



PULMONER HİPERTANSİYON GRUP 1 (PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON)

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

MODERATÖR: DOÇ. DR. NİLÜFER AYLİN ACET ÖZTÜRK

SUNUM: ARAŞ. GÖR. DR. ANIL ÖZGÜR



07.05.2026



SUNUM PLANI

- Tanım ve Sınıflama
- Epidemiyoloji
- Patofizyoloji
- Tanı
- Tanıda şiddet ve risk değerlendirmesi
- Tedavi
- Takip
- PAH spesifik alt grupları için öneriler
- Genel önlemler ve Özel durumlar
- PAH komplikasyonları

TANIM VE SINIFLAMA

- Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize ve birçok klinik duruma eşlik edebilen heterojen bir hastalık grubudur
- Hemodinamik olarak istirahat hâlindeki bir kişide sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen **ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB)>20 mmHg olması** olarak tanımlanır
- ✓ Pulmoner hipertansiyon (PH) → Şemsiye tanı
- ✓ Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) → PH'ın spesifik alt grubu

Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması



Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) **20 mmHg**'den büyük olması durumudur.



Egzersiz PH

İstirahat ve egzersiz arasında oPAB/CO eğimi farkının **3 mmHg/L/dk**'dan büyük olmasıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Hemodinamik Sınıflandırma Tablosu

Tanım	oPAB (mmHg)	PKUB (mmHg)	PVD (WU)
 Prekapiller PH	> 20	≤ 15	> 2
 İzole post-kapiller PH (IpcPH)	> 20	> 15	≤ 2
 Kombine pre- ve post-kapiller PH (CpcPH)	> 20	> 15	> 2

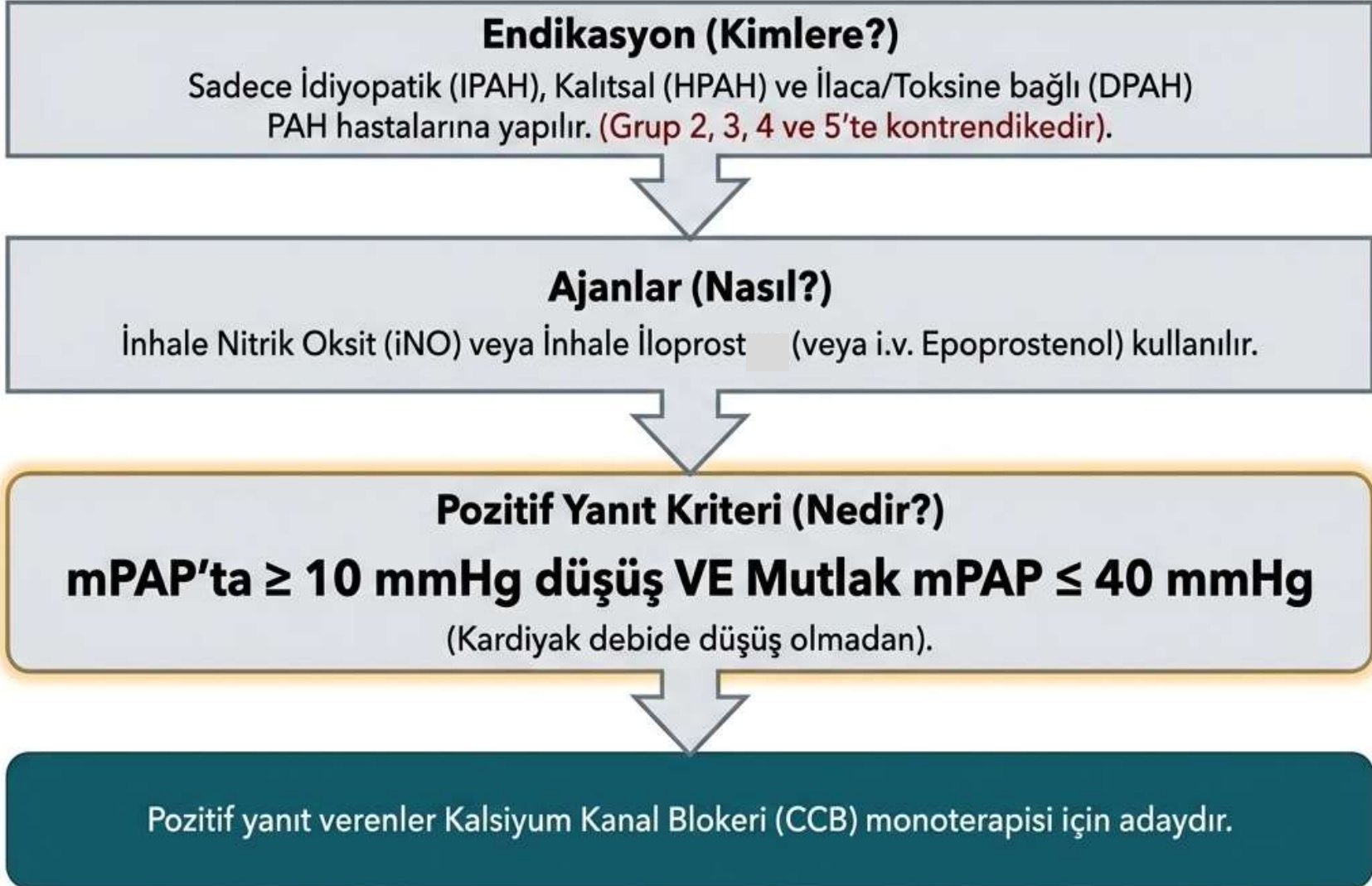
Parametre Açıklamaları

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı | PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı | PVD: Pulmoner vasküler direnç.

Klinik Tanımlar

CO: Kardiyak output | IpcPH: İzole postkapiller PH | CpcPH: Kombine post ve prekapiller PH.

Vazoreaktivite Testi: Kimlere ve Nasıl Yapılır?



Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) Sınıflandırması

Temel ve Genetik Kategoriler

İdiyopatik PAH



Vazoreaktivite testinde akut yanıt veren ve vermeyenler olarak ikiye ayrılır.

Herediter ve Toksik Nedenler



Kalıtımsal geçiş veya belirli ilaç ve toksin kullanımı sonucu gelişir.

Spesifik Klinik Tablolar

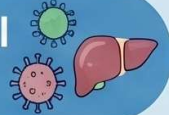


Venöz/kapiller tutulum gösteren PAH ve yenidoğanın persistan hipertansiyonunu içerir.

İlişkili Klinik Durumlar



Sistemik ve Viral Hastalıklar



Bağ dokusu hastalığı, HIV enfeksiyonu ve portal hipertansiyon ile ilişkilidir.



Yapısal ve Paraziter Nedenler



Konjenital kalp hastalıkları ve şistozomiyazis enfeksiyonu bu grupta yer alır.

GRUP-1 İÇİNDE AYIRICI TANI

Anamnez (ilaç öyküsü, ek hastalıklar)

Temel kan tetkikleri

- BNP veya NT-proBNP
- Hemogram, biyokimya

Seroloji: Hepatit virüsleri ve HIV

Temel immünolojik ANA, ANA profil

TABLO 13 Pulmoner arteriyel hipertansiyon mutasyonları ile ilişkili fenotipik özellikler

Gen	Pulmoner hipertansiyon fenotipik ilişkisi	Olası moleküler mekanizma	Kalıtım paterni	Ayırt edici klinik ve muavene özellikleri	İncelemeler	Popülasyon	Referans
BMP2	Hereditör ve idiyopatik PAH	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Pediyatrik ve erişkin	[152]
ATP13A3	Hereditör ve idiyopatik PAH	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Erişkin	[149]
AQP1	Hereditör ve idiyopatik PAH	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Erişkin	[149]
ABCC8	Hereditör ve idiyopatik PAH	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Erişkin	[153]
KCNK3	Hereditör ve idiyopatik PAH	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Erişkin	[154]
SMAD9	Hereditör ve idiyopatik PAH	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Erişkin	[155]
SOX17	Hereditör ve idiyopatik PAH + konjenital kalp hastalığı	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	Ayırt edici test yok	Pediyatrik ve erişkin	[149]
CAV1	Hereditör ve idiyopatik PAH + lipodistrofi	Gain of function; dominant negatif	Otozomal dominant	Subkutan yağ dokusu eksikliği	Açlık trigliserid ve leptin düzeyi	Pediyatrik ve erişkin	[156]
TBX4	Hereditör ve idiyopatik PAH + küçük patella sendromu (ischioapatelar displazi) + parankimal akciğer hastalığı + bronkopulmoner displazi + yenidoğanın persistan PH	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Patella aplazisi, özellikle pelvis-diz-ayak anomalileri	İskelet grafileri; toraks BT (diffüz parankimal hastalık)	Pediyatrik (erişkinde daha nadir)	[149, 157]
EIF2AK4	Pulmoner veno-oklüzif hastalık / pulmoner kapiller hemanjiomatozis	Fonksiyon kaybı	Otozomal resesif	Distal falankslarda çomaklaşma	Düşük DLCO, BT: septal kalınlaşma, LAP, santrilobüler bronşit, sanjiyotik bronşit.	Erişkin	[158]
KDR	Hereditör ve idiyopatik PAH	Fonksiyon kaybı	Otozomal dominant	Spesifik veya tanısal klinik özellik yok	DLCO düşük olabilir	Geç başlangıçlı erişkin	[159]
ENG	Hereditör ve idiyopatik PAH + hereditör hemorajik telanjiektazi	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Telanjiektazi	Demir eksikliği anemisi	Pediyatrik ve erişkin	[160]
ACVRL1	Hereditör ve idiyopatik PAH + hereditör hemorajik telanjiektazi	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Anormal damar oluşumu	Pulmoner, hepatik, serebral, spinal AV malformasyon görüntülemesi	Pediyatrik ve erişkin	[160]
GDF2	Hereditör ve idiyopatik PAH + hereditör hemorajik telanjiektazi	Haploinsufficiency	Otozomal dominant	Visseral AV malformasyonlar, kanama diyatezi	GIS telanjiektaziler için endoskopik değerlendirme	Pediyatrik ve erişkin	[149]

EPİDEMİYOLOJİ

PULMONARY HYPERTENSION

Prevalence



1%

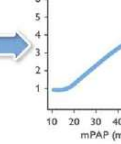
Global population



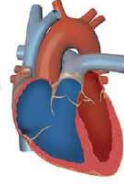
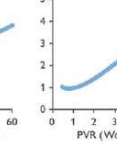
Pulmonary congestion in post-capillary PH

Pulmonary vascular disease / obstruction in pre-capillary PH

Mortality Hazard Ratio



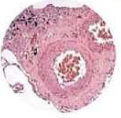
Mortality Hazard Ratio



Right heart failure

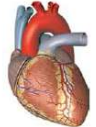
CLINICAL CLASSIFICATION

Pulmonary arterial hypertension (PAH)



- Idiopathic/heritable
- Associated conditions

PH associated with left heart disease



- lpcPH
- CpcPH

PH associated with lung disease



- Non-severe PH
- Severe PH

PH associated with pulmonary artery obstructions



- CTEPH
- Other pulmonary obstructions

PH with unclear and/or multifactorial mechanisms



- Haematologic disorders
- Systemic disorders

PREVALENCE

Rare



Very common



Common



Rare



Rare



THERAPEUTIC STRATEGIES

Medical therapy

- PAH drugs
- CCB in responders

Lung transplantation

lpcPH:

- Treatment of LHD^a

CpcPH:

- Treatment of LHD^a
- Potentially: PAH drugs (trials)

PH-lung disease:

- Optimized care of underlying lung disease

Severe PH:

- Potentially: PAH drugs (trials)

Surgical therapy:

- PEA

Interventional:

- BPA

Medical therapy:

- PH drugs

Optimized treatment of underlying disease

- Potentially: PAH drugs (trials)

YAYGINLIK VE DEĞİŞEN DEMOGRAFİ



Milyonda 48-55 Prevalans

Hastalığın insidansı ise ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yaklaşık milyonda 6'dır.

Yaşlanan Hasta Profili



Tanı yaşı giderek yükselmekte ve sıklıkla 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmektedir.

Cinsiyet Dağılımı Dengeleniyor

Herediter PAH'ta kadın oranı 2 kat fazlayken,



yaşlılarda cinsiyet dağılımı daha dengelidir.

EN YAYGIN PAH ALT TIPLERİ

İdiyopatik PAH (IPAH)
Lider

%50-60

IPAH, tüm pulmoner arteriyel hipertansiyon vakalarının %50 ile %60'ını oluşturur.

Bağ Dokusu Hastalığı (CTD-PAH)
2. Sırada

Konjenital Kalp Hastalığı (CHD-PAH)
Yaygın Alt Tip

Portopulmoner Hipertansiyon (PoPH)



METAMFETAMİN İLİŞKİLİ PAH

Metamfetamin ilişkili PAH vakaları ağırlıklı olarak ABD'den bildirilmiştir; bazı merkezler, idiyopatik olarak sınıflandırılan PAH vakalarının **%20–29**'unun metamfetamin kullanımıyla ilişkili olduğunu saptamıştır.



BAĞ DOKUSU HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ PAH

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, Batı ülkelerinde İPAH'tan sonra en sık görülen ikinci PAH türüdür.

Sistemik skleroz (SSc) hastalarında pre-kapiller PH prevalansı **%5–19** arasındadır.



HIV İLİŞKİLİ PAH

HAART (Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi) sayesinde yaşam süresi uzayan HIV hastalarında PAH önemli bir komplikasyon haline gelmiştir; prevalans yaklaşık **%0,46**'dır.



PORTAL HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİLİ PAH

Portal hipertansiyonlu hastaların **%2–6**'sında, PAH kayıtlarındaki hastaların ise **%5–15**'inde görülür.



ERİŞKİN KONJENİTAL KALP HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ PAH

Erişkin konjenital kalp hastalığı hastalarının **%3–7**'sinde PAH gelişir.



ŞİSTOZOMİYAZİS İLE İLİŞKİLİ PAH

Şistozomiyazis hastalığının hepatosplenik (karaciğer-dalak) formuna sahip hastaların **%5**'inde PAH gelişir.



VENÖZ/KAPİLLER TUTULUM İLE SEYREDEN PAH

Venöz/kapiller tutulum bulguları ile seyreden PAH, İPAH hastalarının yaklaşık **%10**'unda görülür.

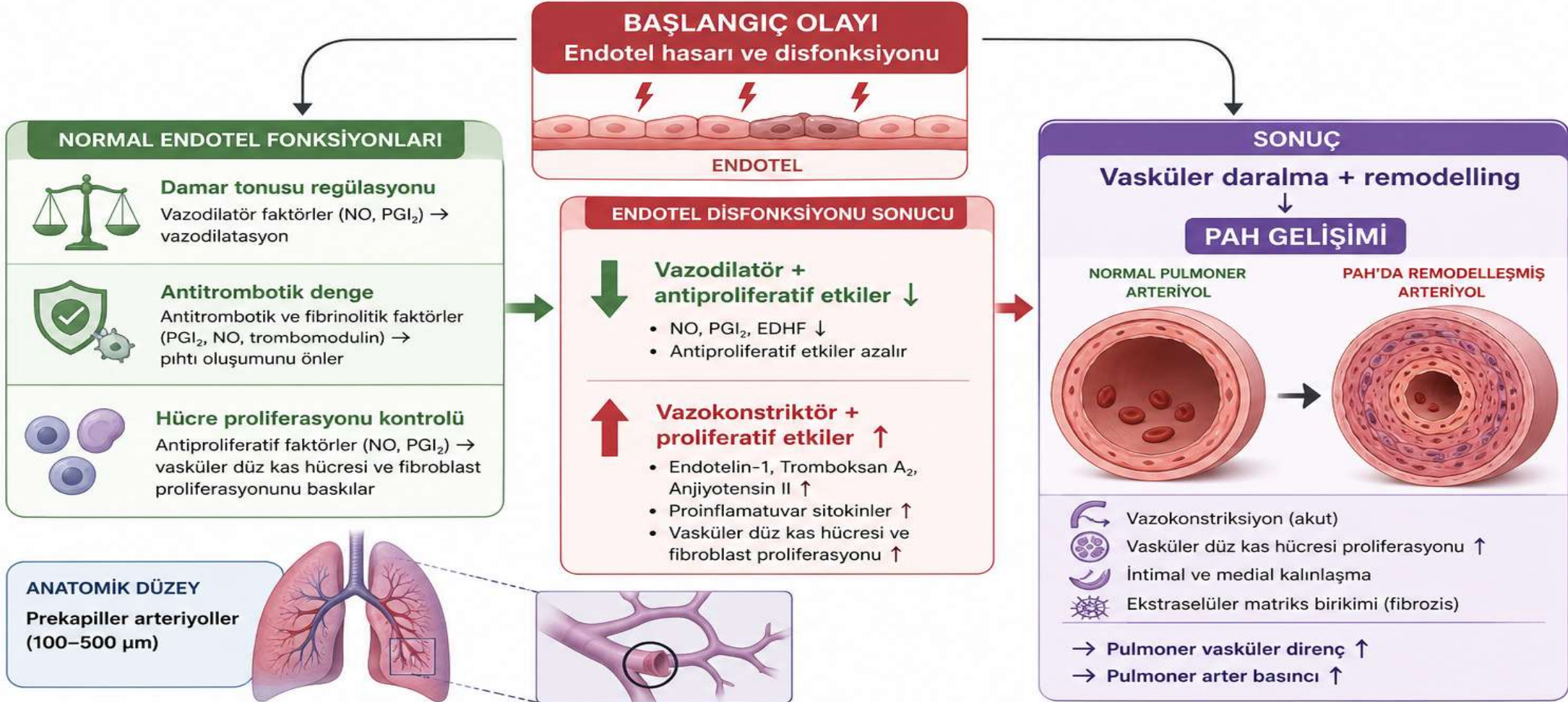


PAH, farklı sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, toksinler ve konjenital durumlarla ilişkili olarak gelişebilir. Altta yatan nedenin tanınması, yönetim ve prognoz açısından önemlidir.

PATOFİZYOLOJİ

PAH (PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON)

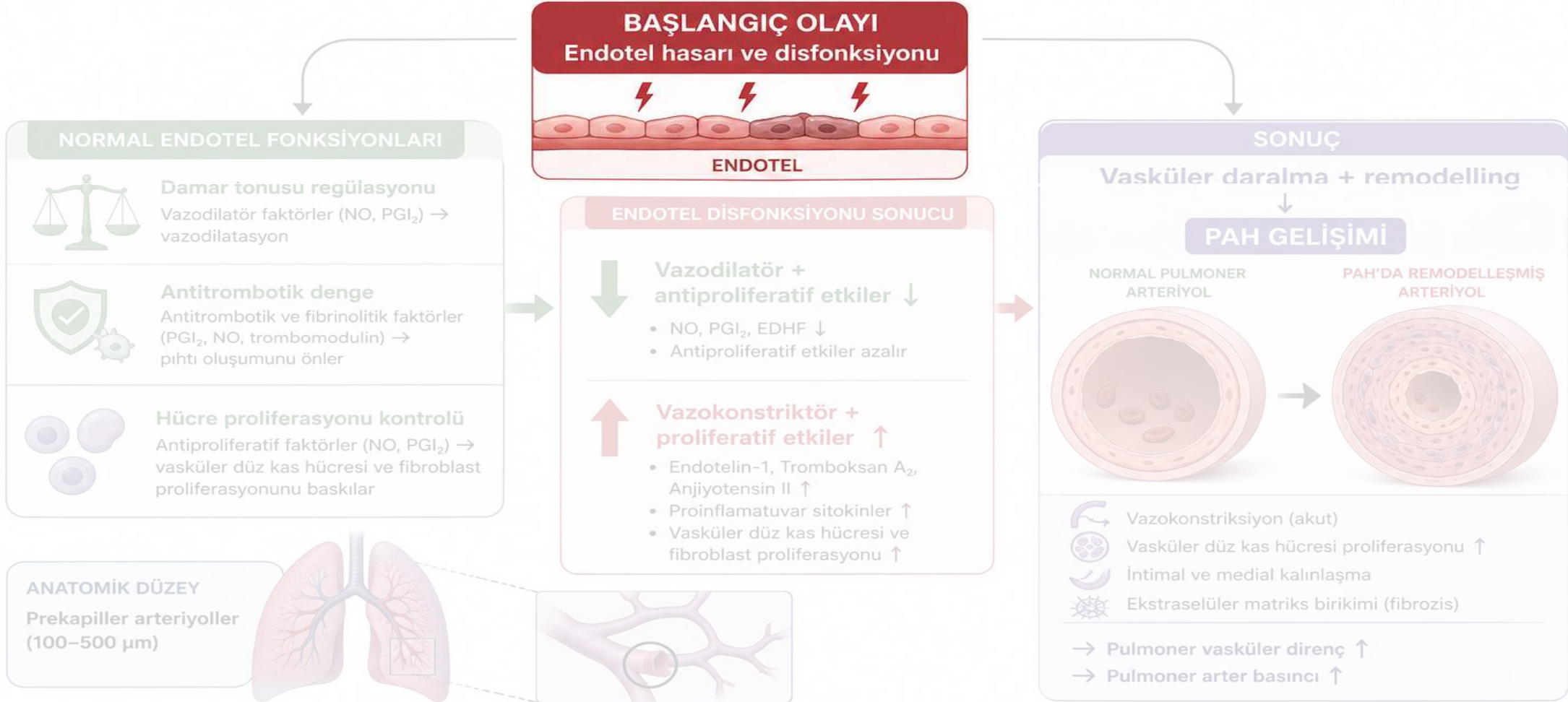
Prekapiller arteriyol düzeyini tutan alt gruptur



Endotel hasarı ve disfonksiyonu → vazodilatör/antiproliferatif etkiler azalır, vazokonstriktör/proliferatif etkiler artar → vasküler daralma ve remodelling gelişir → PAH oluşur.

PAH (PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON)

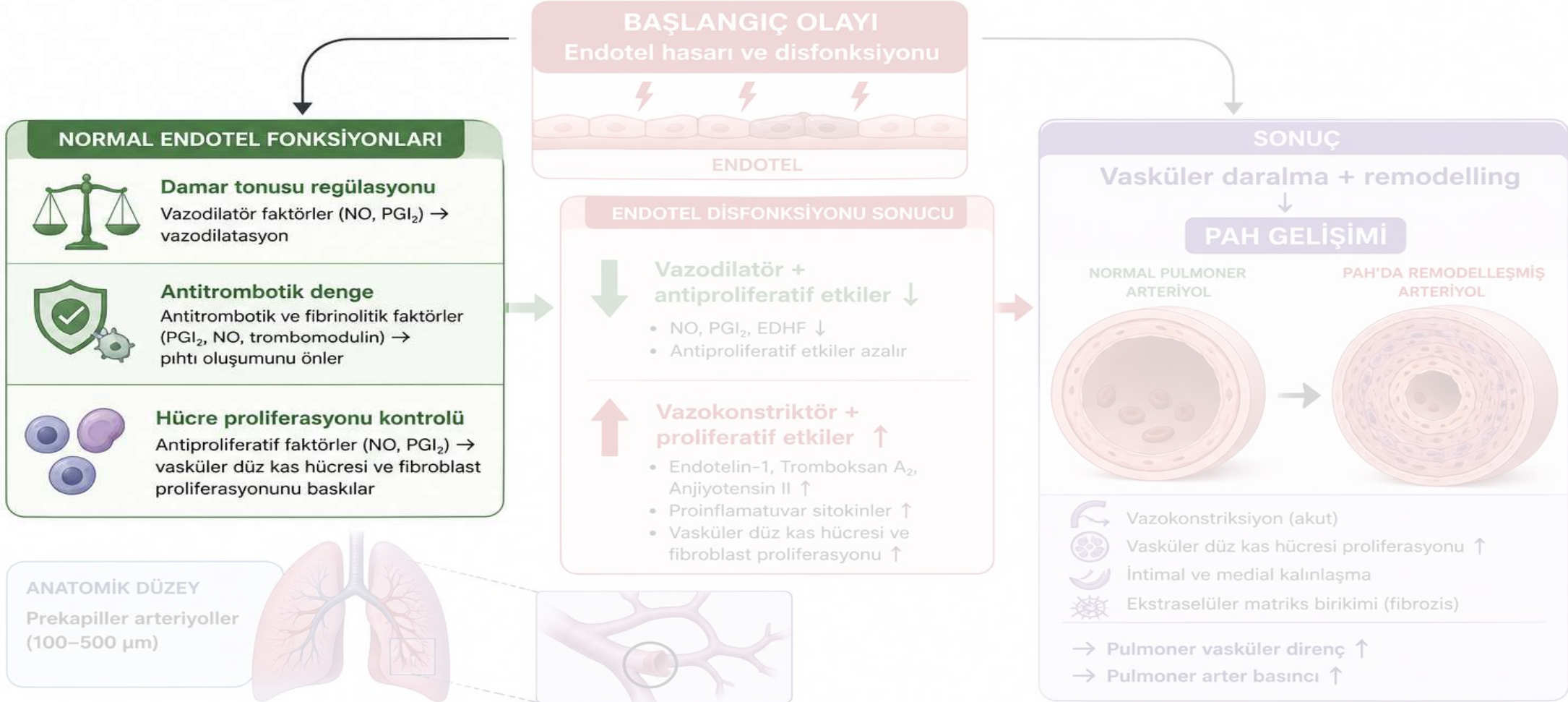
Prekapiller arteriyol düzeyini tutan alt gruptur



Endotel hasarı ve disfonksiyonu → vazodilatör/antiproliferatif etkiler azalır, vazokonstriktör/proliferatif etkiler artar → vasküler daralma ve remodelling gelişir → PAH oluşur.

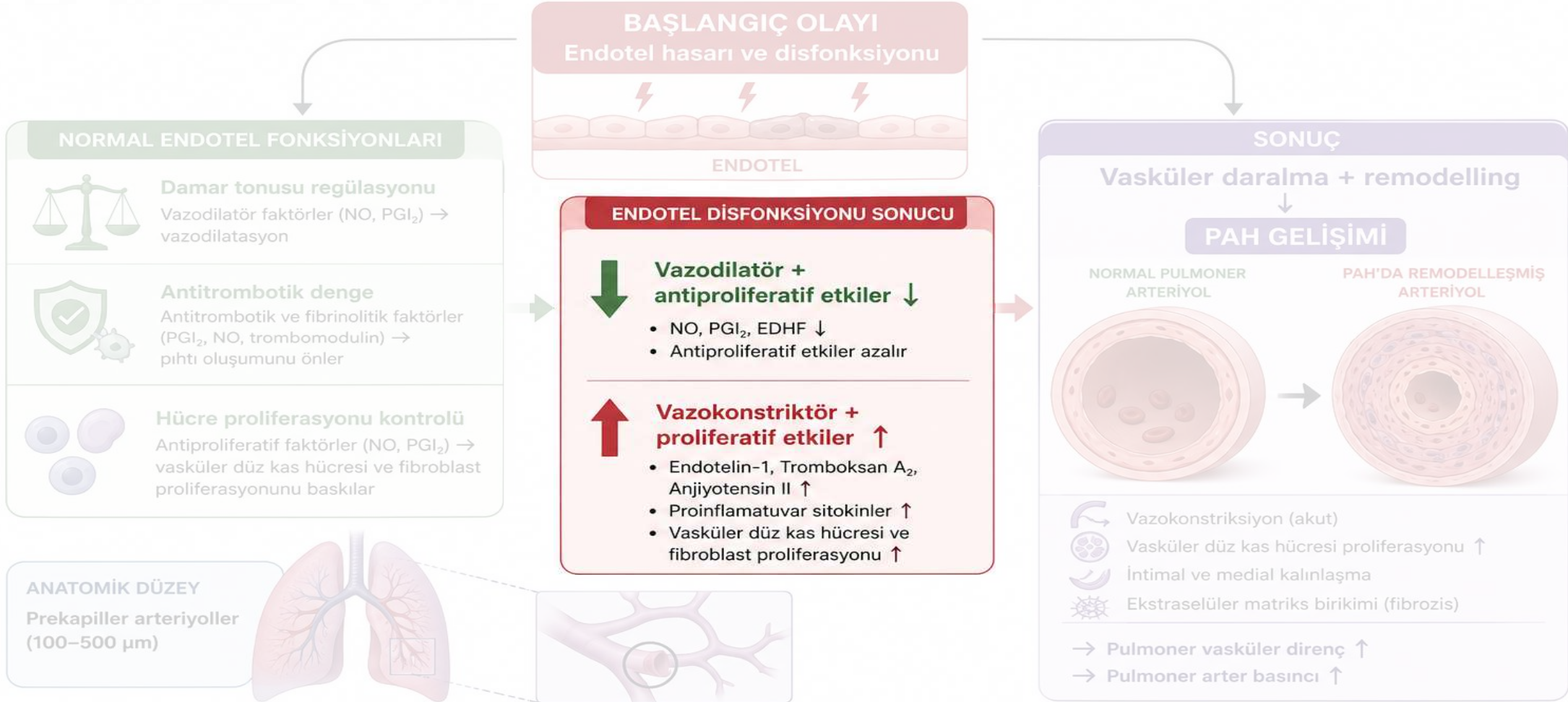
PAH (PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON)

Prekapiller arteriyol düzeyini tutan alt gruptur



PAH (PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON)

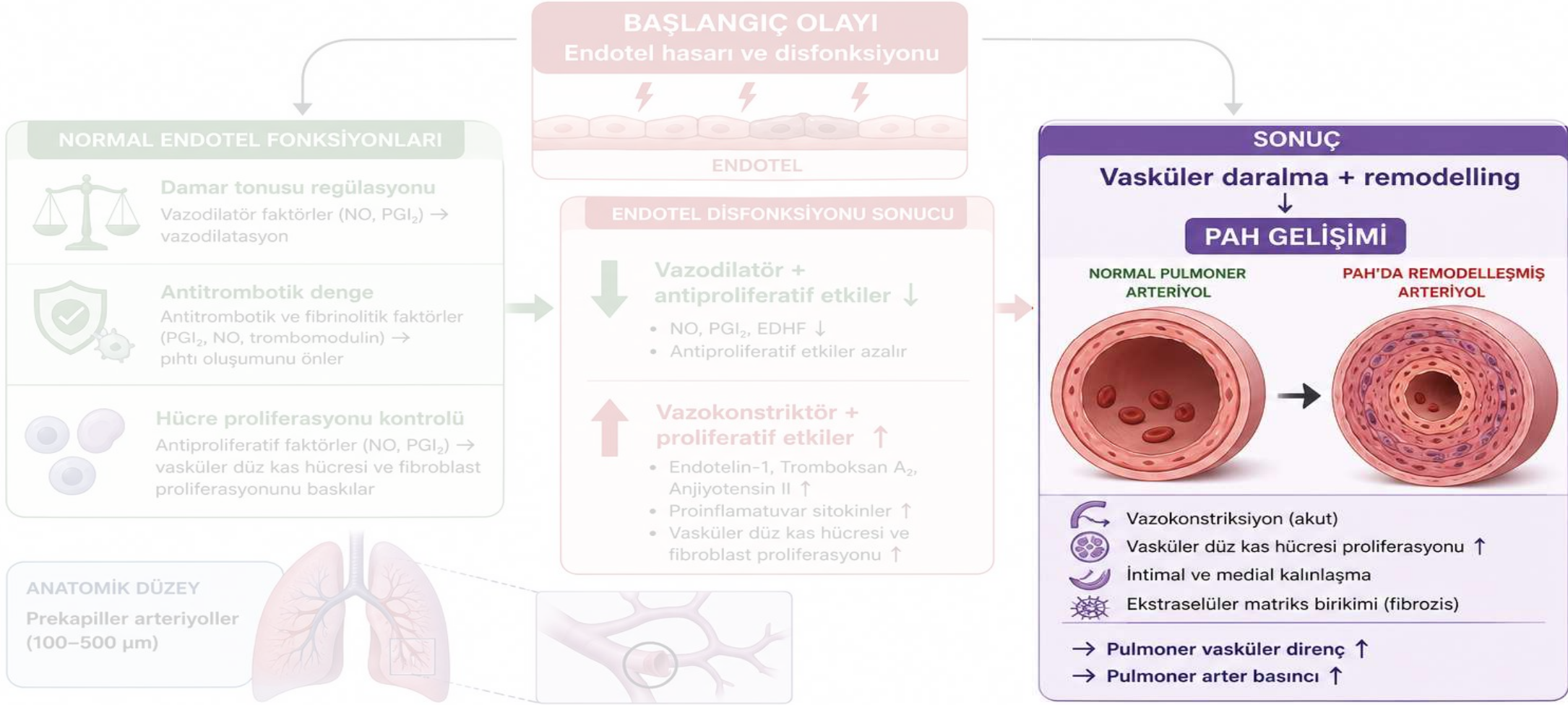
Prekapiller arteriyol düzeyini tutan alt gruptur



Endotel hasarı ve disfonksiyonu → vazodilatör/antiproliferatif etkiler azalır, vazokonstriktör/proliferatif etkiler artar → vasküler daralma ve remodelling gelişir → PAH oluşur.

PAH (PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON)

Prekapiller arteriyol düzeyini tutan alt gruptur



Endotel hasarı ve disfonksiyonu → vazodilatör/antiproliferatif etkiler azalır, vazokonstriktör/proliferatif etkiler artar → vasküler daralma ve remodelling gelişir → PAH oluşur.

**PAH TANISINDA
ŞİDDET VE RİSK
DEĞERLENDİRMESİ**

□ Tanı anındaki risk sınıflaması için, mümkün olan en fazla sayıda faktör dikkate alınarak üç katmanlı modelin kullanılması önerilir

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC ★	I, II	III	IV
6DYM ^c ★	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d ★	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVİ <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVİ 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVİ >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVİ >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVİ 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVİ <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

En güçlü prognostik belirleyiciler !

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVİ <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVİ 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVİ >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVİ >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVİ 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVİ <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

Klinik parametreler

- Klinik değerlendirme; hastalık şiddetinin, iyileşmenin, kötüleşmenin veya stabilitenin belirlenmesine yönelik değerli bilgiler sağlar

FİZİK MUAYENEDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

- Kalp hızı
- Kalp ritmi
- Kan basıncı
- Siyanoz
- Juguler venöz dolgunluk
- Ödem
- Plevral efüzyon ve asit

TAKİPTE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

- WHO fonksiyonel sınıfındaki (WHO-FC) değişiklikler
- Göğüs ağrısı atakları
- Aritmiler
- Hemoptizi
- Senkop
- Sağ kalp yetmezliği (HF) bulguları

- ✓ WHO-FC, hem tanı anında hem de takipte sağkalımın en güçlü belirleyicilerinden biridir
- ✓ WHO-FC'de kötüleşme, hastalık progresyonunun en alarm verici göstergelerinden biri olup, klinik kötüleşmenin nedenlerini belirlemek amacıyla ileri incelemeleri tetiklemelidir

Pulmoner hipertansiyonlu hastaların fonksiyonel durumunun Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Sınıf	Tanımlama
WHO-FC I	<ul style="list-style-type: none">• <u>Pulmoner hipertansiyonu olan ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlılığı bulunmayan hastalar</u>• Olağan fiziksel aktivite, belirgin dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı ya da presenkop oluşturmaz
WHO-FC II	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner hipertansiyona bağlı <u>hafif fiziksel aktivite kısıtlılığı olan hastalar</u>• İstirahatte rahattırlar• <u>Olağan fiziksel aktivite, belirgin dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı ya da presenkop oluşturur</u>
WHO-FC III	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner hipertansiyona bağlı <u>belirgin fiziksel aktivite kısıtlılığı olan hastalar</u>• İstirahatte rahattırlar• <u>Olağandan daha az fiziksel aktivite, belirgin dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı ya da presenkop oluşturur</u>
WHO-FC IV	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner hipertansiyonu olan ve <u>herhangi bir fiziksel aktiviteyi semptomsuz gerçekleştiremeyen hastalar</u>• Bu hastalarda <u>sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttur</u>• <u>Dispne ve/veya yorgunluk istirahatte bile mevcut olabilir</u>• <u>Herhangi bir fiziksel aktivite ile rahatsızlık artar</u>

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO₂ eğimi <36	Tepe VO₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO₂ eğimi 36–44	Tepe VO₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVi <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVi 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVi >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVi >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVi 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVi <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

EGZERSİZ KAPASİTESİ

6 dakika yürüme testi (6MWT)	İnkremental shuttle yürüme testi (ISWT)	Kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET)
<ul style="list-style-type: none">En yaygın kullanılan ölçüm	<ul style="list-style-type: none">CPET'e kıyasla uygulanması kolay bir saha testidir	<ul style="list-style-type: none">Fonksiyonel kapasite ve egzersiz kısıtlılığını değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir
<ul style="list-style-type: none">Uygulanması kolay	<ul style="list-style-type: none"><u>6MWT'ye göre potansiyel bir avantajı, "tavan etkisinin" bulunmamasıdır</u>	<ul style="list-style-type: none">Genellikle maksimal egzersiz testi olarak uygulanır
<ul style="list-style-type: none">Düşük maliyetli	<ul style="list-style-type: none"><u>PAH'ta ISWT ile ilgili deneyim şu anda sınırlıdır</u>	<ul style="list-style-type: none"><u>Ciddi egzersiz kısıtlılığı olan hastalarda dahi güvenlidir</u>
<ul style="list-style-type: none">Birçok faktörden etkilenir (Cinsiyet, yaş, boy, kilo, komorbiditeler, oksijen ihtiyacı, öğrenme etkisi ve motivasyon)		<ul style="list-style-type: none">Çoğu PH merkezi artan yük (incremental ramp) protokolünü kullanmaktadır; ancak bu hasta grubu için test henüz standardize edilmemiştir
<ul style="list-style-type: none">Genellikle beklenen değer yüzdesi yerine mutlak mesafe (metre) olarak ifade edilir		
<ul style="list-style-type: none"><u>6MWT'deki değişim, PAH klinik çalışmalarında en sık kullanılan parametrelerden biridir</u>		

Egzersiz kapasitesi

- Yakın tarihli bir çalışmada 1 yıllık prognoz için eşik değerler:
 - Mortalite: ~165 m
 - Sağkalım: ~440 m
- 6MWD'deki iyileşmelerin, temel klinik sonuçları (mortalite ve sağkalım) öngörmede, kötüleşmeye kıyasla daha düşük prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir
- Bu bulgular, klinik çalışmalar ve kayıt verileriyle de uyumludur;
 - Ancak tüm hastalar için geçerli tek bir eşik değer bulunmamaktadır

Egzersiz kapasitesi

- Bazı çalışmalar, pulse oksimetri ile ölçülen SaO₂ ve kalp hızı yanıtlarının eklenmesinin prognostik değeri artırabileceğini öne sürmüştür
- 6MWT sırasında gözlenen hipoksemi daha kötü sağkalım ile ilişkilidir
 - Bu bulguların büyük, çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir

Egzersiz kapasitesi

- Üç çalışmada çok değişkenli analiz için yeterli güce sahip olacak şekilde;

- Pik oksijen tüketimi (peak VO_2)
- Ventilasyon/karbondioksit üretimi oranı (VE/VCO_2)

Güçlü prognostik göstergeler

- Atım hacmi indeksi (SVI) + peak VO_2 → orta riskli PAH hastalarının daha ileri risk sınıflamasında yararlı bilgiler sağlamıştır
- CPET'in, rutin klinik + hemodinamik değişkenlere ek katkısı henüz yeterince net değil

Badagliacca R et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transpl 2019

Deboeck G et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012

Wensel R et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVİ <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVİ 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVİ >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVİ >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVİ 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVİ <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

Biyokimyasal belirteçler

- **BNP ve NT-proBNP**

- Miyokardiyal stres ile korelasyon gösterir
- Prognostik bilgi sağlar
- PH merkezlerinde rutin kullanılan tek biyobelirteçlerdir
- PH'ye özgül değildir, diğer kardiyak hastalıklarda da yükselebilir
- Bireyler arası değişkenlik gösterebilir

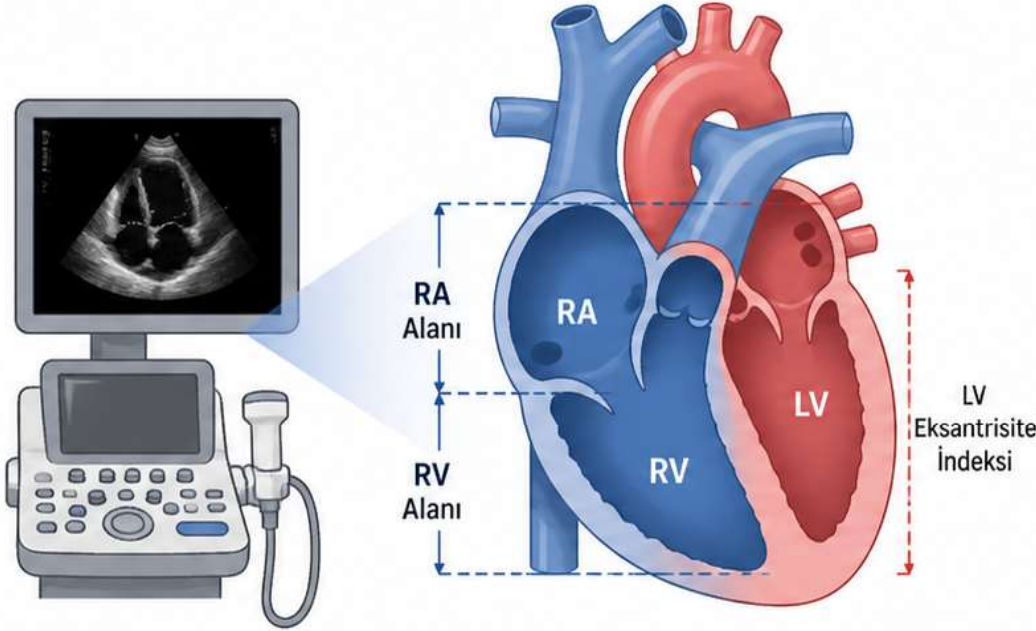
Biyokimyasal belirteçler

- Pulmoner vasküler hastalıkta (PVD) prognoz öngörüsü, tanı, PH alt tip ayrımı ve PAH tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır
- PAH ve vasküler remodelling ile ilişkili yeni proteinler:
 - ✓ Kemik morfogenetik protein 9 ve 10 (**BMP9, BMP10**)
 - ✓ Translasyonel olarak kontrol edilen tümör proteini (**TCTP**)
- **Sistemik skleroz hastalarında yüksek CXCL4, SSc ilişkili PAH gelişimini öngörebilir**
- Bu biyobelirteçlerin hiçbiri henüz rutin klinik kullanımda değildir

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVİ <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVİ 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVİ >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVİ >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVİ 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVİ <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

PAH HASTALARINDA ŞİDDET VE RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE EKOKARDİYOGRAFI



RA ve RV alanları ile LV eksantrisite indeksi gibi gerçek sağ kalp boyutlarının ekokardiyografik surrogate ölçümleri, PAH'ta klinik açıdan değerli bilgiler sağlar.

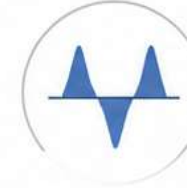
SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ



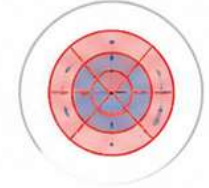
Fraksiyonel Alan Değişimi (FAC)



TAPSE



Doku Doppler (S')



2D Speckle Tracking (Strain)



Bu parametrelerin tümü, yük artışına bağlı gelişen RV pompa yetmezliğinin izovolümetrik ve ejeksiyon fasına ait göstergelerini temsil eder.

EK BİLGİ VE PROGNOSTİK ÖNEM



Perikardiyal efüzyon varlığı

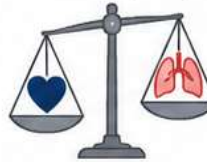


Triküspit yetersizliği (TR) derecelendirmesi



RV yüklenmesini değerlendirmede ek katkı sağlar ve prognostik açıdan önemlidir.

RV-PA EŞLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



TAPSE/sPAP ORANI

RV-PA eşleşmesi ile yakından ilişkilidir ve klinik sonuçları öngörmeye değerlidir.

TAPSE

sPAP

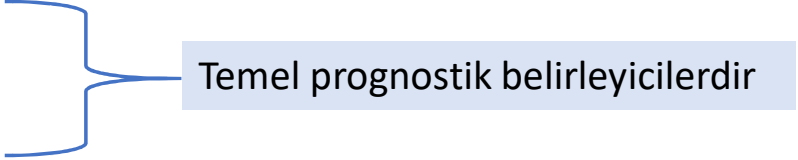


Ekokardiyografi, PAH hastalarında sağ kalp yapısı, fonksiyonu ve yüklenmesini bütüncül olarak değerlendirerek risk stratifikasyonu ve takipte kritik rol oynar.

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m² RVESVi <42 mL/m²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m² RVESVi 42–54 mL/m²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m² RVESVi >54 mL/m²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (cMRI)

- PAH hastalarının değerlendirilmesinde cMRI'nin rolü birçok çalışmada ele alınmıştır
 - Sağ ventrikül sistol sonu volüm indeksi(RVESVi)
 - Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF)
 - Atım hacmi (SV)

Temel prognostik belirleyicilerdir
- Bir yıllık takipte cMRI temelli risk değerlendirmesi, RHC ile en az eşdeğer prognostik değer gösterir
- Takip sürecinde sol ventrikül atım hacminde 10 mL'lik değişim klinik olarak anlamlı kabul edilir
- Takipte tedavi yanıtının izlenmesine ve klinik kötüleşmeyi önlemek için tedavi stratejisinin zamanında güncellenmesine olanak sağlar

TABLO 16 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model)

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–%20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik bulgular ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği (KY) bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Aralıklı senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Tepe VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi <36	Tepe VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–%65 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Tepe VO ₂ <11 mL/dk/kg (<%35 tahm.) VE/VCO ₂ eğimi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	SA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mmHg Orta veya ileri derecede perikardiyal efüzyon
KMRI ^e	RVEF >%54 SVI >40 mL/m ² RVESVİ <42 mL/m ²	RVEF %37–%54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVİ 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVİ >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m² SVİ >38 mL/m² SvO₂ ≥%65	RAP 8–14 mmHg Kİ 2,0–2,4 L/dk/m² SVİ 31–38 mL/m² SvO₂ %60–%65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 L/dk/m² SVİ <31 mL/m² SvO₂ <%60

Hemodinamik

- Sağ kalp kateterizasyonu (RHC) ile değerlendirilen kardiyopulmoner hemodinamikler, hem tanı anında hem de takip sürecinde önemli prognostik bilgi sağlar
- Günümüzde mevcut risk sınıflama araçları, prognozun öngörülmesi amacıyla hemodinamik değişkenleri içermektedir
 - Sağ atrium basıncı (RAP)
 - Kardiyak indeks (CI)
 - Atım hacmi indeksi (SVI)
 - Karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO₂)
- Ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP), akut vazodilatör yanıt veren hastalar dışında, sınırlı prognostik bilgi sağlar

Hemodinamik

Circulation

Volume 137, Issue 7, 13 February 2018; Pages 693-704
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254>



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension

- Fransa'dan yakın zamanda yayımlanan ve klinik ile hemodinamik parametreleri birlikte değerlendiren bir çalışmada;
 - ✓ WHO fonksiyonel sınıfı (WHO-FC)
 - ✓ 6 dakika yürüme mesafesi (6MWD)
 - ✓ Sağ atrium basıncı (RAP)
 - ✓ Atım hacmi indeksi (SVI)



Bağımsız prognostik belirleyiciler

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (PROM)

- Hastanın kendi bildirimine dayanan sağlık sonuçlarını ifade eder
- Bu ölçütler; hastanın pulmoner hipertansiyon (PH) ile yaşama deneyimini ve bunun kendisi ile bakım verenleri üzerindeki etkisini kapsar
- Tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen;
 - Sağkalım artışı ≠ yaşam kalitesinde tam düzelme
- Bu hastalar, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HR-QoL) olumsuz etkileyen, non-spesifik ancak ciddi derecede kısıtlayıcı semptomlarla başvurmaya devam etmektedir

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (PROM)

- PROM halen yeterince kullanılmayan bir değerlendirme aracıdır
- PAH hastalarında valide edilmiş araçlar, bireysel hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HR-QoL) değerlendirmek amacıyla kullanılmalıdır
- Bugüne kadar daha çok genel (jenerik) PROM'lara dayalı bir yaklaşım benimsenmiştir
- Bu ölçekler PAH hastalarında incelenmiş olsa da, hastalığa özgü değişiklikleri saptamada yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (PROM)

- Bu sorunu aşmak amacıyla, PH'ye özgü çeşitli HR-QoL ölçüm araçları geliştirilmiş ve valide edilmiştir
 - Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review [CAMPHOR]
 - Living with Pulmonary Hypertension
 - Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact [PAH-SYMPACT]

- **Fonksiyonel durumu izlemekte kullanılır**
- **Klinik kötüleşmeyi ve prognozu izlemekte kullanılır**
- **Risk durumundaki farklılıkları saptamada jenerik PROM'lara göre daha duyarlı**

- HR-QoL skorları bağımsız prognostik bilgi de sağlamaktadır

Öneri sınıfları

Tanım	Kullanılacak ifade
Sınıf I: Belirli bir tedavi veya girişimin yararlı, faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel görüş birliği vardır	Önerilir / endikedir
Sınıf II: Tedavi veya girişimin yararlılığı/etkinliği konusunda çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı vardır	
Sınıf IIa: Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik lehinedir	Düşünülmelidir
Sınıf IIb: Yararlılık/etkinlik kanıtlarla/görüşlerle daha az desteklenmektedir	Düşünülebilir
Sınıf III: Belirli bir tedavi veya girişimin yararlı/etkili olmadığına dair kanıt veya genel görüş birliği vardır ve bazı durumlarda zararlı olabilir	Önerilmez

Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi	Tanım
Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışma veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışma veya büyük non-randomize çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzman görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar ve kayıt (registry) verileri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında hastalık şiddetinin ve ölüm riskinin değerlendirilmesine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
PAH hastalarında hastalık şiddetinin; klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal belirteçler, ekokardiyografi ve hemodinamik değerlendirmelerden elde edilen verilerin birlikte kullanıldığı bir panel ile değerlendirilmesi önerilir	I	B
<u>Optimize edilmiş medikal tedavi altında düşük risk profilinin sağlanması ve sürdürülmesi</u> , PAH hastalarında <u>tedavi hedefi</u> olarak önerilir	I	B
<u>Tanı anında</u> risk sınıflaması için, tüm mevcut veriler (hemodinamikler dahil) dikkate alınarak <u>üç katmanlı modelin</u> (düşük, orta, yüksek risk) kullanılması önerilir	I	B
<u>Takip sırasında</u> risk sınıflaması için, WHO-FC, 6DYT ve BNP/NT-proBNP'ye dayalı <u>dört katmanlı modelin</u> (düşük, orta-düşük, orta-yüksek, yüksek risk) kullanılması önerilir; gerekli durumlarda ek değişkenler de dikkate alınmalıdır	I	B
Bazı PAH etiyojilerinde ve komorbiditesi olan hastalarda, <u>düşük risk profilinin her zaman sağlanamayabileceği göz önünde bulundurularak tedavi optimizasyonu bireysel bazda düşünölmelidir</u>	Ila	B

TEDAVİ

- PAH için onaylanmış ilaçların etkinliği yalnızca mPAP ≥ 25 mmHg ve PVR > 3 WU olan hastalarda gösterilmiştir
 - mPAP < 25 mmHg ve PVR < 3 WU olan hastalarda PAH için onaylı ilaçların etkinliğine ilişkin veri bulunmamaktadır
 - Bu nedenle, bu hasta grubunda söz konusu ilaçların etkinliği kanıtlanmış değildir



Kalsiyum Kanal Blokerleri (CCB)

Vazoreaktif azınlık grup için yüksek doz tedavi.



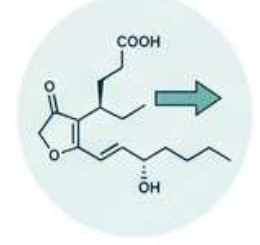
Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)

Vazokonstriksiyon ve hücresel proliferasyonun blokajı.



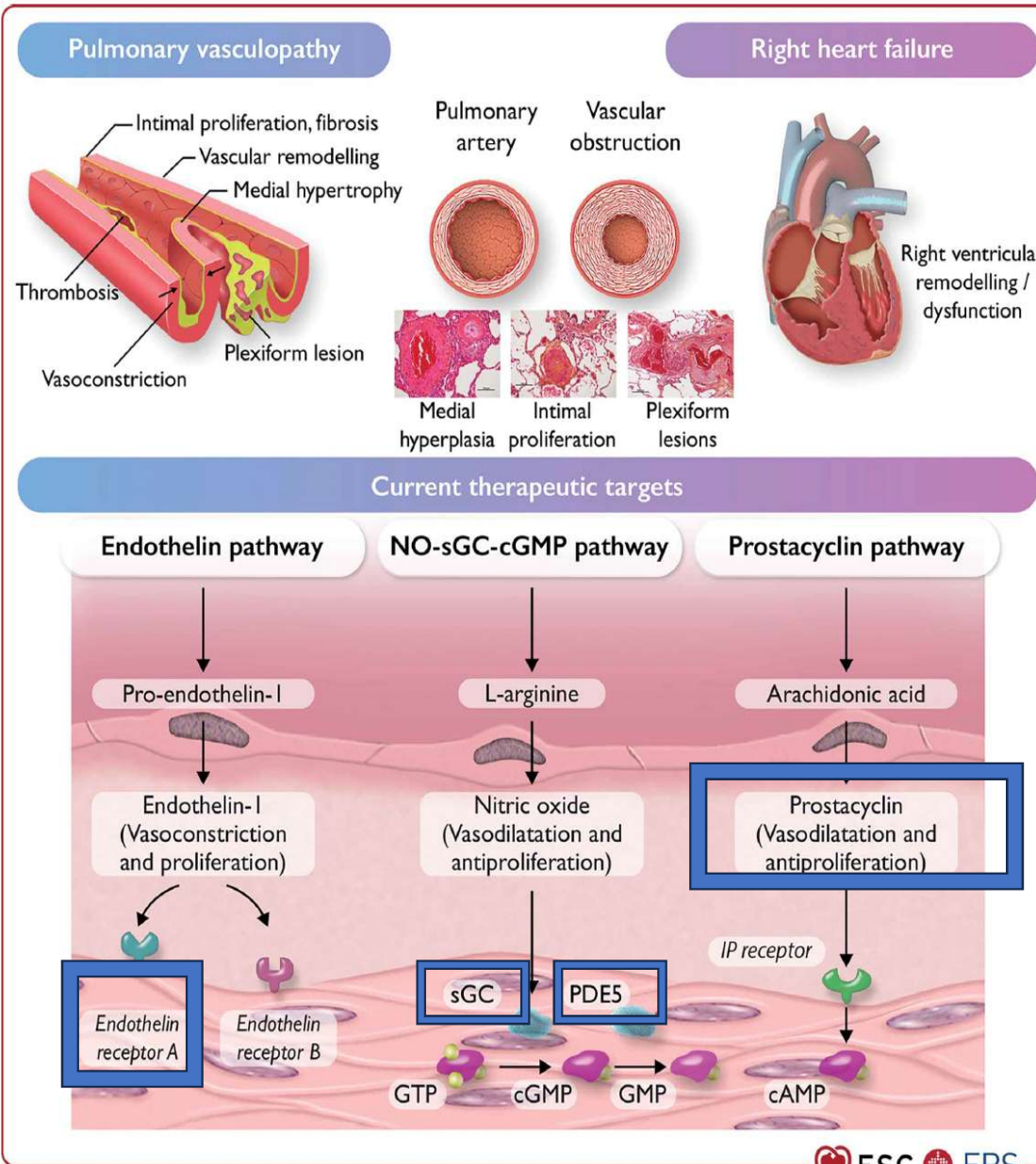
PDE5 İnhibitörleri ve sGC Stimülatörleri

Nitrik Oksit-cGMP yolağının güçlendirilmesi.



Prostasiklin Analogları ve Agonistleri

Eksik prostasiklinin yerine konması ve güçlü vazodilatasyon.



Kalsiyum Kanal «Blokörleri (CCB)

	Starting dose	Target dose
Calcium channel blockers		
Amlodipine	5 mg o.d.	15–30 mg o.d. ^a
Diltiazem	60 mg b.i.d. ^b	120–360 mg b.i.d. ^b
Felodipine	5 mg o.d.	15–30 mg o.d. ^a
Nifedipine	10 mg t.i.d.	20–60 mg b.i.d. or t.i.d.

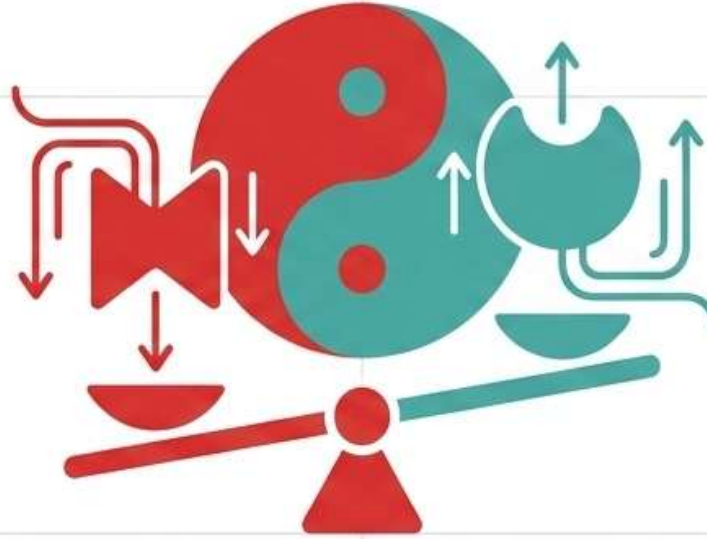


DİKKAT: Test sonucu negatif olan veya test yapılmayan hastalarda CCB kullanmayın!
Ağır hipotansiyon, senkop ve sağ ventrikül yetmezliği riski.

Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)

ET-A ve ET-B Reseptörü

PA düz kas hücrelerinde bulunur.
Etki: Vazokonstriksiyon ve hücresel proliferasyonu uyarır.
(Blokajı hedeflenir).



ET-B Reseptörü

Pulmoner endotel hücrelerinde bulunur.
Etki: Prostaglandin/NO üretimini artırır, endotelin-1'i temizler.
Vazodilatasyonu destekler.

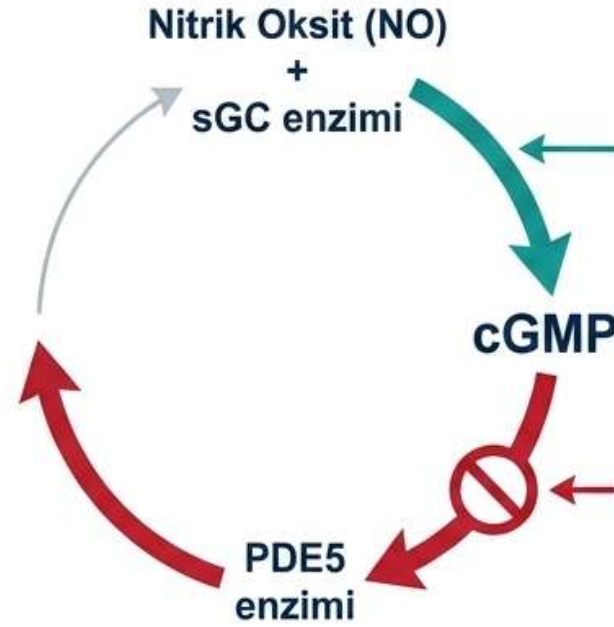
Klinik Sonuç: Sadece A reseptörünün selektif blokajı ile A+B'nin dual blokajı klinik olarak benzer etkinlik gösterir.

! DİKKAT (Teratojenik Etki): Tüm Endotelin Reseptör Antagonistleri teratojeniktir. Gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)

	Ambrisentan	Bosentan	Macitentan
Reseptör Hedefi	✓ Selektif (Sadece ET-A)	✓ Dual (ET-A ve ET-B)	✓ Dual (ET-A ve ET-B)
Günlük Doz	5-10 mg , Günde Tek Doz (o.d.)	125 mg , Günde İki Kez (b.i.d.)	10 mg , Günde Tek Doz (o.d.)
Karaciğer Toksisitesi	✓ Bildirilmemiştir	Hastaların ~%10 'unda ⚠ transaminaz artışı (Aylık KFT takibi şart)	✓ Bildirilmemiştir
Özgün Yan Etkiler/Notlar	Periferik ödem sıklığında artış	⚠ İlaç etkileşimleri (Kontraseptif etkinliğini azaltır, varfarin/sildenafil/tadalafil düzeyini düşürür)	Hemoglobin düşüşü ⚠ (Hastaların %4,3 'ünde ≤ 8 g/dL)

PDE5 İnhibitörleri ve sGC Stimülatörleri



sGC Stimülatörleri Mekanizması:
Endojen Nitrik Oksit (NO) varlığında veya yokluğunda enzimi doğrudan uyararak cGMP üretimini artırır.

PDE5 İnhibitörleri Mekanizması:
Pulmoner vasküler yatakta bol bulunan tip 5 fosfodiesterazı (PDE5) bloke ederek cGMP yıkımını engeller.



KONTRENDİKASYON: PDE5 inhibitörleri ile sGC stimülatörleri birbirleriyle veya nitratlarla birlikte KULLANILMAMALIDIR! Kombinasyon ciddi sistemik hipotansiyona yol açar.

PDE5 İnhibitörleri ve sGC Stimülatörleri

	Sildenafil (PDE5i)	Tadalafil (PDE5i)	Riociguat (sGC)
Etki Mekanizması	Selektif PDE5 İnhibitörü	Selektif PDE5 İnhibitörü	sGC Stimülatörü
Onaylı Dozaj	🕒 20 mg, Günde 3 Kez (t.i.d.)	🕒 40 mg'a kadar, Günde Tek Doz (o.d.)	🕒 2.5 mg'a kadar, Günde 3 Kez (t.i.d.)
Klinik Etki	Egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametrelerde iyileşme	Bosentan ile kombine kullanılabilir, egzersiz kapasitesinde artış	ERA veya Prostatiklin alan hastalarda dahi klinik kötüleşme süresinde uzama

Ortak Yan Etki Profili: Genellikle vazodilatasyona bağlı hafif-orta şiddetli etkiler (Baş ağrısı, flushing/yüz kızarması, epistaksis/burun kanaması).

Prostasiklin Analogları ve Agonistleri

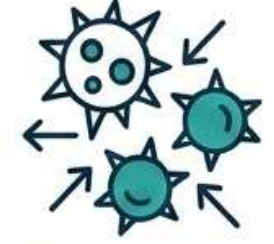
↓ **Metabolik Yolak
Bozulmuştur**

↓ **PAH Hastalarında
Bağlam**

Pulmoner arterlerde azalan
sentaz ekspresyonu ve idrarda
düşük metabolitler.



**Güçlü
Vazodilatasyon**



**Trombosit
Agregasyonu
İnhibisyonu**

**Prostasiklin
Etkileri**



Sitoprotektif Etki



Antiproliferatif Etki

Sistemik Yan Etkiler Modülü

Bu güçlü sistemik vazodilatasyonun doğal sonucu olarak; baş ağrısı, flushing, çene ağrısı ve diyare en sık görülen yan etkilerdir.

Prostasiklin Analogları ve Agonistleri

Kısa Yarı Ömür / İnvazif

Stabil / Oral



● Epoprostenol

- Yarı ömrü çok kısa (3-5 dk).
- Kalıcı tünelli kateter ve infüzyon pompası ile sürekli IV.
- (**Riskler:** Pompa arızası, sepsis).

● İloprost

- İnhalasyon yoluyla günde 6-9 kez tekrarlanan uygulama.

● Treprostinil

- Çok yönlü uygulama (Subkutan, IV implantabl pompa).
- İnfüzyon bölgesi ağrısı sık (%8 tedaviyi bırakma).
- İn hale ve Oral formlar etkinlik gösterse de **Avrupa'da onaylı değildir.**

● Beraprost

- Oral yoldan aktif analog.
- Kısa süreli/mütevazı iyileşme.
- **Avrupa'da onaylı değildir.**

● Selexipag

- Prostasikline kimyasal olarak benzemeyen, oral selektif IP reseptör agonisti.
- **Morbidite/mortalite riskini %40 oranında azaltır.**

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE PAH TEDAVİLERİ



1. Oral (Hap)

- **Ambrisentan, Bosentan, Macitentan** (ERA)
- **Sildenafil, Tadalafil** (PDE5i)
- **Riociguat** (sGC)
- **Selexipag** (IP Agonisti)
- **Beraprost / Oral Treprostinil** (Avrupa Onaysız)



2. Sürekli İntravenöz (IV Pompa)

- **Epoprostenol** (Santral venöz kateter)
- **Treprostinil** (İmplantabl pompa seçeneği)



3. İnhalasyon

- **İloprost** (Günde 6-9 doz)
- **İnhale Treprostinil** (Avrupa Onaysız)



4. Subkutan (SC)

- **Treprostinil** (İnfüzyon bölgesi ağrısı riski)

PAH TEDAVİLERİNDE DİKKAT!!!



Hepatik İzlem Şartı (Bosentan)

Hastaların %10'unda transaminaz artışı. Karaciğer fonksiyon testleri (KFT) aylık olarak izlenmelidir. Etkileşimler (oral kontraseptif, varfarin) dikkate alınmalıdır.



Kesin Kontrendikasyon (Kombinasyon)

PDE5 inhibitörleri (Sildenafil, Tadalafil) ile sGC stimülatörleri (Riociguat) ve nitratlar ASLA kombine edilmemelidir. Ölümcül hipotansiyon riski.



Teratojenite Uyarısı (Tüm ERA'lar)

Ambrisentan, Bosentan ve Macitentan gebelik sırasında kesinlikle kontrendikedir.

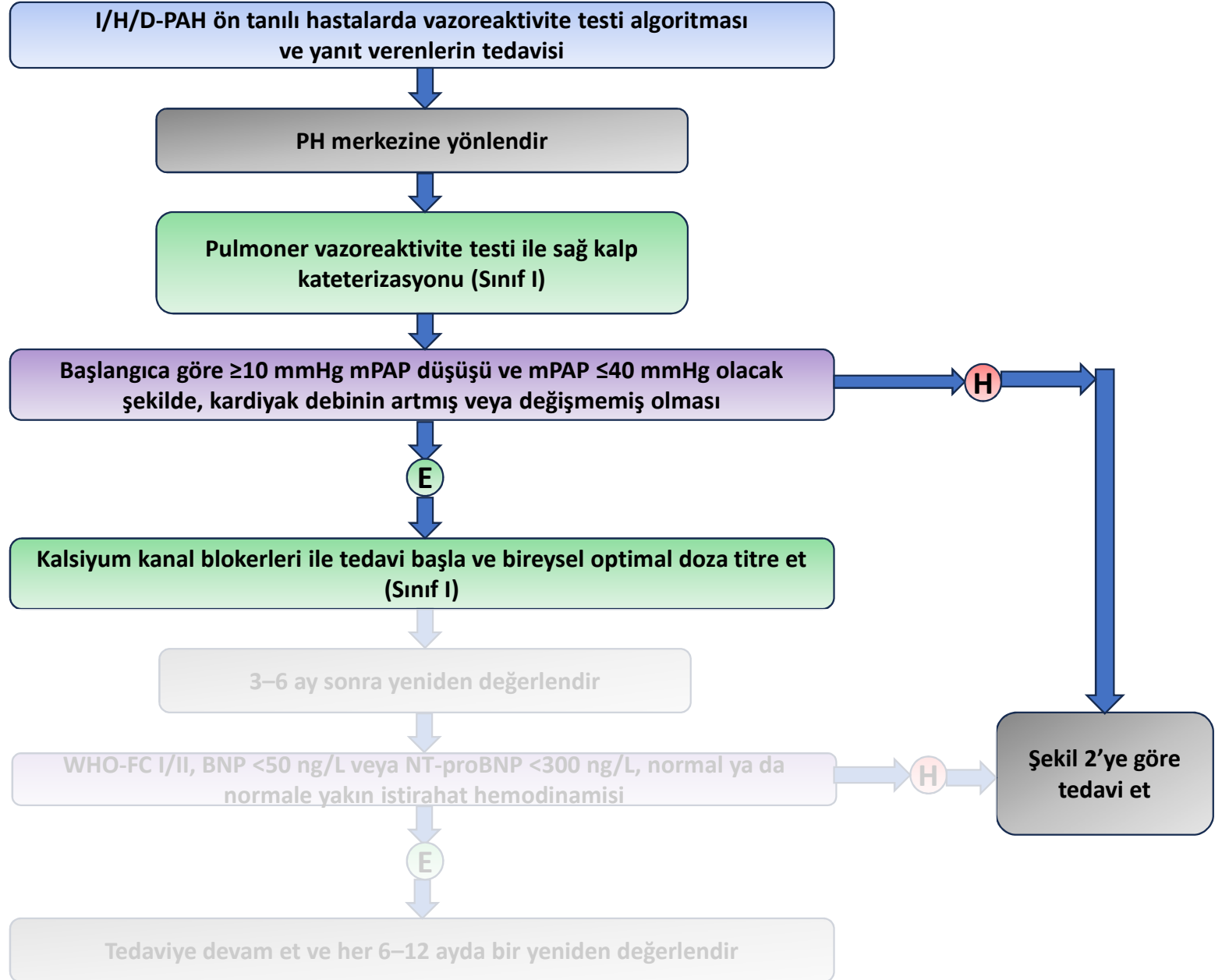


Donanım ve Enfeksiyon Riski (Epoprostenol)

Kısa yarı ömür (3-5 dk) nedeniyle pompa arızası ölümcüldür. Kateter giriş yeri sepsisi ve obstrüksiyonu için sıkı protokoller uygulanmalıdır. (Macitentan kullanımı sırasında %4.3 anemi/hemoglobin düşüşü izlenmelidir).

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 1

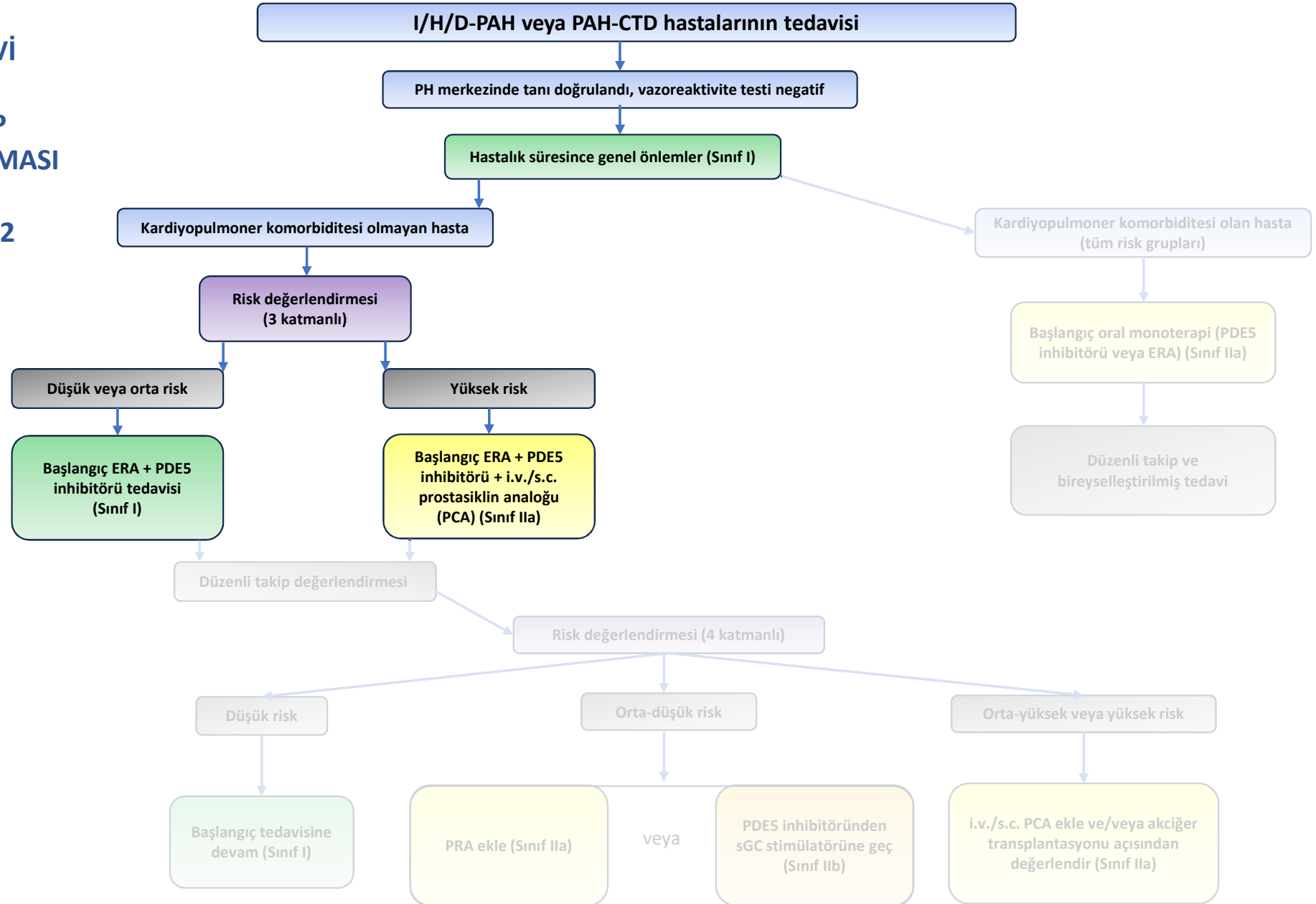


PAH'ta vazoreaktif hastaların tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
Başlangıç tedavisine yönelik öneriler		
<u>Akut vazoreaktivite testine yanıt veren</u> IPAH, HPAH veya DPAH hastalarında <u>yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri (CCB)</u> önerilir	I	C
<u>Vazoreaktivite çalışması yapılmamış hastalarda veya non-responder olanlarda, başka endikasyonlar (örn. Raynaud fenomeni) yoksa kalsiyum kanal blokerleri (CCB) önerilmez</u>	III	C

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 2



Kardiyopulmoner komorbiditesi olmayan pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve vazoreaktivite göstermeyen hastaların tedavisine yönelik öneriler

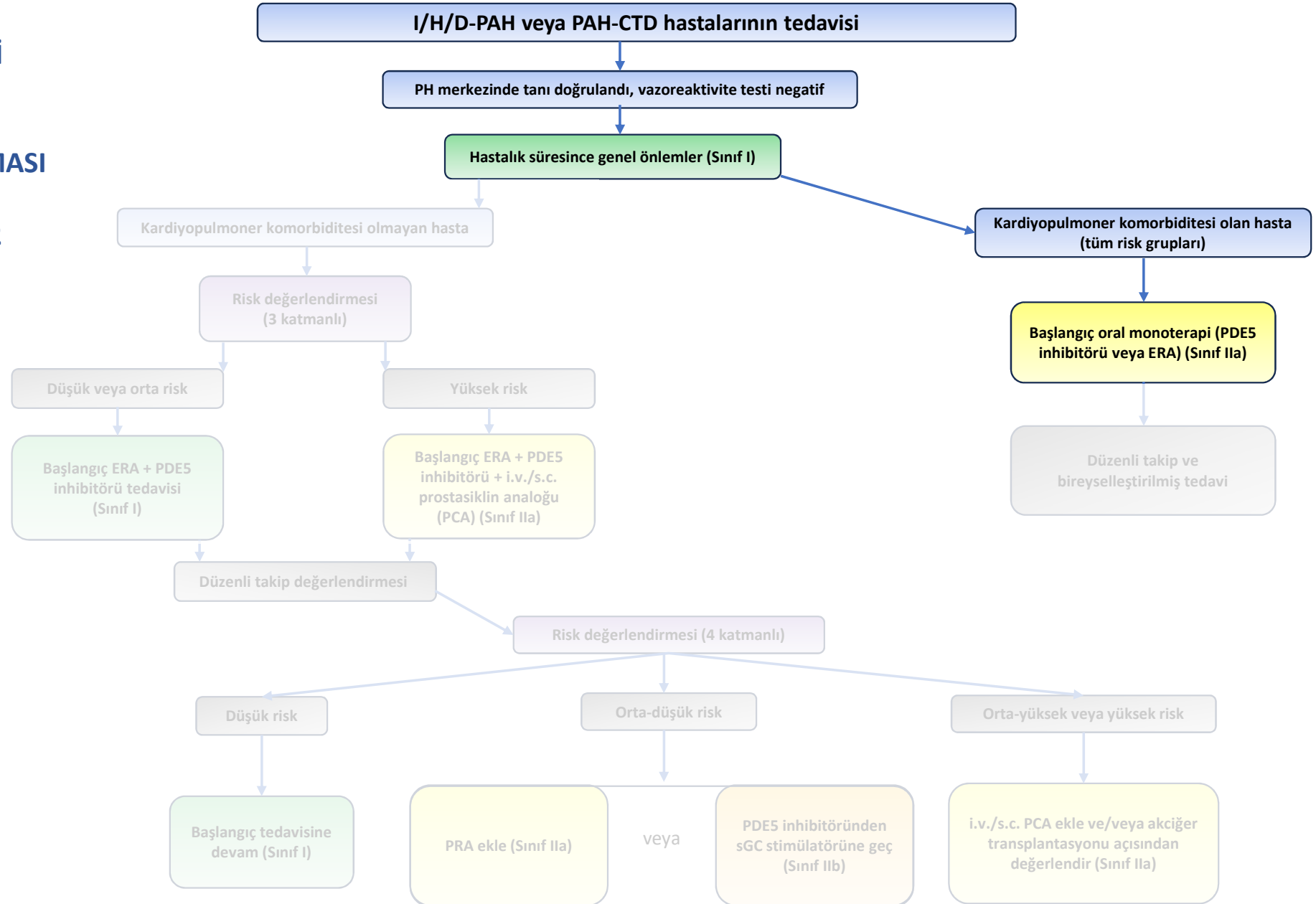
Öneriler	Sınıf	Düzey
Başlangıç tedavisine yönelik öneriler		
<u>Düşük veya orta ölüm riski ile başvuran IPAH/HPAH/DPAH hastalarında, başlangıç tedavisi olarak bir PDE5 inhibitörü ve bir ERA ile kombinasyon tedavisi önerilir</u>	I	B
<u>Yüksek ölüm riski ile başvuran IPAH/HPAH/DPAH hastalarında, başlangıç tedavisi olarak bir PDE5 inhibitörü, bir ERA ve i.v./s.c. prostasiklin analoglarını içeren kombinasyon tedavisi düşünülmelidir</u>	Ila	C

Kardiyopulmoner komorbiditesi olmayan PAH hastalarında başlangıç oral ilaç kombinasyon tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
<u>Ambrisentan ve tadalafil</u> ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilir	I	B
<u>Macitentan ve tadalafil</u> ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilir	I	B
Diğer ERA'lar ve PDE5 inhibitörleri ile başlangıç kombinasyon tedavisi düşünülmelidir	IIa	B
<u>Macitentan, tadalafil ve selexipag</u> ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilmez	III	B

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 2

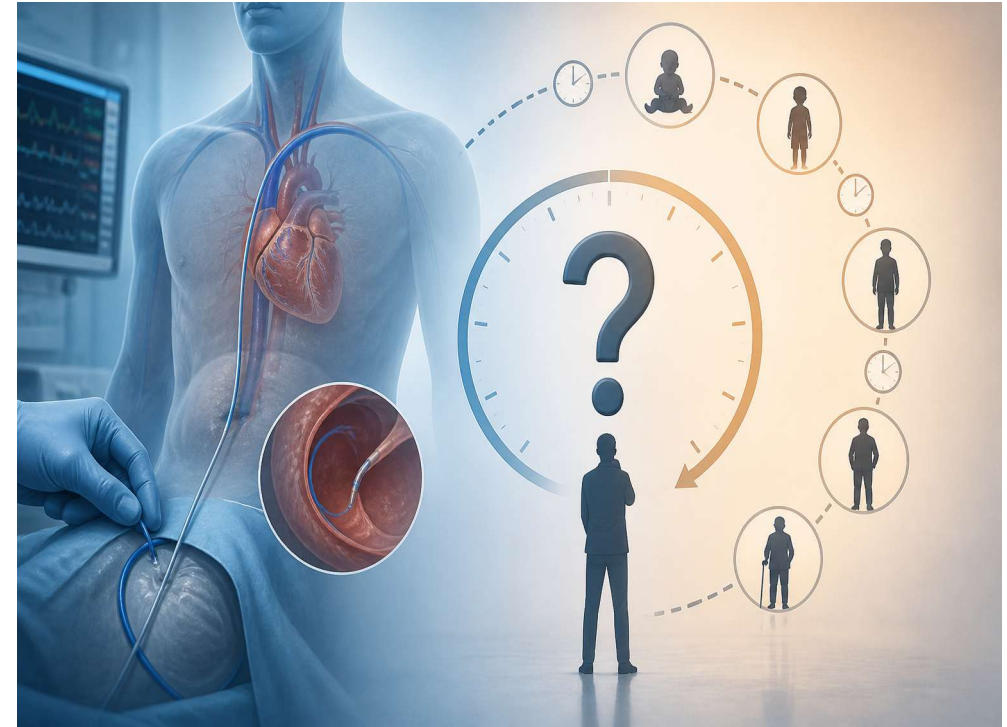


Kardiyopulmoner komorbiditeleri bulunan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu vazoreaktif olmayan hastaların tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzey
Başlangıç tedavisine yönelik öneriler		
IPAH/HPAH/DPAH ve <u>kardiyopulmoner komorbiditeleri olan hastalarda, PDE5 inhibitörü veya ERA ile başlangıç monoterapisi düşünülmelidir</u>	Ila	C

TAKIP

- Takip amaçlı RHC'nin optimal zamanlaması henüz belirlenmemiştir
- Merkezler arası yaklaşım farklılığı:
 - Bazıları rutin invaziv takip (RHC) uygular
 - Bazıları yalnızca klinik gereklilikte yapar



- RV ve RA boyutlarının, LV eksantrite indeksi ile birlikte değerlendirilmesi;
 - Tedavi etkinliğinin yeni bir göstergesi olarak öne çıkan RV ters yeniden şekillenmesi (reverse remodelling)



- İstirahatte tahmini sistolik pulmoner arter basıncının (sPAP) prognostik değildir ve tedavi kararları açısından anlamlı değildir
- sPAP'ta artış her zaman hastalık progresyonunu, azalma ise her zaman klinik iyileşmeyi yansıtmaz

$$\text{sPAP Hesaplaması} = \text{Triküspit Yetersizliği Basınç Gradyanı} + \text{Tahmini RAP}$$

- Bir yıllık takipte cMRI temelli risk değerlendirmesi, RHC ile en az eşdeğer prognostik değer gösterir
- Takip sürecinde sol ventrikül atım hacminde 10 mL'lik değişim klinik olarak anlamlı kabul edilir
- Takipte tedavi yanıtının izlenmesine ve klinik kötüleşmeyi önlemek için tedavi stratejisinin zamanında güncellenmesine olanak sağlar

TABLO 17 Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının takibinde önerilen değerlendirme ve zamanlama

	Başlangıçta	Tedavide değişiklik yapıldıktan 3–6 ay sonra ^a	Stabil hastalarda her 3–6 ayda bir ^a	Klinik kötüleşme durumunda
Tıbbi değerlendirme (WHO-FC dâhil)				
6DYT				
Kan testi (NT-proBNP dâhil) ^{b,c}				
EKG				
Ekokardiyografi veya KMR				
ABG veya nabız oksimetresi ^d				
Hastalığa özgü HR-KoL				
KPET				
RHK				

□ Takipte dört katmanlı model temel risk sınıflama aracı olarak önerilir

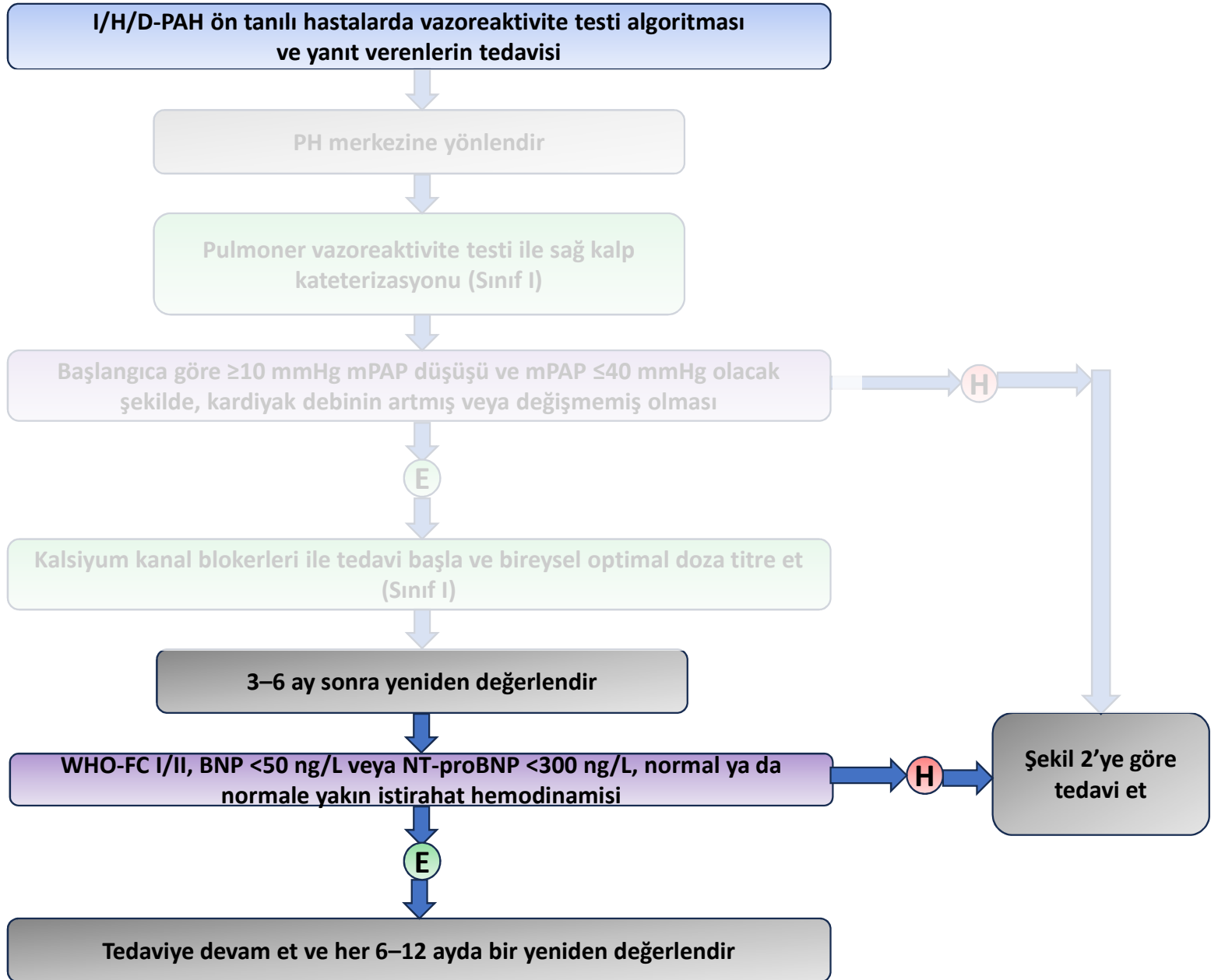
- Gerektiğinde özellikle EKO ve hemodinamik veriler de değerlendirmeye dahil edilmelidir

TABLO 18 Basitleştirilmiş dört katmanlı risk değerlendirme aracını hesaplamak için kullanılan değişkenler

Prognozun Belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Atanan puanlar	1	2	3	4
WHO-FC	I veya II ^a	-	III	IV
6DYM, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	> 800 > 1100

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 1

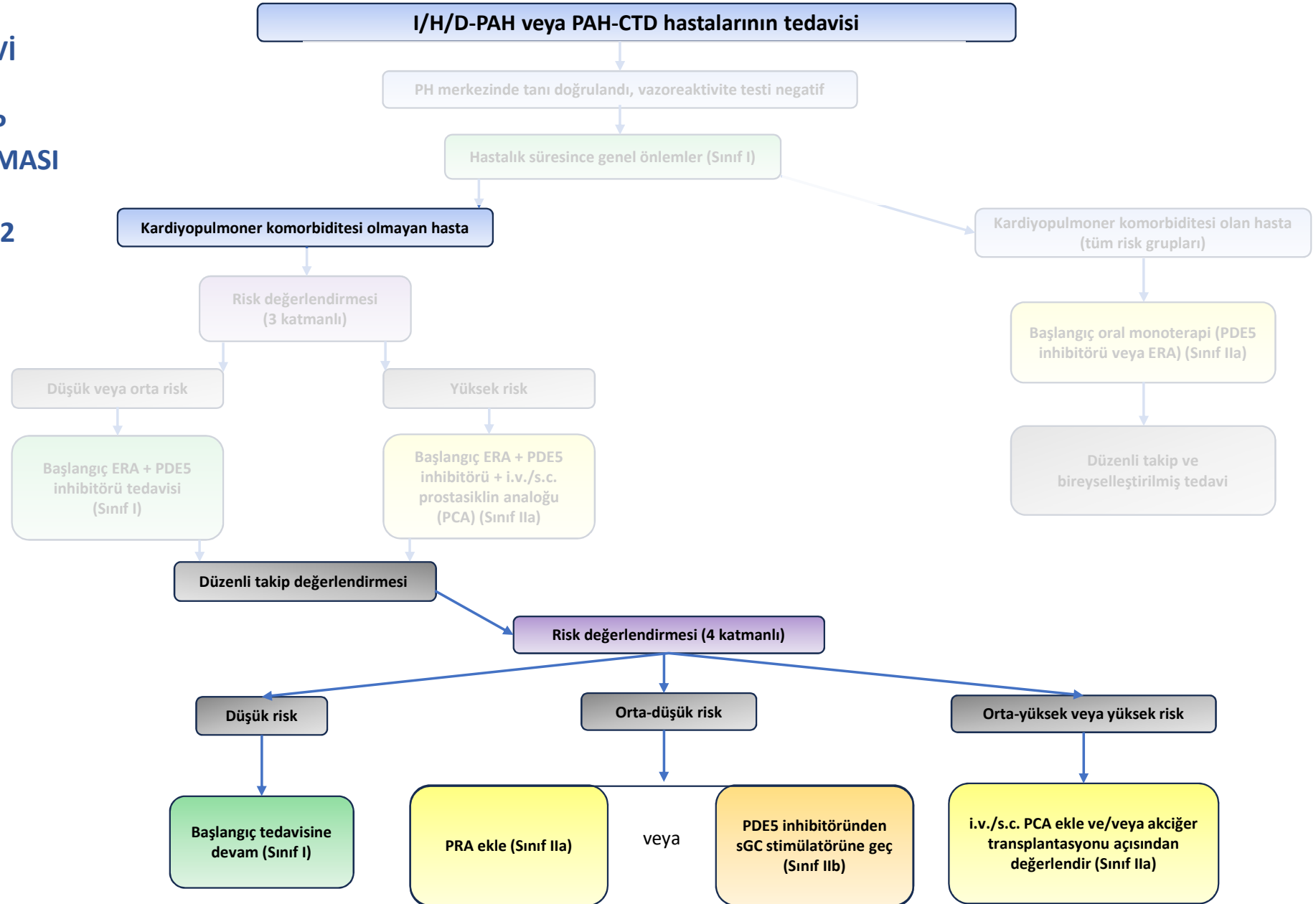


PAH'ta vazoreaktif hastaların tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
İzlem sırasında tedavi kararlarına yönelik öneriler		
<u>Yüksek doz CCB ile tedavi edilen IPAH, HPAH veya DPAH hastalarında, tedavinin 3–4. ayında (RHC dahil) tam yeniden değerlendirme ile yakın takip önerilir</u>	I	C
<u>Belirgin hemodinamik düzelme (mPAP <30 mmHg ve PVR <4 WU) olan ve WHO-FC I–II'de bulunan IPAH, HPAH veya DPAH hastalarında yüksek doz CCB tedavisinin sürdürülmesi önerilir</u>	I	C
<u>Yüksek doz CCB'ye rağmen WHO-FC III–IV'te kalan veya belirgin hemodinamik düzelme sağlanamayan hastalarda PAH tedavisinin başlatılması önerilir</u>	I	C
<u>Vazoreaktivite testi pozitif olup CCB'ye uzun dönem yanıtı yetersiz olan ve ek PAH tedavisi gerektiren hastalarda, CCB tedavisinin sürdürülmesi düşünülebilir</u>	IIa	C

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 2

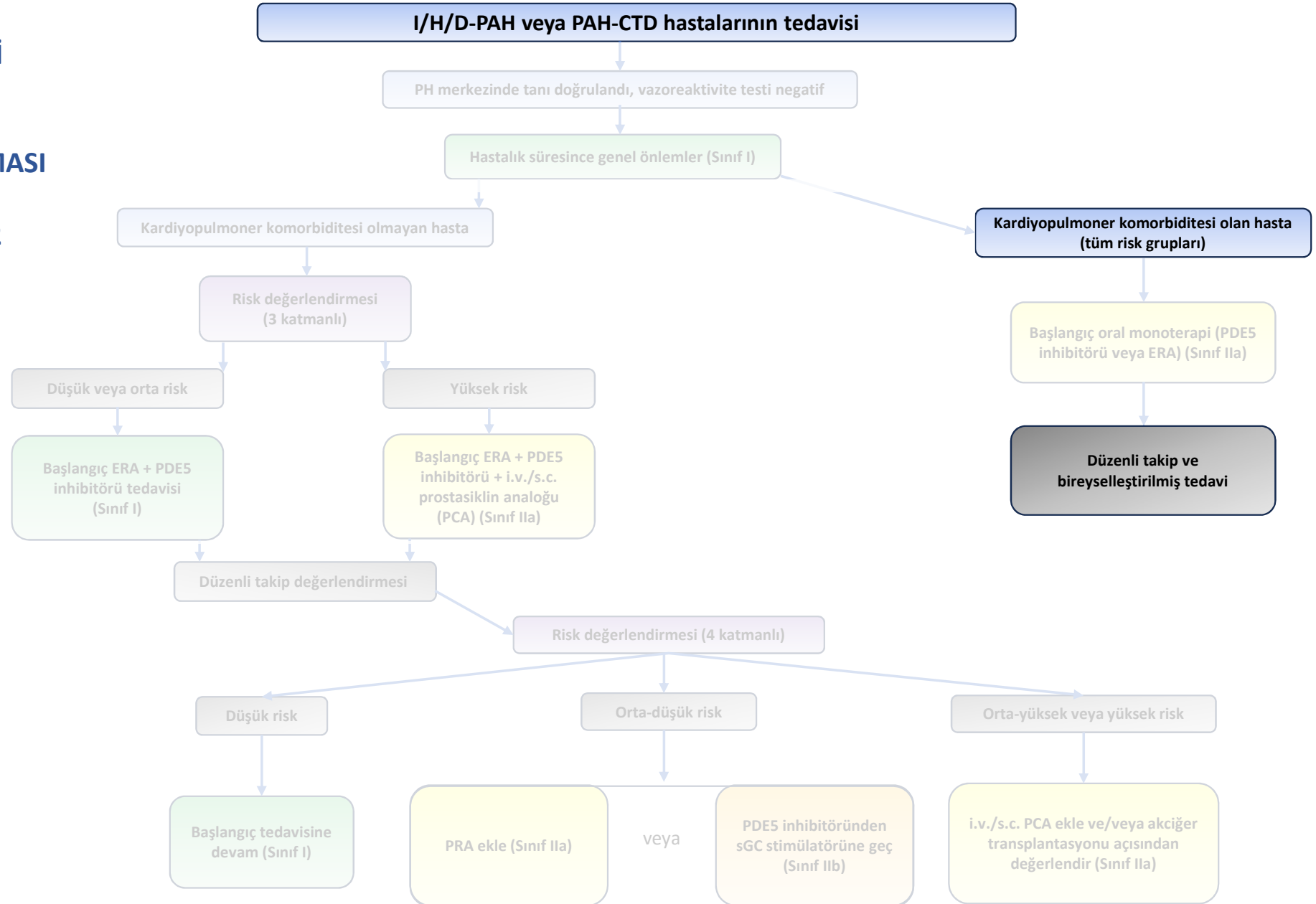


Kardiyopulmoner komorbiditesi olmayan pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve vazoreaktivite göstermeyen hastaların tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzy
İzlem sırasında tedavi kararlarına yönelik öneriler		
<u>ERA/PDE5i tedavisi alırken orta–düşük ölüm riski ile izlenen IPAH/HPAH/DPAH hastalarında, selexipag eklenmesi düşünülmelidir</u>	IIa	B
<u>ERA/PDE5i tedavisi alırken orta–yüksek veya yüksek ölüm riski ile izlenen IPAH/HPAH/DPAH hastalarında, i.v./s.c. prostasiklin analoglarının eklenmesi ve akciğer transplantasyonu (LTx) değerlendirmesi için yönlendirme düşünülmelidir</u>	IIa	C
<u>ERA/PDE5i tedavisi alırken orta–düşük ölüm riski ile izlenen IPAH/HPAH/DPAH hastalarında, PDE5 inhibitöründen riociguat'a geçiş düşünülebilir</u>	IIb	B

**TEDAVİ
VE
TAKİP
ALGORİTMASI**

ŞEKİL 2



Kardiyopulmoner komorbiditeleri bulunan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu vazoreaktif olmayan hastaların tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzye
İzlem sırasında tedavi kararlarına yönelik öneriler		
<u>İPAH/HPAH/DPAH ve kardiyopulmoner komorbiditeleri olan, PDE5 inhibitörü veya ERA monoterapisi almakta iken orta veya yüksek ölüm riski ile başvuran hastalarda, ek PAH tedavileri bireysel bazda düşünülebilir</u>	IIb	C

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda ardışık ilaç kombinasyon tedavisine yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzey		
Ardışık kombinasyon tedavisi için genel öneri				
Tedavi intensifikasyonunun risk değerlendirmesi ve genel tedavi stratejilerine dayandırılması önerilir	I	C		
Birincil sonlanım ölçütü olarak birleşik morbidite/mortalite sonlanımı olan çalışmalardan elde edilen kanıtlar				
PDE5 inhibitörlerine	Macitentan eklenmesi	Morbidite/mortalite olay riskini azaltmak için önerilir	I	B
	Selexipag eklenmesi			
	Oral treprostinil eklenmesi			
Oral/inhale prostasiklin analoglarına	Macitentan eklenmesi			
Endotelin reseptör antagonistlerine (ERA)	Selexipag eklenmesi			
	Oral treprostinil			
<u>Sildenafil tedavisine bosentan eklenmesi, morbidite/mortalite olay riskini azaltmak için önerilmez</u>			III	B

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda ardışık ilaç kombinasyon tedavisine yönelik öneriler (DEVAMI)

Öneriler			Sınıf	Düzey
Birincil sonlanım ölçütü olarak 6DYT (6MWD) değişimini kullanan çalışmalardan elde edilen kanıtlar				
Epoprestenol tedavisine	Sildenafil eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için önerilir	I	B
Bosentan tedavisine	İnhale treprostiniil eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülmelidir	IIa	B
	Riociguat eklenmesi			
	Tadalafil eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülebilir	IIb	C
	Sildenafil eklenmesi			
	İnhale iloprost eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülebilir	IIb	B
Sildenafil tedavisine	İnhale treprostiniil eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülmelidir	IIa	B
	Ambrisentan eklenmesi	Egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülebilir	IIb	C
	Bosentan eklenmesi			
Birincil sonlanım ölçütü olarak kombinasyon tedavisinin güvenliğini inceleyen çalışmalardan elde edilen kanıtlar				
<u>Riociguat ile PDE5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı önerilmez</u>			III	B

ilaç etkileşimleri

- PAH tedavilerinde, klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimler özellikle **bosentan** ile bazı ilaçlar arasında gözlenmektedir
- **Bosentan**;
 - ✓ Sildenafil ile birlikte kullanıldığında sildenafilin plazma konsantrasyonunu azaltabilir
 - ✓ Hormonal kontraseptiflerin etkinliğini düşürebilir
 - ✓ Vitamin K antagonistleri (VKA) ile birlikte kullanımda VKA dozunun ayarlanmasını gerektirebilir

PAH SPESİFİK ALT GRUPLARI İÇİN ÖNERİLER

İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH

TABLO 7 Pulmoner arter hipertansiyonu ile ilişkili ilaçlar ve toksinler

Kesin ilişki	Olası ilişki
Aminorex	Alkileyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin C) ^a
Benfluorex	Amfetaminler
Dasatinib	Bosutinib
Dextenfuramine	Kokain
Fenfluramine	Diazoksit
Methamphetamines	Hepatit C virüsüne karşı doğrudan etkili antiviral ajanlar (sofosbuvir)
Toksik kolza yağı	İndirubin (Çin otu Qing-Dai)
Interferon alpha and beta	Interferon alfa ve beta
Leflunomide	Lentunomid
L-tryptophan	L-triptofan
Phenylpropanolamine	Fenilpropanolamin
Ponatinib	Ponatinib
Selective proteasome inhibitors (carfilzomib)	Seçici proteazom inhibitörleri (karfilzomb)
Solvents (trichloroethylene) ^a	Çözücüler (trikloroetilen) ^a
St John's Wort	Sarı kantaron

Günümüzde en yaygın nedenler

- İlk adımı şüpheli ilacın kesilmesidir (interferon ve dasatinibde tam iyileşme görülebilir)
- Düşük riskli vakalarda ilaç kesildikten sonra 3-4 ay gözlem yapılmalıdır
- İlaç kesimine rağmen düzelmeyen veya tanı anında ileri evre olan hastalarda PAH tedavisi başlanır
- Diğer PAH formlarının aksine, iyileşme durumunda tedavinin azaltılması (de-eskalasyon) mümkündür

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH

- ❑ Sistemik Skleroz (SSc)
- ❑ SLE
- ❑ Mikst BDH (mBDH)

PAH, en önemli vasküler komplikasyonlarından biridir

- Temel PAH ilaçları (ERA, PDE5i, sGC stimülatörleri, prostasiklinler) İPAH algoritmasına göre uygulanır
- İmmünsüpresyon SLE ve mBDH ilişkili PAH'ta klinik iyileşme sağlayabilirken, SSc ilişkili PAH vakalarında önerilmez
- Antikoagülasyon SSc'de yüksek kanama riski nedeniyle rutin kullanımı olumsuzdur; sadece antifosfolipid sendromu gibi trombofilik durumlarda VKA kullanılır

HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH

- HAART (Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi) sayesinde yaşam süresi uzayan HIV hastalarında PAH önemli bir komplikasyon haline gelmiştir
- Virüsün doğrudan vasküler lezyonlarda bulunmadığı saptanmıştır; bu da inflamasyon ve büyüme faktörlerinin dolaylı bir tetikleyici olduğunu düşündürmektedir
- PAH şiddeti ile HIV evresi arasında doğrudan bir korelasyon yoktur

HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH

- Viral yükten bağımsız olarak tüm hastalarda HAART kullanımı önerilir
- Bosentan antiretroviral ilaçlarla etkileşim potansiyeli nedeniyle yakın izlem gerektirir
- Kanama riski ve etkileşimler nedeniyle antikoagülasyon önerilmez
- Başlangıçta PAH ilacı ile monoterapi önerilir; düşük risk profiline ulaşılamazsa bireyselleştirilmiş kombinasyon tedavisine geçilir

Portal hipertansiyon ile ilişkili PAH (PoPH)

- Portal hipertansiyonu (karaciğer hastalığı olsun veya olmasın) olan hastalarda gelişen, başka sebeple açıklanamayan pre-kapiller pulmoner hipertansiyondur
- Tedavide PAH onaylı ilaçlar (PDE5 inhibitörleri, ERA'lar) kullanılır
- PORTICO Çalışması: Macitentan kullanımının PVR'yi (damar direncini) anlamlı ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır
- Başlangıçta monoterapi düşünülmeli; gerekirse altta yatan karaciğer hastalığı ve karaciğer transplantasyonu endikasyonu dikkate alınarak ardışık kombinasyon tedavisine geçilmelidir

Erişkin konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH

- Erişkin DKH'li hastalarda PH varlığı, hastalığın doğal seyrini olumsuz etkiler; klinik durumu ve genel sağkalımı kötüleştirir
- Eisenmenger Sendromu PAH'ın en ileri evresidir
 - ✓ Siyanoz (morarma), kronik hipoksemi, yorgunluk ve bayılma ile karakterizedir
 - ✓ Sekonder eritrositoz (kan hücrelerinde artış) ve trombositopeni eşlik eder
 - ✓ Down sendromlu hastalar bu sendrom için daha yüksek risk altındadır
- Eisenmenger hastalarında sağ-sol şant, sağ kalbi yükten kurtardığı için hastalar yanıltıcı bir şekilde uzun süre "stabil" görünebilir
 - Bu durum prognozun iyi olduğu anlamına gelmez



Erişkin konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH

- Tedavide Bosentan fonksiyonel kapasiteyi ve damar direncini (PVR) iyileştirmede ilk tercihlerden biridir
- Oral ERA veya PDE5i ile başlanır, yanıt alınmazsa prostasiklin analoglarına (s.c./i.v.) geçilir
- Eisenmenger sendromunda şant defektinin kapatılması kesinlikle kontrendikedir
- NOAC tipi yeni nesil kan sulandırıcılar, Eisenmenger hastalarında kanama riskini artırabilir

Şistozomiyazis ile ilişkili PAH

- Dünya çapında ~200 milyon kişiyi etkileyen kronik enfeksiyon
- Güney Amerika, Afrika ve Asya'da PAH'ın en yaygın nedenlerinden biridir
- İdiyopatik PAH'a göre daha yüksek kardiyak debi (CO) ve daha düşük damar direnci (PVR) görülür
- Sağkalım oranları diğer PAH türlerine göre daha iyidir
- Son yıllarda PAH spesifik ilaçlarının kullanımıyla sağkalım verileri belirgin şekilde iyileşmiştir

Venöz/kapiller tutulum bulguları ile seyreden PAH

- PVOD (Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalık) ve PCH (Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis), benzer klinik ve genetik özellikler nedeniyle artık tek bir hastalık spektrumu olarak kabul edilmektedir
- IPAH'ın aksine erkeklerde daha siktir ve prognozu çok daha kötüdür
- EIF2AK4 genindeki mutasyonlar kalıtsal formdan sorumludur
- Kemoterapi ilaçları (siklofosfamid) ve solvent maruziyeti tetikleyici olabilir

Venöz/kapiller tutulum bulguları ile seyreden PAH

- Bu hastalarda PAH ilaçları kullanımı sonrası akciğer ödemi gelişmesi, PVOD/PCH tanısı için güçlü bir işarettir
- Tek küratif tedavi Akciğer Naklidir (LTx)
 - Tanı anında nakil merkezine sevk edilmelidir
- PAH ilaçları pulmoner ödem riski nedeniyle çok dikkatli ve deneyimli merkezlerde kullanılmalıdır (Yerleşmiş bir ilaç tedavisi yoktur)

**GENEL ÖNLEMLER
VE
ÖZEL DURUMLAR**

Genel önlemler ve özel durumlar için öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzye
Genel önlemler		
<u>Tıbbi tedavi altında olan PAH hastalarında gözetimli <u>egzersiz eğitimi</u> önerilir</u>	I	A
PAH hastalarında psikososyal destek önerilir	I	C
PAH hastalarının SARS-CoV-2, influenza ve Streptococcus pneumoniae'ye karşı <u>aşılması</u> önerilir	I	C
<u>Sağ ventrikül yetmezliği ve sıvı retansiyonu bulguları olan PAH hastalarında diüretik tedavi önerilir</u>	I	C
Arteriyel oksijen basıncı <8 kPa (60 mmHg) olan PAH hastalarında uzun süreli oksijen tedavisi önerilir	I	C
<u>Demir eksikliği anemisi varlığında, PAH hastalarında <u>demir durumunun düzeltilmesi</u> önerilir</u>	I	C
Anemi yokluğunda, demir eksikliği olan PAH hastalarında demir replasmanı düşünülebilir	IIb	C
<u>Antikoagülasyon PAH hastalarında genel olarak önerilmez, ancak bireysel bazda düşünülebilir</u>	IIb	C
<u>ACE inhibitörleri, ARB'ler, ARNI'ler, SGLT-2 inhibitörleri, beta-blokerler veya ivabradin kullanımı; eşlik eden hastalıklar (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sol kalp yetmezliği veya aritmiler) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez</u>	III	C

Genel önlemler ve özel durumlar için öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
Özel durumlar		
<u>Uçuş sırasında oksijen kullanımı, halihazırda oksijen tedavisi alan veya deniz seviyesinde arteriyel oksijen basıncı <8 kPa (60 mmHg) olan hastalarda önerilir</u>	I	C
Anestezi gerektiren girişimlerde, risk–fayda değerlendirmesi için PH merkezinde multidisipliner konsültasyon düşünülmelidir	Ila	C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzy
PAH'lı çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, tanı anında gebelikle ilişkili riskler ve belirsizlikler hakkında danışmanlık almaları önerilir; bu danışmanlık, <u>gebelikten kaçınılmasına</u> yönelik önerileri ve gerektiğinde psikolojik destek için yönlendirmeyi içermelidir	I	C
PAH'lı çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara, bireysel ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak, ancak kontraseptif başarısızlığın PAH'taki ciddi sonuçları da dikkate alınarak, açık ve net <u>kontrasepsiyon danışmanlığı</u> verilmesi önerilir	I	C
<u>Gebelik düşünen veya gebe kalan PAH'lı kadınların</u> , genetik danışmanlık ve ortak karar verme sürecini kolaylaştırmak ve gerektiğinde hastalar ile ailelerine psikolojik destek sağlamak amacıyla, deneyimli bir <u>PH merkezinde hızlı şekilde danışmanlık almaları önerilir</u>	I	C
<u>PAH'lı kadınlarda gebelik sonlandırılması planlanıyorsa, bunun PH merkezlerinde gerçekleştirilmesi</u> ve hastaya ile ailesine psikolojik destek sağlanması önerilir	I	C
Çocuk sahibi olmak isteyen PAH'lı kadınlar için, mümkün olan durumlarda, gebelik öncesi genetik danışmanlık ile birlikte evlat edinme ve taşıyıcı annelik seçenekleri düşünülebilir	IIb	C
<u>Endotelin reseptör antagonistleri</u> ve <u>riociguat</u> için prelinik modellerde <u>teratojenik</u> potansiyel bildirildiğinden, bu ilaçlar gebelik sırasında önerilmez	III	B

Girişimsel tedavi

Balon atriyal septostomi ve Potts şantı

- **Amaç:** Sağ kalp yükünü azaltmak, sistemik kan akımını artırmak
- **Mekanizma:**
 - ❑ Balon atriyal septostomi: İnteratriyal şant oluşturur
 - ❑ Potts şantı: Sol pulmoner arter ↔ inen aorta bağlantısı
- **Fizyolojik etki:** Arteriyel O₂ satürasyonu ↓ rağmen, sistemik O₂ taşınması (DO₂) ↑
- **Risk:** Teknik olarak zor, işlem ilişkili komplikasyon ve mortalite yüksek
- **Klinik kullanım:**
 - PAH'da nadir
 - Yalnızca deneyimli merkezlerde değerlendirilmeli

Girişimsel tedavi

Pulmoner arter denervasyonu

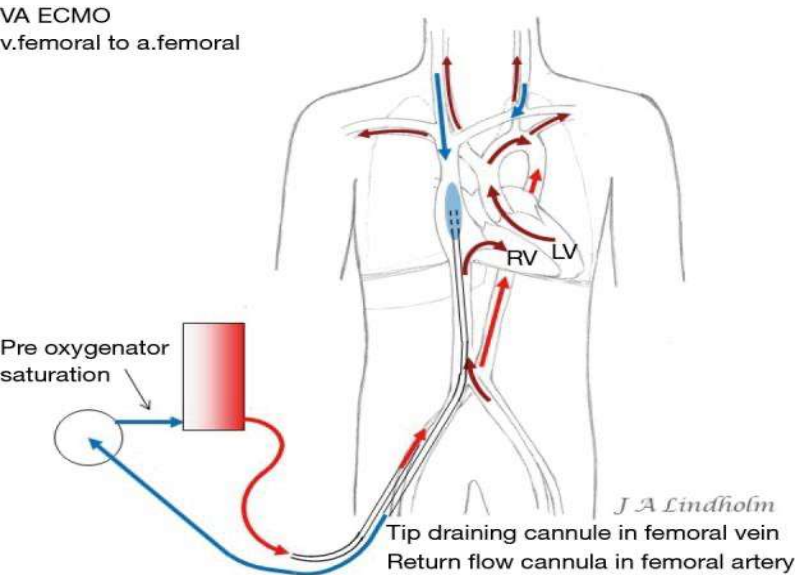
- PAH'ta artmış sempatik aktivite (sempatik overdrive) → kötü prognoz ile ilişkili
- **Olası mekanizma:**
 - ❑ Pulmoner arter bifurkasyonundaki gerilme reseptörleri
 - ❑ Barorefleks aracılığıyla vazokonstriksiyon + vasküler yeniden şekillenme
- **Girişim:**
 - ❑ Bu bölgeye uygulanan radyofrekans ablasyonu (PADN)
- **Etkiler (erken veriler):**
 - ❑ Hemodinamik parametrelerde iyileşme (akut + kronik)
 - ❑ PVR ↓, 6DYT ↑, günlük aktivite ↑

- Ancak, önerilen medikal tedavileri almakta olan hastalarda PADN'nin faydasını gösteren çok merkezli randomize kontrollü çalışma verileri henüz yetersiz
- Potansiyel olarak umut verici olmakla birlikte, PADN halen deneysel bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmeli

İleri sağ ventrikül yetmezliği

Mekanik dolaşım desteği

- Uzman merkezlerde, RV yetmezliği yönetimi için mekanik dolaşım destek yöntemleri mevcuttur
 - En sık kullanılan: Veno-arteriyel ECMO (VA-ECMO)



Veno-arteriyel ECMO (VA-ECMO)

Klinik kullanım alanları

- **Transplantasyona köprü**
Geri dönüşümsüz RV yetmezliği
- **İyileşmeye köprü (nadir)**
Potansiyel olarak geri dönüşümlü nedenler

Sınırlılıklar

- LVAD benzeri uzun dönem mekanik destek sistemleri PH ve son dönem RV yetmezliği için henüz mevcut değil

Akciğer ve kalp–akciğer transplantasyonu

- Özellikle optimize medikal tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda önemli bir tedavi seçeneği
- Bilateral akciğer transplantasyonu (BLTx) → Günümüzde tercih edilen yaklaşım
- Kalp–akciğer transplantasyonu (HLTx) → Düzeltilemeyen kardiyak patolojide
- LAS (Lung Allocation Score) ile:
 - Bekleme listesi mortalitesi ↓
 - Donör organa erişim ↑



Akciğer ve kalp–akciğer transplantasyonu

- Erken post-transplant dönemi geçenlerde uzun dönem sonuçlar iyi

- Registry tabanlı gözlemsel kohort çalışması
- Primer transplant yapılan ve ilk yılı sağ olarak tamamlayan IPAH hastaları
- Koşullu medyan sağkalım \approx 10 yıl

> [J Heart Lung Transplant](#). 2015 Oct;34(10):1244–54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003. Epub 2015 Aug 28.

The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty–second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure

Lars H Lund ¹, Leah B Edwards ¹, Anna Y Kucheryavaya ¹, Christian Benden ¹, Anne I Dipchand ¹, Samuel Goldfarb ¹, Bronwyn J Levvey ¹, Bruno Meiser ¹, Joseph W Rossano ¹, Roger D Yusen ¹, Josef Stehlik ²

Affiliations + expand

PMID: 26454738 DOI: [10.1016/j.healun.2015.08.003](#)

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda akciğer transplantasyonu ve listeleme kriterleri

Yönlendirme

Tedavi başarısızlığı durumunda akciğer transplantasyonunun (LTx) bir seçenek olabileceği düşünülen, potansiyel olarak uygun hastalar

Uygun PAH tedavisi altında ESC/ERS orta-yüksek veya yüksek risk ya da REVEAL risk skoru >7

Progresif hastalık veya kötüleşen PAH nedeniyle yakın zamanda hastaneye yatış

Intravenöz (i.v.) veya subkutan (s.c.) prostasiklin tedavisi gereksinimi

Yüksek riskli varyantların biliniyor veya şüpheli olması, örneğin: PVOD PCH Sistemik skleroz, Büyük ve progresif pulmoner arter anevrizmaları

PAH'a bağlı sekonder karaciğer veya böbrek disfonksiyonu bulguları veya diğer yaşamı tehdit eden komplikasyonlar (örneğin tekrarlayan hemoptizi)

Listeleme

Hasta transplantasyon için tamamen değerlendirilmiş ve hazırlanmış

Uygun PAH tedavisine rağmen (genellikle i.v. veya s.c. prostasiklin analogları dahil): ESC/ERS yüksek risk veya REVEAL risk skoru >10

Özellikle PVOD veya PCH hastalarında progresif hipoksemi

PAH'a bağlı: Progresif (ancak son dönem olmayan) karaciğer veya böbrek disfonksiyonu veya yaşamı tehdit eden hemoptizi

Akciğer transplantasyonu için öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzyey
Oral kombinasyon tedavisine yetersiz yanıtı olan (orta-yüksek veya yüksek risk ile ya da REVEAL risk skoru >7 ile gösterilen) potansiyel olarak uygun adayların, akciğer transplantasyonu (LTx) değerlendirmesi için yönlendirilmesi önerilir	I	C
Optimize edilmiş medikal tedaviye (s.c. veya i.v. prostasiklin analogları dahil) rağmen yüksek ölüm riski olan veya REVEAL risk skoru ≥ 10 olan hastaların akciğer transplantasyonu (LTx) için listeye alınması önerilir	I	C

PAH KOMPLIKASYONLARI

Aritmiler

- **En Sık Görülen Tipler:** Supraventriküler aritmiler (Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Flutter)
 - Ventriküler ve bradiaritmiler nadir
- **Klinik Önem:** PAH hastaları taşikardi ve AV senkronizasyon kaybına aşırı duyarlıdır; aritmiler hızlı klinik bozulma ve yüksek mortalite riskine yol açar
- **Tedavi Stratejileri:**
 - **Farmakoloji:** Amiodaron (negatif inotropik olmayan), düşük doz beta-blokerler veya digoksin
 - **Ritim Kontrolü:** Elektriksel/farmakolojik kardiyoversiyon ve ritim profilaksisi
- **Girişimsel:** Atriyal Flutter'da kateter ablasyonu tercih edilir (teknik zorluklara rağmen)
- **Antikoagülasyon:** Spesifik kanıt eksikliği nedeniyle genel kardiyak kılavuzlara göre yönetilmelidir

Hemoptizi

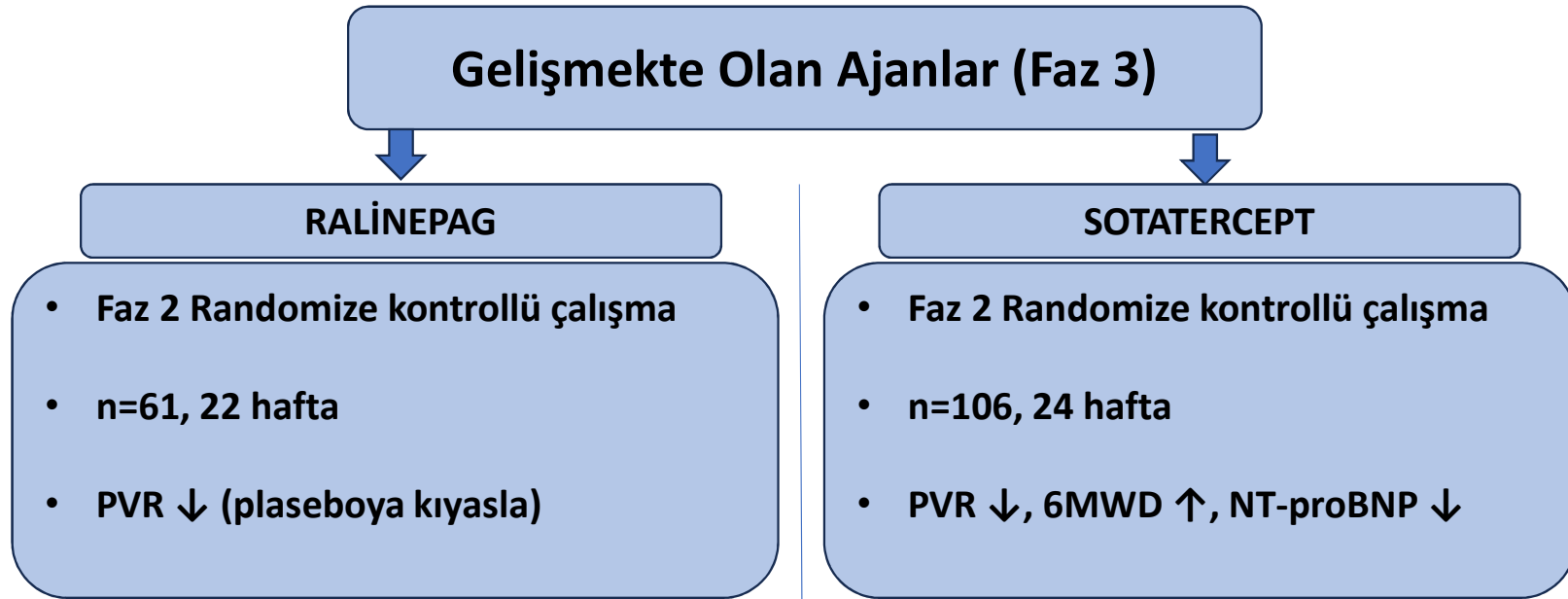
- **Epidemiyoloji:** Tüm PH formlarında görülebilir; ancak HPAH ve KKH-PAH olgularında insidans daha yüksektir
- **Etiyoloji:** Kanama genellikle hipertrofize (genişlemiş) bronşiyal arterlerden kaynaklanır
- **Tanısal Yaklaşım:** Hemoptizi varlığında odak tespiti için mutlaka arteriyel fazlı kontrastlı BT çekilmelidir
- **Terapötik Müdahale (Embolizasyon):** Odak belirlenemese dahi; orta-şiddetli vakalarda veya tekrarlayan hafif kanamalarda bronşiyal arter embolizasyonu önerilir
- **İleri Tedavi:** Optimize tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan şiddetli ve rekürren (tekrarlayan) vakalarda akciğer nakli düşünülmelidir

Mekanik komplikasyonlar

- **Etiyoloji:** Progresif Pulmoner Arter (PA) dilatasyonuna bağlı gelişen; anevrizma, rüptür, diseksiyon ve komşu yapı (LMCA, pulmoner venler, ana bronşlar, larenjeal sinir) kompresyonlarıdır
- **Klinik Önem:** Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, PA anevrizması ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür
- **Tanı:** Ekokardiyografi ile ilk saptama yapılır; kesin görüntülemeye kontrastlı BT veya MRG altın standarttır
- **Sol Ana Koroner Arter (LMCA) Basısı:**
 - Semptomatik vakalarda **perkütan koroner stentleme** etkili ve güvenli bir yöntemdir
 - Gereksiz girişimleri önlemek için asemptomatik/hafif vakalarda **IVUS veya basınç teli (FFR)** ile değerlendirme önerilir
- **Tedavi Stratejisi:** Asemptomatik anevrizma/diseksiyon yönetimi net değildir; şiddetli vakalarda bireysel bazda akciğer nakli (LTx) değerlendirilmelidir

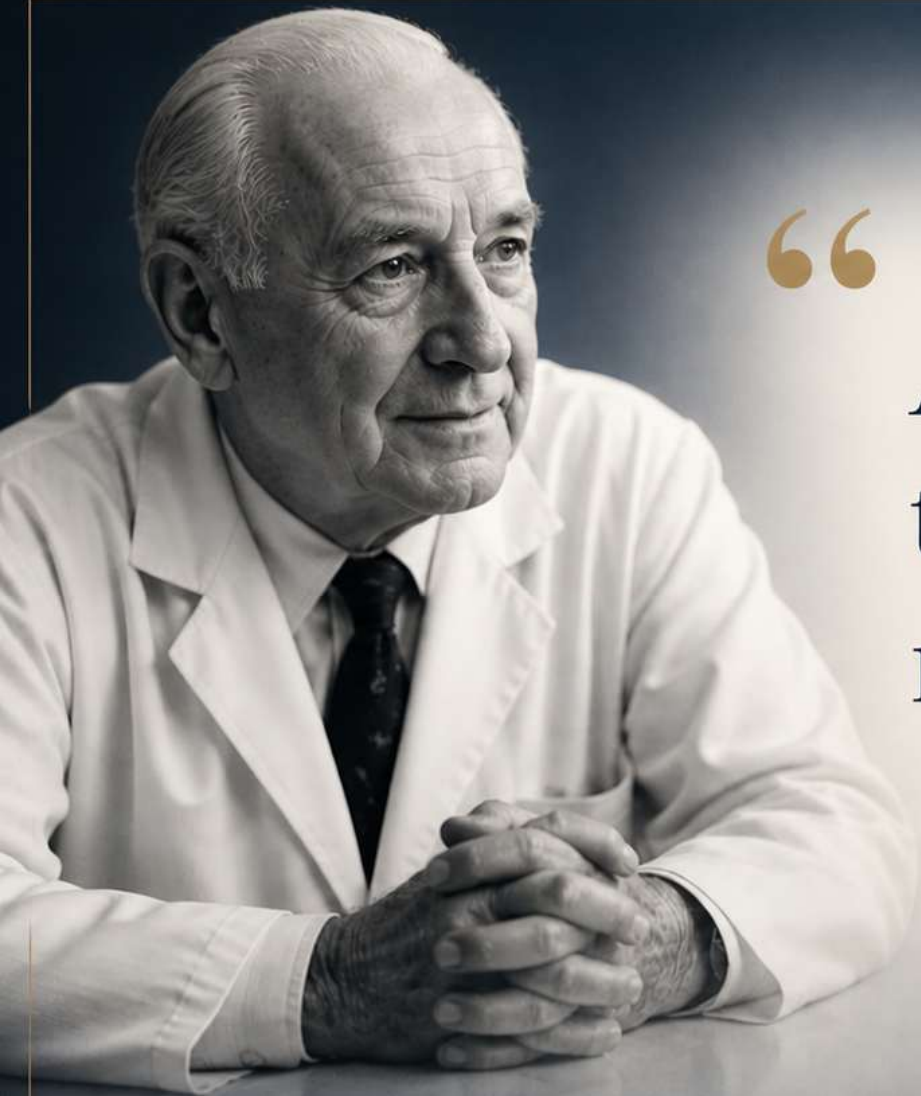
İleri klinik gelişim aşamasındaki (faz 3 çalışmalar) yeni ilaçlar

- Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); Vazoaktif dengesizliği hedefleyen tedavilere rağmen yüksek mortaliteli ve küratif tedavisi olmayan bir hastalık



Torres F, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. Eur Respir J 2019

Humbert M et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2021



“

A good clinician
treats the patient,
not the disease.”

PAUL WOOD

— 1911 – 2002 —

