücre içerisinde glukoz alımını arttırması ve glikoliz yolağına beslediği düşünülmektedir.

Son yirmi yılda vasküler inflamasyondaki değişiklikleri tespit edebilen ve izleyebilen görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda glikozu metabolize eden hücre metabolizma işlemlere duyarlı bir görüntüleme tekniği olan 18-flodeoksiglukoz emisyon tomografisinin (18FDG-PET) kullanımının özel bir yeri mevcuttur. 18FDG, glukoz taşıyıcı proteinler yoluyla hücrelere alınır ve glikolitik yolda metabolize edilemeyen ve hücreler içinde biriken 18FDG-6-fosfata fosforile edilerek metabolik aktivite hakkında dolaylı olarak bilgi verir. Primer ve metastatik tümör hücrelerini tanımlamak için yaygın olarak onkolojide kullanılmasının yanı sıra inflamasyondan sorumlu diğer birkaç hücre tipi de (aktif lökositler, lenfositler ve fibroblastlar dahil olmak üzere) yüksek düzeyde 18FDG birikimi gösterebilir (71-73). Denek hayvanlarında inflamasyonun arttığı apse, tüberküloz, sarkoidoz ve büyük damar vaskülitini içeren durumlarda da 18FDG alımının arttığı gösterilmiştir (74, 75). Yine yapılan bazı onkoloji dışı çalışmalarda PET görüntülemenin aort, karotis ve vertebral arterlerin aterosklerozunda 18FDG tutulumunun vasküler semptomların varlığı, risk faktörleri ve inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (76-82). Bu tür bir görüntülemenin aterosklerozun tedaviye yanıtını izleme konusunda gelecekte bir rolü olabilir.

Kanser hücrelerine bakıldığında yüksek mitokondriyal membran potansiyellerine ve potasyum kanallarının düşük ekspresyonuna sahiptir. Bu da apoptoz dirençli bir fenotipe ve glikolitik

metabolizmaya geçişe yol açabilir ki bu enerji metabolizma anormalliklerinin aynıları IPAH hastalarında da tanımlanmıştır (83, 84). Deneysel modelle türetilen IPAH'lı doku kültürlerinde endotel hücrelerinde artmış glikolitik metabolizması saptanmıştır (85, 86). İdiyopatik PAH ve KTEPH'de inflamasyonun olası patolojik rolü, dengesiz endotel hücre biyoenerjisinin varlığı ve vasküler inflamasyon nedeniyle artan metabolik aktivitenin görüntülenmesine olanak sağlayan tekniklerin yakın zamanda ortaya çıkması ile PET görüntülemesi alternatif tanı yöntemi olarak düşünölmeye başlanmıştır. Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi ile yapılmış az sayıdaki çalışmalarda bu alanda umut vadededici sonuçlara rastlanılmıştır (87-93).

Marsboom ve arkadaşlarının yaptıkları in vivo çalışmada PAH olan iki sıçanın akciğerlerinde FDG tutulumunun arttığını gösterilmiştir (87). Bu çalışmanın ardından yapılan iki pilot çalışmada ise IPAH tanısı olan iki hastanın akciğerlerinde ve sağ ventriküllerinde artmış FDG tutulumu olduğunu gösterilmiş olup, hasta sayısının yetersizliğinden dolayı FDG tutulumu ve hastalık ciddiyeti arasında bir ilişki gösterilememiştir (88, 89).

Ruiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 16 IPAH tanılı olgunun tedavi öncesi ve sonrası akciğer FDG tutulumları karşılaştırılmıştır. Tedaviden yarar gören grupta akciğer FDG tutulumları başlangıç değerlerine göre düşük bulunmuş fakat hastalık ciddiyeti ya da sağ kalım ile ilişkisi gösterilememiştir (90).

Sağlıklı insanlardan oluşan bir kontrol grubunun da bulunduğu başka bir çalışmada ise literatüre uygun olarak IPAH hastalarının akciğer ve sağ kalp FDG tutulumları yüksek bulunmuş ve sağ kalp FDG tutulumları ekokardiyografik bulgular ve hastalık ciddiyeti ile uyumlu bulunmuştur (91).

Hagan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada IPAH ve KTEPH olgularını içeren 14 hastalık çalışmaya 6 sağlıklı kontrol ekleyerek elde ettikleri sonuçlarda IPAH olgularının akciğer saharındaki ve sağ ventriküllerindeki FDG tutulumlarında kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit etmiştir. Ek olarak FDG artışına neden olacak inflamatuvar sitokinler ile korelasyonu inceledikleri analizlerde sağ ventrikül FDG tutulumu ile 6DYT mesafelerinin IPAH ve KTEPH grubunda korele olduğu gösterilmiştir. Kan pro-BNP seviyesi ile akciğer FDG tutulumu ve diğer inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, interferon [IFN]- γ ve TNF α) akciğer veya sağ ventrikül FDG tutulumu ile ilişkili gösterilememiştir (92).

Pulmoner arterlerdeki damar duvarı profilerasyonuna odaklanan bir çalışmada ise glukoz analogu 2-[18F]-Fluoro-2-deoksi-D-glukoz yerine timidin analogu olarak 3'-Deoksi-3'-[18F]Florotimidin kullanılmış olup pulmoner arter hiperproliferasyonu açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (93).

Pulmoner hipertansiyonun kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konmaktadır. Günümüzde PH spesifik merkezlerin sayısının az olması, iş yükü fazlalığı, SKK'nin invaziv bir işlem olması ve işlemi yapacak deneyimli personel gereksinimi gibi sebepler erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu bu hastalık grubunda alternatif tanı yöntemi arama ihtiyacı doğurmuştur. Biz de bu amaçla pulmoner hipertansiyon hastalarının sağ kalp değerlendirmesinde PET/BT'nin yerini değerlendireceğimiz çalışmayı yapmayı planladık.



6.Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı Pulmoner Hipertansiyon Kliniği'nde Ocak 2017- Nisan 2019 tarihleri arasında yeni tanı almış ve daha öncesinde PAH spesifik tedavi öyküsü olmayan Grup I (IPAH) ya da Grup IV (KTEPH) olan olgular çalışmaya alındı. Hastaların

- Yaş, cinsiyet ve mesleği
- Klinik semptomları
- Sigara öyküsü
- Ek hastalıkları
- İlaç öyküsü
- Solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri
- 6 dakika yürüme testi mesafeleri (6DYM)
- Kan pro-BNP seviyeleri
- Ekokardiyografik incelemeleri
- Sağ kalp kateterizasyonu sonuçları
- Viral serolojileri ve romatolojik belirteçleri

kaydedildi.

Çalışmamıza grup I içerisinde sadece IPAH hastalarının seçilmesinin sebebi grup I pulmoner hipertansiyon sınıflaması içerisindeki diğer hastalıkların akciğer dokusunda parankimal ya da kardiyak patolojilerle seyredebilmesidir. Akciğer dokusunda bağ dokusu hastalıklarının tutulumlarına bağlı oluşabilecek parankimal fibrosiz ya da konjetinal kalp hastalıkları ile ilgili bir patoloji dokularda glikoliz metabolizmasında değişikliklere sebep olarak FDG tutulumlarını etkileyebilir ve yanlış çıkarımlar yapılmasına sebep olabilir. Bizim amacımız pulmoner hipertansiyon hastalarında hastalığın kendisinin akciğer ve kalp dokusunda yaptığı değişiklikleri PET/BT üzerinden saptamak olduğu için bu hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

IPAH tanısı konan olgulara oral kombinasyon tedavisi veya i.v. PSA içeren kombinasyon tedavisi seçeneklerinden biri başlandı. KTEPH'li olgular endarterektomi açısından değerlendirilerek çalışmaya inoperabl olanlar dahil edildi ve oral riociguat tedavisi başlanarak izleme alındı. 6. ayın sonunda olguların sağ kalp kateterizasyonu, ekokardiyografik incelemesi, 6 dakika yürüme testi, pro-BNP düzeylerine tekrarlandı ve başlangıç PET değerleri ile tedavi

sonrası sağ akciğer, sol akciğer, torasik aorta, sağ atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül FDG tutulumları karşılaştırıldı.

Kontrol grubu olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne 2015-2019 yılları arasında toraks dışı malignite evreleme amacıyla ya da malignite şüphesi ile PET/BT çekimi yapılan ve eşlik eden herhangi bir respiratuvar ve kardiyak hastalığı olmayan ve aktif malignitesi olmayan 30 olgu seçildi. Kontrol grubu oluşturulurken hastaların PET/BT tarihleri ile ekokardiyografik incelemeleri arasında en fazla 1 ay fark olan, ekokardiyografik inceleme sonuçları ile pro-BNP seviyeleri normal olarak raporlanan hastalar seçildi. Kontrol grubundaki olguların başlangıç FDG tutulumları ile IPAH ve KTEPH tanılı olguların arasında sağ akciğer, sol akciğer, torasik aorta, sağ atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül FDG'leri açısından anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Yapılacak işlemler öncesi bütün olası riskler anlatılarak sağ kalp kateterizasyonu ve PET/BT için tüm hastalardan aydınlatılmış onam formları alındı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2016/1298 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

İstatiksel analiz; SPSS 21.0 paket programı (AMIS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler ortalama \pm standart sapma ve sayı (%) olarak belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik olarak değişkenler sayı (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Student T testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD testi uygulandı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

7.Bulgular

Çalışma grubunun tamamına bakıldığında 17 olgunun 11'i (% 64) kadın, 6'sı (36) erkek ve yaş ortalaması $55,9 \pm 15,7$ yıldır. İçlerinden IPAH'lı 10 olgunun 7'si (% 70) kadın, 3'ü (% 30) erkek ve yaş ortalamaları $61,8 \pm 12,1$ yıl iken KTEPH'li 7 olgunun 4'ü (% 57) kadın, 3'ü (% 43) erkek ve yaş ortalamaları $47,5 \pm 17,3$ yıldır ve iki grup arasındaki yaş farkı anlamlı idi ($p=0,003$).

Kontrol grubu için yaş, cinsiyet ve ırk açısından çalışma grubu ile uyumlu 30 hasta alındı. Kontrol grubunun 21'i (% 70) kadın, 9'u (% 30) erkek olgudan oluşmuş olup yaş ortalamaları $45 \pm 14,05$ yıldır. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular yaş ve cinsiyet açısından kendi aralarında kıyaslandığında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,89$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri

	IPAH (n)	KTEPH (n)	Kontrol grubu (n)	p değeri (n)
Kadın/erkek	7/3	4/3	21/9	0,92
Yaş	$61,8 \pm 12,1$	$47,5 \pm 17,3$	$44,4 \pm 14,3$	0,47

Tanı konulduktan sonra IPAH'lı olguların 1'ine IV epoprostenol içeren üçlü kombinasyon tedavisi, diğer olgulara ise ERA + PDE5i içeren oral kombinasyon rejimi (ikinci ilacın eklenmesine kadar geçen süre 1 ay) başlandı ve izleme alındı. KTEPH'li olgu grubunda ise pulmoner embolizme yatkınlık yaratacak herhangi bir aile öyküsü, genetik hastalık ya da ilaç kullanımı saptanmadı. KTEPH'li olguların tamamı çalışmaya dahil edilme kriteri doğrultusunda inoperabl oldukları için tanı konulduktan sonra oral riociguat tedavisi başlanarak maksimum doz olan $3 \times 2,5$ mg'a çıkılarak izleme alındı.

Kontrol grubundaki 30 olgu değerlendirildiğinde 8'i tamamen sağlıklı olgulardan oluşmaktaydı. Daha önce malignite tanısı olan 22 hastada ise son 3 sene içerisinde takip edildikleri malignite açısından nüks ya da başka bir malignite düşündürecek bulguya rastlanılmamıştı.

Çalışmaya alınan yeni tanı konulmuş IPAHA ve KTEPH hastalarının PAHA spesifik tedavi başlanmadan önce çekilen PET/BT'leri ile kontrol grubunun PET/BT'leri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm PH hastalarının sol akciğer FDG ($p= 0,006$), sağ akciğer FDG ($p=0,004$), torasik aorta FDG ($p= 0,012$), sağ atriyum FDG ($p=0,000$) ve sağ ventriküllerinin FDG ($p=0,000$) tutulumlarının ortalamalarında kontrol grubunun ortalamalarına göre anlamlı derecede fark saptandı. Olguların sol ventrikül FDG tutulumu, kontrol grubundaki hastaların sol ventrikül FDG tutulumuna göre yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,82$) (Tablo 13). Başlangıç fonksiyonel sınıfları IV olan 4 hasta diğer hastalar ile karşılaştırıldığında ise fonksiyonel sınıf IV olan hastaların sağ ventrikül ($p= 0,010$) ve sağ atriyum ($p=0, 020$) FDG tutulumları arasında anlamlı fark saptandı. (Tablo 14)

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu FDG değerleri karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Sol Akciğer SUV (ort ±SS)	0,82 ±0,39	0,51 ± 0,15	0,006
Sağ Akciğer SUV (ort ±SS)	0,72 ± 0,39	0,48 ± 0,14	0,004
Torasik Aorta SUV (ort ±SS)	2,02 ± 0,46	1,68 ± 0,40	0,012
Sağ Atriyum SUV (ort ±SS)	2,25 ± 0,56	1,54 ± 0,66	0,000
Sağ Ventrikül SUV (ort ±SS)	2,37 ± 0,84	1,63 ± 0,40	0,000
Sol Ventrikül SUV (ort ±SS)	2,90 ± 1,74	3,08 ± 1,94	AD

Tablo 14: Fonksiyonel Sınıf IV olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması

	FS IV hastalar	FS II-III hastalar	p değeri
Sağ Atriyum SUV (ort ±SS)	2,52 ± 0,42	2,17 ± 0,58	0,010
Sağ Ventrikül SUV (ort ±SS)	2,98 ± 0,39	2,21 ± 0,60	0,020

IPAH ve KTEPH grubundaki hastaların FDG'leri ayrı iki grup olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IPAH grubunda sol akciğer FDG ($p= 0,006$), sağ akciğer FDG ($p=0,025$), torasik aorta FDG ($p= 0,012$), sağ atriyum FDG ($p=0,000$) ve sağ ventriküllerinin FDG ($p=0,000$) tutulumlarının ortalamalarında kontrol grubunun ortalamalarına göre anlamlı derecede fark saptandı. KTEPH grubunda ise sağ atriyum FDG ($p=0,000$) ve sağ ventriküllerinin FDG ($p=0,000$) tutulumlarında kontrol grubununa göre anlamlı derecede fark saptandı.

Çalışma süresi boyunca toplam 5 (%29) hasta maksimal tedaviye rağmen kaybedildi. Kaybedilen hastaların 4'ü IPAH tanılı, fonksiyonel sınıf IV ve yüksek risk grubunda idi. Bir hasta ise KTEPH tanılı, fonksiyonel sınıf III ve orta risk grubunda idi. Geride kalan 12 olgudan 7'sinin (%58) başlangıç fonksiyonel sınıfı III idi ve PAH spesifik tedavi altında fonksiyonel sınıfları fonksiyonel sınıf II oldu. 5 olgunun (%42) ise başlangıç fonksiyonel sınıfı III iken 6. ayın sonunda fonksiyonel sınıflarında değişim gözlemlenmedi. 2015 ERS/ESRC Risk Sınıflaması'na göre bakıldığında ise başlangıçta 4 hasta yüksek risk grubunda yer alırken, 13 hasta orta risk sınıflamasında yer almaktaydı. Başlangıçta orta riskte olan 6 (%50) hastanın tedavi sonrası düşük risk grubuna geçtiği, diğer hastaların ise orta riskte kalmaya devam ettiği görüldü. Başlangıçta yüksek risk grubunda olan 4 IPAH'lı olgunun ikisi çalışmaya dahil edildikten 1 ay sonra, biri 2 ay sonra ve i.v. epoprostenol başlanan olgu ise 3. ayda kaybedilirken, başlangıçta orta risk grubunda olan 1 KTEPH'li olgu çalışmaya dahil edildikten 2 ay sonra ventriküler fibrilasyon nedeniyle kaybedildi.

Sağ kalan tüm olguların tedavi altında 6. aylarının sonunda yürümesi mesafesi, pro-BNP seviyeleri, ekokardiyografik incelemeleri, risk sınıflamaları ve PET/BT'leri tekrarlandı. IPAH tanısı ile takip edilen olgulardan biri SKK için onam vermediği bir diğer IPAH'lı olgu ise transfüzyona rağmen sebat eden ciddi trombositopenisiden (trombosit sayısı <20.000) dolayı hastaların SKK'ları tekrarlanamadı. Olguların yürüme mesafesi ortalamalarında artış, ekokardiyografide ölçülen sistolik pulmoner arter basıncında ve sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter ve sağ atriyum basınçlarında düşüş olmasına rağmen sadece 6DYT mesafesi ($p= 0,006$) ve sistolik pulmoner arter basıncı ($p=0,003$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 15).

Tablo 15: Olguların tedavi öncesi ve sonrası takip parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (ort ±SS)	Tedavi sonrası (ort ±SS)	p değeri
pro-BNP	943,41 ± 2370,07	957,50 ± 2447,28	0,78
6DYT mesafesi	302,50 ± 119,15	378,50 ± 124,23	0,006
EKO sPAB	75,90 ± 21,86	50,08 ± 15,90	0,003
SKK Ortalama PAB	40,71 ± 16,45	36,86 ± 19,23	0,29
RA	9,00 ± 5,6	8,00 ± 4,39	0,65
CI	2,90 ± 0,78	2,57 ± 0,73	0,23
PVR	5,57 ± 2,22	6,00 ± 3,6	0,77

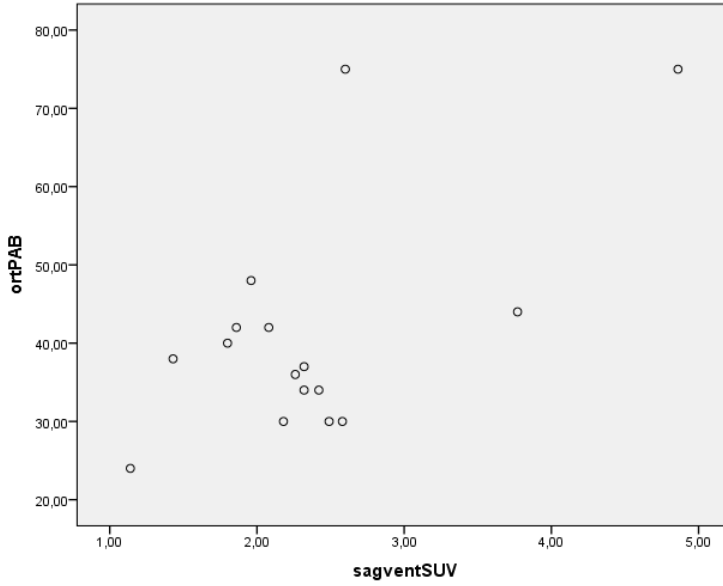
Sağ kalan 11 olgunun tedavi başlangıcında ve 6. ayın sonunda çekilen PET/BT'lerinin FDG tutulumlarının karşılaştırılması yapıldığında her iki akciğer alanlarındaki FDG, sağ ventrikül FDG ve sağ atriyum FDG tutulumlarında azalma olmasına rağmen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tüm olguların FDG tutulumları regresyon analizine koyulduğunda tüm değişkenler içerisinde sağ ventrikül FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı arasında yüksek düzeyde ($r= 0,7$ $p= 0.012$) ve sağ atriyum FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen sağ atriyal basınç arasında orta düzeyde ($r= 0,5$ $p= 0.020$) pozitif korelasyon saptanırken (Şekil 2 ve Şekil 3), PVR değeri ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

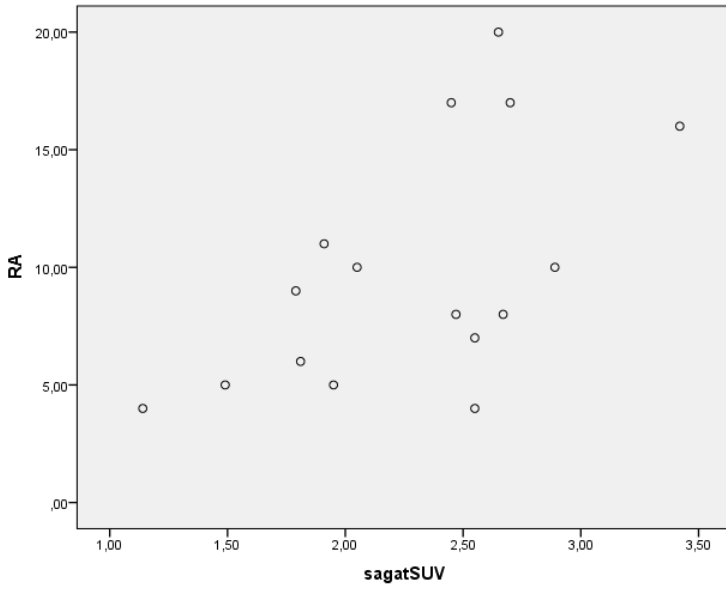
Tablo 16: Olguların tedavi öncesi ve 6. aydaki SUV değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (ort ±SS)	Tedavi sonrası (ort ±SS)	p değeri
Sol Akciğer SUV (ort ±SS)	0,74 ± 0,40	0,66 ± 0,80	0,35
Sağ Akciğer SUV (ort ±SS)	0,70 ± 0,23	0,62 ± 0,40	0,53
Torasik Aorta SUV (ort ±SS)	2,07 ± 0,11	1,91 ± 0,09	0,16
Sağ Atriyum SUV (ort ±SS)	2,13 ± 0,60	1,91 ± 0,15	0,18
Sağ Ventrikül SUV (ort ±SS)	2,28 ± 0,90	2,22 ± 0,14	0,65
Sol Ventrikül SUV (ort ±SS)	2,65 ± 0,31	3,33 ± 0,43	0,14

Şekil 2: Sağ ventrikül FDG tutulumu ve ortalama PAB



Şekil 3: Sağ atriyum FDG tutulumu ve sağ atriyum



8.Tartışma

Bu çalışmada PAH hastalarının sağ kalplerindeki basıncın ve yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olarak PET/BT'nin kullanımı araştırıldı. Kontrol grubu ile yeni tanı almış Grup I (IPAH) ve Grup IV (KTEPH) pulmoner hipertansiyon hastalarının verileri analiz edildiğinde PH hastalarının sağ ve sol akciğer sahalarındaki FDG tutulumu ($p= 0,004$ ve $p= 0,006$), sağ atriyumdaki FDG tutulumu ($p = 0,000$) ve sağ ventriküldeki FDG tutulumu ($p= 0,000$) kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek iken sol ventrikül tutulumları arasında fark saptanmadı.

PET/BT görüntüleme akciğer sahalarındaki artmış FDG tutulumunun sebebinin akciğer parankimi ya da vasküler yapılardan kaynaklı olduğu tam olarak bilinmemekle beraber ön planda pulmoner arterlerdeki inflamasyon ve yeniden yapılanmaya bağlı artmış glikolitik aktivitenin yansımaları olduğu düşünülmektedir (85, 86). Yapılan çalışmalarda lökosit ve fibroblast gibi inflamasyondan sorumlu hücrelerde de glikolitik yolda artışlar bildirilmiştir ve bu değişiklikler akciğer sahasında ölçülen FDG artışına sebep olarak pulmoner vasküler yeniden yapılanmayı göstermekte ve pulmoner hipertansiyon tanısını destekleyici bir ölçüm yöntemi olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür. (71-72). IPAH'a özgü pleksiform lezyonlardaki inflamatuvar hücreler de bu artışın başka bir sebebi olarak görülmüştür. Pulmoner arterlerdeki profilerasyonu göstermek için 3'-Deoksi-3'-[18F]Florotimidin ile yapılan bir PET/BT araştırmasında ise akciğer alanlarındaki bu tutulumların pulmoner arteriyel fibroblastlardaki artmış metabolik aktiviteden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (73).

Hagan ve arkadaşlarının yaptıkları çoğunluğu PAH spesifik tedavi almakta olan 8 IPAH, 6 KTEPH ve 6 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmada kontrol grubuna göre akciğer alanlarındaki FDG tutulumları yüksek bulunmuş, IPAH ve KTEPH grubundaki hastaların akciğer alanlarındaki FDG tutulumları arasında ise herhangi bir fark saptanmamıştır (92). Daha sonrasında yapılan 30 IPAH ve 6 sağlıklı kontrolün olduğu ve akciğer alanlarındaki tutulumlarının ortalamalarının alındığı başka bir çalışmada da IPAH hastalarının akciğerler alanlarındaki tutulumların ortalaması sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (93). Her iki çalışmada da kontrol grubundaki sayının az olmasından dolayı sonuçlar genellemekle beraber bizim çalışmamızda 30 olguluk kontrol grubundaki sayı tatmin edicidir. Çalışmamızda sağ ve sol akciğer

alanlarındaki FDG tutulumu ($p= 0,004$ ve $p= 0,006$) kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup literatür ile uyumludur (92,93).

Bizim çalışmamızdaki kontrol grubundaki hastaların %26'sı tamamen sağlıklı kişilerden oluşmuş olup, diğer kalan hastalar toraks dışı maligniteler nedeniyle takipli idi fakat son 3 senedir takipli oldukları hastalık yönünden stabil idiler. Daha önce yapılan çalışmalarda kontrol grubu tamamen sağlıklı hastalar seçilmiş fakat sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesi için yeterli sayıya ulaşılamamış ve tüm çalışmaların kısıtlılığı olarak kontrol grubunun çalışma grubu ile uyumsuz olduğu belirtilmiştir (87-93). Bizim çalışmamızın üstünlüğü kontrol grubunun sayıca yeterli olması ve ırk, yaş, cinsiyet açısından farklılık bulunmamasıdır.

Pulmoner hipertansiyon hastalarının sağ kalplerini değerlendirmek için PET/BT ile yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur ve bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde çalışma grubunun sağ atriyum ve sağ ventrikül FDG tutulumları kontrol grubunun sağ ventrikül tutulumuna göre yüksek ve anlamlı iken ($p= 0,000$) sol ventrikül FDG tutulumları arasında fark saptanmadı (87-93). IPAH hastalarında artmış sağ ventrikül glukoz metabolizmasının sebebi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PET görüntülemelerdeki yüksek FDG tutulumunun, artmış glikolizi yansıttığı düşünülmektedir. Bunun sebebi olarak myokard metabolizmasının kalp yetmezliğinin geliştiği koşullarda yağ asitlerinin katabolizmasından glikoliz yolağına geçiş yapması olarak yorumlanmaktadır. PAH hayvan modelleri ve IPAH'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda sağ ventrikülde glikoliz ile alakalı genler ve piruvat dehidrojenaz kinaz gibi proteinlerin up-regüle olduğu gösterilmiştir (94, 95). Ayrıca azalmış sağ koroner arter perfüzyon basıncı veya azalmış koroner akım rezervi ve PAH'da kılcal ve küçük intramiyokardiyal arteriol yoğunluğunda azalma sağ ventrikül iskemisine katkıda bulunabilir (96, 97). Altta yatan bu iskemi sağ ventriküldeki glikoliz yolağına kaymayı açıklayabilir. Sonuç olarak akciğer alanlarındaki FDG tutulumu ön planda pulmoner arterlerdeki proliferasyona bağlı metabolik aktivitenin artmasıyla oluşurken, sağ kalpte glikolizdeki artışın sebebi olarak ön planda hipoksi düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi PAH hastalarında sağ ventrikül glukoz metabolizması artmış olup glukoz yolağındaki bu değişiklik farklı yolları hedef almayı planlayan yeni geliştirilecek PAH spesifik ilaçlar için umut vaad edicidir. Günümüzde bu amaç doğrultusunda dikloroasetat ve imatinib ile yapılmış hayvan denek çalışmaları bulunmaktadır (98, 99).

Araştırmamızda çalışma grubu ile kontrol grubunun sol ventrikül FDG'leri arasında anlamlı bir fark saptanmamasının sebebi çalışmaya dahil edilme kriterleri gereğince her iki gruptaki hastaların da sol kalplerinde metabolizmayı arttıracak fizyolojik ve morfolojik olarak herhangi bir patolojilerinin olmaması olarak düşünülmüştür. Bu konuda yapılan tüm çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi benzer sonuçlara ulaşılmıştır (87-93). Yine de FDG tutulumlarına bakıldığında anlamlı olmasa da çalışma grubundaki hastaların sol ventriküllerindeki FDG tutulumunun kontrol grubundaki FDG tutulumuna göre daha düşük olduğu görülmektedir. Sol ventriküldeki glikoz tutulumundaki azalma kardiyak debideki azalma ile açıklanmaktadır (104).

Çalışmamızdaki olguların sağ ve sol ventrikül FDG tutulumları kendi içlerinde kıyaslandığında sağ ventrikül FDG tutulumları anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,003$). Bunun sebebi sol ventrikül myokard tabakası anatomisi gereği daha fazla hacme sahip olması ve daha yüksek bir basınç ile karşı karşıya olmasına rağmen PH'da sağ ventrikülü indükleyen inflamatuvar ve hipoksemi gibi durumların sol ventrikül için geçerli olmamasıdır.

Çalışma süresince 5 hasta kaybedilmiş, geri kalan 6 IPAH ve 9 KTEPH'li hastanın 6 aylık uygun PAH spesifik tedavi sonrası 6DYT mesafesi artmış ($p= 0,006$), ekokardiyografide ölçülen sistolik kan basınçları azalmış ($p= 0,003$) idi. Sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama PAB ve sağ atriyum basıncı sayısal olarak azalmasına rağmen anlamlı değildi. SKK'daki ölçümlerdeki bu farklılık kaybedilen hastalara ek olarak bir hastaya ciddi trombositopeniden ($\text{trombosit} < 20.000$) ve bir hastaya da onam vermediği için ikinci SKK yapılamadığı ve dolayısıyla hasta sayısı azaldığı için anlamlı sonuç elde etmek için yetersizdir. Sağ kalan hastalarda sağ akciğer, sol akciğer, sağ atriyum ve sağ ventrikül FDG tutulumlarında ise bazal PET çekimlerindeki tutulumlara göre sayısal olarak azalmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Yine bu durumun olguların %30'unun çalışma süresince kaybedilmesi ve hasta sayısının anlamlı sonuç elde etmek için yetersiz olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda başlangıç fonksiyonel sınıfları IV olan ve ilk üç ayda kaybedilen 4 hastanın sağ ventrikül ($p= 0,012$) ve sağ atriyum ($p=0, 020$) FDG tutulumları ile diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. Sağ atriyum ve ventriküllerinde yüksek tutulumları olan hastaların fonksiyonel sınıflarının ve sağ kalımlarının diğer hastalara göre kötü olması bu değerlerin hastalık prognozunu öngörmekte yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Sağ ventriküldeki FDG tutulumunun pulmoner hipertansiyon hastalarının takibinde kullanılan 6DYT, SKK'da sağ atriyum basıncı ve PVR, pro-BNP, ekokardiyografide ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı ile korelasyonunu inceleyen çalışmalar mevcuttur (92, 93). Bu çalışmaların birinde sağ ventriküldeki FDG tutulumu, ortalama pulmoner arter basıncı ve 6DYT ile korele bulunmuştur (92). Bir diğer çalışmada ise sağ ventrikül ve sağ atriyum tutulumları ortalama pulmoner arter basıncı ve pro-BNP ile korele olduğu gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sağ ventrikül FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı arasında yüksek düzeyde ($r= 0,7$ $p= 0,012$) ve sağ atriyum FDG tutulumu ile sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen sağ atriyal basınç arasında orta düzeyde ($r= 0,5$ $p= 0,020$) pozitif korelasyon saptandı. Sağ atriyumdaki basınç direkt olarak sağ atriyumun yükünde ve metabolizmasında artış, pulmoner arterlerdeki ortalama sistolik basınç sağ ventrikül ön yükünde ve metabolizma artışı yapacağından bu tarz bir korelasyon beklenen türde bir ilişkidir. Sağ ventrikülde izlenen artmış glikoz metabolizmasının, sağ ventriküldeki hipertrofi ile birlikte sağ ventrikül basıncındaki artışa sekonder volüm, basınç yüklenmesi ve duvardaki strese bağlı olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır (96,97). 6DYT, pro-BNP ve ekokardiyografik olarak ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı arasında ise korelasyon saptanmadı. Bizim sonucumuza benzer olarak literatürde bu parametrelerin sağ ventrikül FDG tutulumu ile korele olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (92,95).

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Tek merkezli olması, çalışma süresince hastaların %30'unun kaybedilmesinden dolayı 6. ayın sonundaki verilerin başlangıçtaki veriler ile sağlıklı kıyaslanamaması ve bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olduğu için sağ kalp FDG eşik değerleri hakkında kesin bilgi olmaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak; pulmoner arteriyel hipertansiyonun tanısına yardımcı olacak ek yöntemler hastalığın takip ve tedavisine yön verecektir. Özellikle IPAHA gibi erken dönemde etkin PAHA spesifik tedavi başlamanın hayat kurtarıcı olduğu bir hastalıkta tanı koyacak sağ kalp kateterizasyonu yapan deneyimli merkezlerin sayısının az olduğu göz önünden bulundurulunca kısa sürede sonuç veren non-invazif tanı yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hem IPAHA hem de KTEPH grubunun sağ kalp FDG tutulumu incelemelerinde sağ atriyum ve sağ ventrikül FDG tutulumları kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur ve tutulumlar sağ atriyum basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncı ile korele saptanmıştır. Sonuç

olarak PET'teki sağ atriyal ve ventriküler artmış FDG tutulumu pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyon olgularında sağ kalpte FDG tutulum varlığının sağ kalbi değerlendirmede ve hastalık prognozunu belirlemede kullanılabileceği düşünöldü. Literatürdeki farklı sonuçların daha geniş prospektif çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

- 1- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-30.
- 2- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104 – 109.
- 3- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546 –2552
- 4- R.J. Barst, S.I. Ertel, M. Beghetti, D.D. Ivy Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults *European Respiratory Journal* 2011 37: 665-677; DOI: 10.1183/09031936.00056110
- 5- J.A. Mazzei, M.E. Mazzei A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension *European Respiratory Review* 2011 20: 220-221; DOI: 10.1183/09059180.00006811
- 6- 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;doi: 10.1183/09031936.00145608.

- 7- Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- 8- Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:1666 –1671.
- 9- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183 –188
- 10- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586 –593.
- 11- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 30 (1 Suppl): S43-54 .
- 12- Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2013;22:258-64.
- 13- Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.

- 14-** Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.*1998;101(5):92734)
- 15-** Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121 –132.
- 16-** Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32 –S42.
- 17-** Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 1377 –1383
- 18-** Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183 –188.
- 19-** Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55 –S56.

- 20-** Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233 –241
- 21-** Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230 – 268.
- 22-** Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839 – 1844.
- 23-** Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746 –752.
- 24-** Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:258-64
- 25-** Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
- 26-** Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007; 28(1): 5973 22.

- 27-** Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23
- 28-** Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.
- 29-** Bull, TM. Physical Examination in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv in Pulm Htn.* 2005; 4(3) 6-10
- 30-** Akkoca YÖ. Pulmoner hipertansiyonda solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve egzersiz testleri. In: Karabıykoğlu G. ed. *Pulmoner Hipertansiyon.* Ankara, Antıp Basımevi, 2007;112-30
- 31-** Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.
- 32-** Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65 –70

- 33-** Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, 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
- 34-** Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
- 35-** Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RI. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122: 1668-73.
- 36-** Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
- 37-** 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.
- 38-** Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
- 39-** Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.

- 40-** McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477 –1482.0
- 41-** Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780 –788
- 42-** Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99: 1858 –1865
- 43-** Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433 – 1439.
- 44-** Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357 –362.
- 45-** Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800 –804

- 46-** Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636 –1643.
- 47-** Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322 –329.
- 48-** Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al; Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study.
- 49-** Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- 50-** D'Orléans-Juste P, Labonté J, Bkaily G, Choufani S, Plante M, Honoré JC. Function of the endothelin(B) receptor in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 221-38
- 51-** Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.

- 52-** Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebocontrolled study. *Heart Lung Transplant* 2001; 20: 262-3.
- 53-** Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23
- 54-** Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025-30.
- 55-** Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
- 56-** Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010 – 3019.
- 57-** Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105 –113.

- 58-** Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–138.
- 59-** Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1207 –1213.
- 60-** Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139 –1141.
- 61-** Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894 – 2903.
- 62-** Nazzareno Galiè, Vallerie V. McLaughlin, Lewis J. Rubin, and Gerald Simonneau: An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension Published online 2019 Jan 24. doi: 10.1183/13993003.02148-2018
- 63-** Galiè N, Simonneau G : The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1). pii: 1802148. doi: 10.1183/13993003.02148-2018. Print 2019 Jan.

- 64-** Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78 –S84.
- 65-** Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858 –863.
- 66-** Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745 –755
- 67-** Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–892.
- 68-** Tuder 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(3):260–266
- 69-** Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS. Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 231–240

- 70-** Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 240–244
- 71-** Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol.* 1982;107:395–418.
- 72-** Wang T, Marquardt C, Foker J. Aerobic glycolysis during lymphocyte proliferation. *Nature.* 1976;261:702–5
- 73-** Munyon WH, Merchant DJ. The relation between glucose utilization, lactic acid production and utilization and the growth cycle of L strain fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1959;17:490–8.
- 74-** Tahara T, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Miyake Y, Gunasekera R, et al. High [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: A PET study. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13:829–31.
- 75-** Demura Y, Tsuchida T, Uesaka D, Umeda Y, Morikawa M, Ameshima S, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*
- 76-** Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Kilmas M, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2527–35.

- 77-** Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. *Annu Rev Med.* 2011;62:25–40.
- 78-** Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow up of large vessel vasculitis: An update. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:403–8.
- 79-** Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:2708–11.
- 80-** Tahara N, Kai H, Yamagishi S, Mizogucki M, Nakaura H, Ishibashi M, et al. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *Am Coll Cardiol.* 2007;49:1533–9.
- 81-** Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: A prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:107–15.
- 82-** Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: Evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1825–31.
- 83-** Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007;11:37–51.

- 84-** Yuan XJ, J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;351:726–7.
- 85-** McMurthy MS, Archer SL, Altieri DC, Bonnet S, Haromy A, Harry G, et al. Gene therapy targeting surviving selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *Clin Invest*. 2005;115:1479–91.
- 86-** Xu W, Koeck T, Lara AR, Neumann D, DiFilippo FP, Koo M, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *PNAS*. 2007;104:1342–437.
- 87-** Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, Toth PT, Ryan JJ, Morrow E, et al. Lung ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension.
- 88-** Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(4):1342–1347.
- 89-** Hagan G, Southwood M, Treacy C, et al. 18FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: a proof-of-principle study. *Pulm Circ* 2011;1(4):448–455.
- 90-** Ruiter G, Wong YY, Raijmakers P, Huisman MC, Lammertsma AA, Knaapen P, et al. Pulmonary 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-d-glucose uptake is low in treated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

- 91-** Saygin D, Highland KB, Farha S, Park M, Sharp J, Roach EC, et al. Metabolic and Functional Evaluation of the Heart and Lungs in Pulmonary Hypertension by Gated 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography.
- 92-** Guy Hagan, Mark Southwood, Carmen Treacy, Robert MacKenzie Ross, Elaine Soon, James Coulson, et al. ¹⁸FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: A proof-of-principle study
- 93-** Ashek A, Spruijt OA, Harms HJ, Lammertsma AA, Cupitt J, Dubois O, et al. 3'-Deoxy-3'-[18F]Fluorothymidine Positron Emission Tomography Depicts Heterogeneous Proliferation Pathology in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patient Lung.
- 94-** Xu W, Koeck T, Lara AR, Neumann D, DiFilippo FP, Koo M, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. PNAS 2007;104:1342-437
- 95-** Broderick TL, King TM. Upregulation of GLUT-4 in right ventricle of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Med Sci Monit 2008;14: BR261-4.
- 96-** Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, Singh S, Sibley CT, Boyce DM et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Radiology 2011;258:119 -27.
- 97-** Takeyama D, Kagaya Y, Yamane Y, Shiba N, Chida M, Takahashi T, et al. Effects of chronic right ventricular pressure overload on myocardial glucose and free fatty acid metabolism in the conscious rat. Cardiovasc Res 1995; 29: 763-7

98- Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation* 2002;105(2):244–250.

99- Lo Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, Chang HJ, Frantz RP, Fukumoto Y, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Nov;34(11):1366-75. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.025. Epub 2015 Jun 11.

