

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 6

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

2022 ESC/ERS PH Kılavuzu Ne Yenilikler Getirdi?

Editörler:

Prof. Dr. H. Gül Öngen, Prof. Dr. M. Serdar Küçükoğlu

Konu Başlıkları:

Pulmoner Hipertansiyon: Rehberin Hazırlanma Yöntemi

Pulmoner Hipertansiyon: Tanımlar ve Sınıflama

Pulmoner Hipertansiyon Tanısı

Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

GRUP I - Pulmoner Arteryel Hipertansiyon ile İlgili Yeni Ne Var?

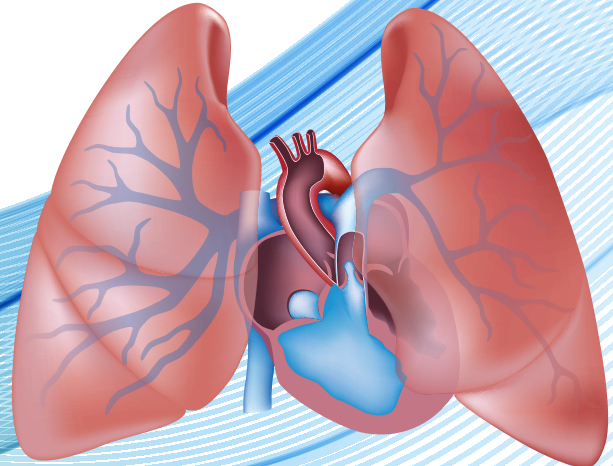
GRUP II - Sol Kalp Hastalıkları İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

GRUP III - Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

GRUP IV - Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

GRUP V - Belirsiz ve /veya Çok Faktörlü Mekanizmalarla İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

ESC2022 PH Kılavuzuna Pediyatrik Bakış





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 6

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü¹, Prof. Dr. H. Gül Öngen²
¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü
²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Yazarlar : Prof. Dr. Ali Akdoğan
HUTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Meral Kayıkcıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İzmir
Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen¹, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş²
¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. Gülen Hatemi¹, Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü²
¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü
Doç. Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Doç. Dr. Ümit Yaşar Sinan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü
Prof. Dr. Serdar Kula
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Baskı : Seçil Ofset
100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi
4. Cad. No: 77 Bağcılar / İSTANBUL
Tel: 0212 629 06 15
www.secilofset.com
Sertifika No: 44903

Baskı Tarihi : Kasım 2022

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-0100

İletişim Adresi : Kuzguncuk Mahallesi, İcadiye Cd. No:3, 34674 Üsküdar/İstanbul

ÖNSÖZ	3
PULMONER HİPERTANSİYON: REHBERİN HAZIRLANMA YÖNTEMİ	4
<i>Prof. Dr. Gülen Hatemi</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON: TANIMLAR VE SINIFLAMA	7
<i>Prof. Dr. Ali Akdoğan</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON TANISI	11
<i>Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİ	21
<i>Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş, Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen</i>	
GRUP I - PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON İLE İLGİLİ YENİ NE VAR?	24
<i>Prof. Dr. Gülen Hatemi, Prof. Dr. M. Serdar Küçükkoğlu</i>	
GRUP II - SOL KALP HASTALIKLARI İLİŞKİLİ PULMONER HİPERTANSİYON	29
<i>Doç. Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı</i>	
GRUP III - AKCİĞER HASTALIKLARI VE/VEYA HİPOKSİYE BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON	32
<i>Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş</i>	
GRUP IV - KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON	34
<i>Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli</i>	
GRUP V - BELİRSİZ VE /VEYA ÇOK FAKTÖRLÜ MEKANİZMALARLA İLİŞKİLİ PULMONER HİPERTANSİYON	37
<i>Doç. Dr. Ümit Yaşar Sinan</i>	
ESC2022 PH KILAVUZUNA PEDİYATRİK BAKIŞ	39
<i>Prof. Dr. Serdar Kula</i>	



NE ile YOLA ÇIKTIĞINIZ

FARK YARATIR

OPSUMIT başlangıç kombinasyonu pulmoner vasküler rezistansta iyileşme sağlamıştır¹

26 haftada PVR'de

%50

azalma

Referans: 1. Chin KM et al. Presented at ATS 2020; abstract A2928.

OPSUMIT KÜB Özeti

OPSUMIT® mg film kaplı tablet.

Bileşim: Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir. Terapötik endikasyonlar: OPSUMIT, monoterapi veya kombinasyon halinde, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** OPSUMIT, yemede birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır. Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize giren hastalarda OPSUMIT kullanımı önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NÜS) 3 katından fazla ($> 3 \times \text{NÜS}$) olan hastalarda başlatılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. **Geriatrik popülasyon:** 65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan), yüksek hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri ($> 3 \times \text{NÜS}$ değerinde AST ve/veya ALT). **Özel kullanımı uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer fonksiyonu; Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonizantları (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya $> 3 \times \text{NÜS}$ aminotransferaz düzeyleri olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. OPSUMIT başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu; Diğer ERA'lar da olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobinin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSUMIT'in başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobinin konsantrasyonunun ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Pulmoner veno-ödemli hastalar bir doğum kontrol yöntemi kullanırken pulmoner veno-ödemli hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşamaya riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobinin izlenmesi düşünülmelidir. **Yardımcı maddeler:** Laktöz monohidrat (şeker kaynağı). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilaç kullanmaması gerekir. Soyadan aşırı duyarlılığı olan hastalar OPSUMIT kullanmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Masitentan ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentanın sildosporin A, sildenafil ve varfarin ile klinikte etkileşimi yoktur. Günde bir kez 10 mg masitentan oral kontraseptif farmakokinetiklerini (1 mg noretisteron ve 35 mikrogram etinil östradiol) etkilememiştir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X'dir. **Gebelik dönemi:** Masitentanın gebelerde kullanılması ilişkin veri yoktur. Laktasyon: OPSUMIT emzirme sırasında kontrendikedir. **Üreme yeteneği/fertilite:** Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. Spermatogenezde kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit, baş ağrısı ve anemidir. Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ila orta şiddettedir. Çok yaygın görülen bronşit, nazofarenjit, anemi, baş ağrısı, ödem, sıvı tutulumu ve yaygın görülen olaylar farengit, grip, idrar yolu enfeksiyonu, hipotansiyon, nazal konjesyon, yaygın olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ayrıca lökosit ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. **Doz aşımı ve tedavisi:** OPSUMIT, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyaliz etkililiği düşüktür. **Geçimsizlikleri:** Geçirdiği değildir. **Raf ömrü:** 60 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda beyaz, opak PVC/PE/PVdC/Alüminyum folyo blister. (KDV dahil perakende satış fiyatı ve onay tarihi: 10.799,18 TL, 20.02.2021) **Ruhsat tarihi ve numarası:** 07.10.2015 ve 2015/804 KÜB onay tarihi: 17.02.2021 **Üretim Yeri:** Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Italya. **Ruhsat sahibi ve adresi:** Johnson and Johnson Şişhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul Türkiye. Telefon: 0216 538 20 00 **Reçete ile satılır. SGK Geri ödeme koşulları:** Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Madde 4.2.30.A'da belirtilen kullanımı ilkeleri doğrultusunda geri ödenmektedir. Hasta katılım payından muafittir. Daha geniş bilgi ve Kısa Ürün Bilgisi için firmamıza başvurunuz.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

Önsöz

ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon (PH) Kılavuzları geleneksel olarak beş yılda bir yapılan Dünya PH Toplantılarının ardından yayınlanırdı. 2018’de yapılan son PH toplantısının ardından yayınlanması beklenen kılavuz, o tarihte önerilen hemodinamik tanımlama dışında önemli bir değişiklik içermeyeceği gerekçesi ile hemen yayınlanmadı. Bilginin birikmesi, kanıtların artması için Ağustos 2022’ye kadar beklenildi ve güncellenen yeni kılavuz ilk olarak Barselona’da yapılan 2022 ESC Kongresinde, PH kamuoyuna sunuldu ve yayınlandı.

Bilindiği gibi kılavuzlar, bir hastalığa ilişkin o güne kadar yapılan, çoğunlukla randomize kontrollü çalışmaların ve çok merkezli büyük kayıt çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, o hastalığın tanı ve tedavisinde izlenmesi gereken bir yol haritası çizer, bu amaçla öneriler sunar ve önerilerinin kanıt düzeylerini verir.

Güncel 2022 kılavuzunun, önceki PH kılavuzlardan farklı önemli özellikleri olduğu görülmektedir. Öncelikle yararlanılan araştırmaların sayısının öncekilere kıyasla bir kat arttığı görülmektedir. Ancak halen kanıtların çoğunlukla, B ve C düzeyinde olduğu fark edilmektedir. Kanıt düzeyinin yükselmesinin randomize kontrollü çalışmalardan geçtiği düşünülürse bu konudaki açığın devam ettiği ortaya çıkmaktadır. Diğer dikkat çekici özellik de, bu kılavuzla birlikte, öncekilerde olmayan, bir de süplemanın yayınlanmış olmasıdır. Süplemanda, önerilerin hangi araştırmalardan yararlandığı, bunların hangi popülasyonda yapılan araştırmalar olduğu, kanıtların ağırlık, kesinlik düzeyleri ve sonuçları ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Kılavuzu okurken süplemanın da beraberinde okunmasını meslektaşlarıma özellikle öneririm. Bir diğer önemli katkı ise önceki kılavuzlarda çok belirsiz kalan, hatta hiç değinilmeyen birçok soruna çok kesin çözümler üretildiğidir.

Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği Yönetim Kurulu, uzun süredir beklediğimiz 2022 PH kılavuzunun bu yönlerini, PH tanı ile tedavisine getirdiği yenilikleri siz üyelerimiz için özetlediler ve bazı noktalarda kendi yorumlarını da eklediler.

Yazarlar kurulunda emeği geçen tüm meslektaşlarımıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Okuyanlara yararlı olması dileğiyle.

Editörler:
Prof. Dr. H. Gül Öngen, Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü

REHBERİN HAZIRLANMA YÖNTEMİ

Prof. Dr. Gülen Hatemi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ESC/ERS 2022 rehberi geliştirilirken, kanıta dayalı rehber geliştirme çalışmalarında uygulanan farklı yöntemlerden üçü kullanılmıştır. Bir rehberin geliştirilmesinde aynı anda birden fazla yöntemin kullanılması alışıldık bir durum olmamasına rağmen, bu rehberin ESC ve ERS ortaklığında geliştirilmiş olması ve bu iki oluşumun rehber hazırlama konusunda birbirinden farklı alışkanlıkları olması böyle hibrid bir metodoloji kullanılmasına yol açmış olabilir. Bu rehberde hangi yöntemlerin kullanılacağı yanıtlanacak sorulara göre belirlenmiştir.

1. İlk olarak, çok önemli olduğu düşünülen 4 soru PICO (hasta popülasyonu, girişim, kontrol, değerlendirme ölçütü) formatında yeniden şekillendirilmiş, GRADE yaklaşımı ve kanıta dayalı karar verme kuralları çerçevesinde, tam sistematik literatür taraması yapılarak yanıtlanmaya çalışılmıştır (1-3). Bu literatür taramasına dayanarak hazırlanan öneriler ortaya çıkan kanıt düzeyine göre (yüksek, orta, düşük, çok düşük) “güçlü” veya “koşullu” öneriler olarak derecelendirilmiş. Önerilerin tümü çalışma grubu tarafından onaylanmış ve daha sonra, ESC yaklaşımına uygun olarak bu öneriler sunulmuş ve oylanmış. Burada yöntemle küçük bir eleştiri olarak, orijinal GRADE yönteminde “güçlü” veya “koşullu” tanımının kanıtın gücüne göre belirlenmediğini, çalışma grubu tarafından tüm hastalar için çoğu zaman geçerli olacağı düşünülen önerilerin “güçlü”, hastaların bir kısmında ve duruma bağlı olarak geçerli olacağı düşünülen önerilerin “koşullu” yani “conditional” olarak değerlendirildiğini belirtmek gerekir. Bu yaklaşım GRADE grubu tarafından çalışmaların metodolojisine dayanarak yapılan matematiksel bir derecelendirmenin ötesinde, çalışma grubunun görüşlerinin de önerinin derecelendirilmesinde yer almasını sağlamaya yönelik olarak geliştirilmiş ve pek çok rehber hazırlama grubu tarafından bu şekilde kullanılmıştır. Bir diğer eleştiri literatür taramasında sadece PubMed ve Cochrane veritabanının kullanılmış olması, kongrelerde sunulmuş henüz yayımlanmamış bildiri özetlerini de içeren EMBASE veritabanının kullanılmamasıdır. Literatür taramasını PubMed ve Cochrane ile sınırlı tutmak, çalışmaların yayımlanmasına kadar geçen süre nedeniyle görece yeni çalışmaların ve gri literatür denen, negatif sonuçlandığı için veya başka bir nedenle kendine dergilerde yer bulamayan çalışmaların rehber oluştururken gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Dahası taramanın Aralık 2020’ye kadar yapılmış olması, rehberin şimdiden 2 yıl eski literatüre dayanıyor olması anlamına gelmektedir.

Bu maddede açıklandığı şekilde çok önemli olduğu düşünüldüğü için tam sistematik literatür taraması ile değerlendirilen 4 soru şunlardır:

- i. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan semptomatik hastalarda başlangıç tedavisi olarak oral ikili kombinasyon tedavisi mi, yoksa tekli tedavi mi kullanılmalıdır?
 - ii. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine bağlı kombine postkapiler ve prekapiller pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanılmalı mıdır?
 - iii. İnterstisyel akciğer hastalığına bağlı şiddetli pulmoner hipertansiyonda fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanılmalı mıdır?
 - iv. İnoperabl kabul edilen ancak balon pulmoner anjioplastisi için aday kabul edilen KTEPH hastalarında girişim öncesinde medikal tedavi başlanmalı mıdır?
2. İlk 4 soru kadar önemli kabul edilmese de önemli olduğu düşünülen 8 “anahtar soru” ise sistematik literatür taraması ve kanıta dayalı karar verme yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmiştir. Kanıt düzeyi ESC tarafından her zaman yapıldığı şekilde belirlenmiştir. Bu 8 anahtar soru şunlardır:

- Pulmoner hipertansiyon için yeni bir hemodinamik tanım kullanılmalı mıdır?
 - Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan semptomatik hastalarda pulmoner hipertansiyonun ekokardi-yografik olasılığının belirlenmesi için yeni yaklaşımlar önerilmeli midir?
 - Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyonun saptanması için tarama önerilmeli midir?
 - Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların tedavisinde risk belirlemeye dayalı bir strateji uygulanmalı mıdır?
 - Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon için onaylanmış ilaçlar kullanılmalı mıdır?
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner ar-teryel hipertansiyon için onaylanmış ilaçlar kullanılmalı mıdır?
 - İntersyel akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arteriyel hip-ertansiyon için onaylanmış ilaçlar kullanılmalı mıdır?
 - İnoperabl KTEPH hastalarında balon anjioplastisi mi medikal tedavi mi kullanılmalıdır?
3. Geri kalan konular ESC Rehberlerinde sık olarak kullanılan yöntemlerle değerlendirilmiştir. Yapılan-dırılmış literatür taramaları gerçekleştirilmiş ve oluşturulan önerilere ne kadar güvenileceği ve önerinin dayandığı kanıtın kalitesi ilgili tablolarda özetlenmiştir. Rehberi hazırlayan çalışma grubu her bir taslak öneriyi çevrimiçi toplantılarda tartışmış, gerekli değişiklikleri yapmış ve çevrimiçi olarak oylamıştır. Çalışma grubunun en az %75'i tarafından kabul edilen öneriler rehberde yer almıştır. Literatür taraması yapıldığı halde oylamada yeterli oyu almadığı için kabul edilmeyen öneri olup olmadığı, varsa bunların neler olduğu rehberde veya yayımlanan ekinde belirtilmemiştir. Bunların belirtilmesi rehber geliştirme-nin amaçlarından biri olan, o konuyla ilgili ihtiyaç olan çalışmaların belirlenmesinde önem taşır.

Tablo 1. GRADE'e göre önerinin gücü (Bu tablo ERS'nin klinik pratik için rehber geliştirme el kitabından modifiye edilmiş. Orijinal GRADE yaklaşımı ile birebir uyuşmuyor.)

Önerinin gücü	Açıklama
Destekleyen güçlü öneri	Panel istenen sonuçların istenmeyenlerden daha fazla olacağına emin
Destekleyen koşullu öneri	Panel istenen sonuçların istenmeyenlerden daha fazla olacağından daha az emin
Karşı çıkan koşullu öneri	Panel istenmeyen sonuçların istenenlerden daha fazla olacağından daha az emin
Karşı çıkan güçlü öneri	Panel istenmeyen sonuçların istenenlerden daha fazla olacağına emin
Öneri yok	Sonuçlara öneri oluşturacak kadar güvenilemiyor, veya istenen ve istenmeyen sonuçlar birbirine eşit görünüyor, veya hiç veri yok

Tablo 2. Kanıt kalitesi düzeyleri

Kalite	Açıklama
Yüksek	Panel verilen sonucun gerçek sonuca çok yakın olduğunu düşünüyor
Orta	Panel sonuca daha az güveniyor, verilen sonucun gerçek sonuca yakın olma ihtimali yüksek ama, farklı da olabilir.
Düşük	Panelin sonuca güveni sınırlı, gerçek sonuç verilenden belirgin şekilde farklı olabilir
Çok düşük	Panel sonuca çok az güveniyor, gerçek sonucun verilenden belirgin şekilde farklı olma ihtimali yüksek

Tablo 3. Önerilerin sınıflandırılması

	Açıklama	Kullanılan ifade
Sınıf I	İlgili tedavi veya girişimin faydalı ve etkin olduğuna dair kanıt ve/veya genel fikirbirliği var	Önerilir
Sınıf II	İlgili tedavi veya girişimin faydalı ve etkin olduğuna dair çelişen kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı var	
Sınıf IIa	Kanıt/fikirbirliği faydalı olduğu yönünde	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Kanıt/fikirbirliği daha zayıf	Düşünülebilir
Sınıf III	İlgili tedavi veya girişimin faydalı ve etkin olmadığı, hatta zararlı olabileceği yönünde kanıt ve/veya genel fikirbirliği var	Önerilmez

Tablo 4. Kanıt düzeyi

Kanıt düzeyi A	Meta-analiz veya çok sayıda randomize kontrollü çalışma
Kanıt düzeyi B	Bir randomize kontrollü çalışma veya büyük randomize olmayan çalışmalar
Kanıt düzeyi C	Uzmanlar arasında fikirbirliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıt kütükleri

Kaynaklar:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. Eur Respir J. 2022 Aug 30;2200879
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383–394.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016; 353: i2089.
4. Schünemann HB, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. The GRADE Working Group; 2013.

PULMONER HİPERTANSİYON: TANIMLAR VE SINIFLAMA

Prof. Dr. Ali Akdoğan

HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Bu yıl yayınlanan 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda pulmoner hipertansiyon (PH) tanımı; 2018'de düzenlenen Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda kabul edildiği üzere sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 20 mmHg üzerinde olması olarak korunmuştur (1,2). Yeni kılavuzda yapılan en çarpıcı değişiklikler pre ve post kapiller PH tanımları için kullanılan pulmoner vasküler direnç (PVR) sınırının 3 wood ünitesinin (WU)'den (WU) 2WU'ya düşürülmesi ve egzersiz PH tanımının tekrar kılavuzda yer almasıdır (Tablo-1) (1). Yeni yapılan tanımlamalara girmeyen oPAB > 20 mmHg, PVR < 2 WU ve pulmoner kama basıncı ≤ 15 mmHg saptanan hasta grubu için "Sınıflandırılmayan PH" terimi kullanılmıştır. Sınıflandırılmayan PH'un sıklıkla artmış pulmoner kan akımı ile ilişkili olduğu ve sebebinin belirlenmesi gerektiği, bu hasta grubunda konjenital kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, hava yolu hastalıkları veya hipertiroidi gibi tanıların akılda tutulması vurgulanmıştır (1).

Tablo-1 Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları

PH	oPAB > 20 mmHg
Prekapiller PH	oPAB > 20 mmHg, Kama basıncı ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
İzole post kapiller PH	oPAB > 20 mmHg, Kama basıncı > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombine post – prekapiller PH	oPAB > 20 mmHg, Kama basıncı > 15 mmHg PVR > 2 WU
Egzersiz PH	İstirahat ve egzersiz arası oPAB/CO eğimi > 3 mmHg/L/dakika
<i>PH: pulmoner hipertansiyon, oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, PVR: pulmoner vasküler direnç, CO: kardiyak debi</i>	

Yeni kılavuzda pulmoner hipertansiyonun tanımlarında önerilen hemodinamik değerleri kararlaştırılırken; oPAB'da olduğu gibi PVR için de sağlıklı kişilerden elde edilen verilerin göz önüne alındığı, aynı zamanda tanımlarda kullanılan her iki sınır değerinin de prognostik öneme sahip oldukları belirtilmiştir. PH tanımlamalarında kullanılan kama basıncı sınırında değişiklik yapılmamıştır. Ortalama pulmoner arter basıncı ve PVR için yapılan önerilerden farklı olarak kama basıncı sınır değerinin belirlenmesinde sağlıklı kişilerden elde edilen veriler kullanılmamıştır. Kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği) tanımında ve daha önce gerçekleştirilen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisini konu alan çalışmalarda normal kama basıncı için mevcut ≤ 15 mmHg değerinin kullanılmış olması bu farklı yaklaşımın nedenleri olarak sunulmuştur (1).

Pulmoner dolaşım, kan akımı değişikliklerinin pulmoner arter basınçları üzerine etkisini azaltan yapı ve kontrol mekanizmalarına sahiptir. Bu özellik yaşlanma ile azalmakla birlikte büyük ölçüde korunur (3). Yeni kılavuzda egzersiz ilişkili kan akımı artışının pulmoner arter basıncının yükselmesine neden olduğu ancak 60 yaş altındaki kişilerde oPAB/kalb debisi (CO) eğiminin hemen hiçbir zaman ve 60 yaş üstündeki kişilerde nadiren 3 mmHg/L/dakika üzerinde saptandığı belirtilmiştir. Bu nedenle hemodinamik değerlendirme sırasında istirahat

– egzersiz arası oPAB/CO eğiminin > 3 mmHg/L/dakika olması egzersiz PH olarak tanımlanmıştır. Bu sınırın nefes darlığı yakınması olan kişilerde prognostik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Kılavuzda egzersiz PH'lı hastalarda pre – post kapiller PH ayırıcı tanısında kullanılabilecek yöntemlerin netleştirilmediği, egzersiz sırasında kama basıncı/CO eğiminin > 2 mmHg/L/dakika'nın üzerinde olmasının post kapiller PH tanısı lehine yorumlanabileceği belirtilmiştir (1).

Pulmoner hipertansiyon tanımlamalarında oPAB ve PVR için önerilen yeni değerler ve egzersiz PH'nın kılavuzda tekrar yer alması, yakından izlenen, erken dönem hasta sayısında artış ile birlikte PH patogenezi, klinik seyri, riskli hasta grupları, yeni ve erken tedavi prensipleri gibi birçok konuda daha hızlı bir bilgi artışının tetikleyicisi olacaktır. Egzersiz PH gibi yeni tanımlamaların kronik tromboembolik pulmoner hastalığın tedavi planının oluşturulmasına katkı sağlayacağı aşikardır. Diğer taraftan günlük pratikte PH tanımlamalarında daha düşük hemodinamik değerlerin kullanılması tanı, sınıflandırma ve tedavi konularında sorunlara neden olabilir. Düşük sınır değerlerin kullanılması; ölçümlerde yapılabilecek hata olasılığını arttırarak tanıda hatalara yol açabilir. Bu nedenle kılavuzda PH şüphesi olan hastaların hemodinamik değerlendirilmelerinin deneyimli merkezlerde, standartlara uygun olarak yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (1). Birden fazla PH nedeni olabilecek klinik özelliklere taşıyan yaşlı ve sistemik hastalığa sahip olgularda PH'nın doğru sınıflandırılması yeni tanımlamalar ile güçleşecektir. Bu hasta grubunda özellikle grup II PH'nın ayırımında zorluklar yaşanmaktadır. Tekrarlanan sağ kalp kateterizasyonlarında elde edilen kama basıncı değer farklılıklarının sıklıkla hasta PH sınıflandırılmasında değişikliklere yol açabileceği akılda tutulmalıdır (4,5). Düşük sınır değerleri kullanılarak Grup I PH tanısı ile PAH spesifik tedavi başlanan hastalarda kalp yetmezliği kliniği aşikar hale gelebilir (6). Ortalama pulmoner arter basınçları sınırdan yüksek (oPAB ≥ 25 mmHg) ancak PVR < 3 WU hastalar hemodinamik değerler ile uyumsuz şiddetli semptomlara sahip olabilir, ki bu tip klinik durumların açıklanmasında güçlükler yaşanabilir (7). İyi hemodinamik değerlere sahip grup II ve III hastalar alta yatan hastalıkların tedavileri düzenlenerek izlenebilir. Tedavi planı açısından en büyük zorluk grup I PH tanısı düşünülen hastalarda yaşanacaktır. Yeni kılavuzda oPAB 21 – 24 mmHg veya PVR < 3 WU olan hasta grubuna yeterli kanıt olmadığından tedavi önerisi yapılmamaktadır; tanı konulup tedavi verilemiyor olması hasta-doktor ilişkisi açısından sorunlara neden olabilir (1).

Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflandırması

PH klinik sınıflaması 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önceki kılavuzdaki yapı genel olarak korunarak, Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda tartışılan bazı noktaları da içerecek şekilde yeniden düzenlenmiştir (1,8,9). PH klinik sınıflandırılmasında yapılan 3 ana değişikliğin; vazoreaktivite testi yanıtına göre idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH) hastalarının iki gruba ayrılması, pulmoner venöz / kapiller tutulumu olan PAH (pulmoner veno – oklüzif hastalık (PVOD) ve pulmoner kapiler hemanjiomatozis (PCH)) ve yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonun grup I PH grubuna eklenmesi ve son olarak grup III PH nedenleri arasında hipoventilasyon sendromları başlığının uyku apne sendromunu içerecek şekilde kullanılması olduğu belirtilmiştir. Yeni pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırması tablo-2'de gösterilmektedir (1).

Tablo – 2 Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırması

Grup I Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik 1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler 1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler 1.2 Kalıtsal 1.3 İlaçlar ve toksinler ilişkili 1.4 İlişkili hastalıklar 1.4.1 Kollajen doku hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Konjenital kalp hastalığı 1.4.5 Şistosomiyazis 1.5 Venöz / kapiller tutulum özellikleri ile PAH (PVOD / PCH) 1.6 Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu
Grup II Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon 2.1 Kalp yetmezliği 2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu 2.1.3 Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu 2.2 Kapak hastalıkları 2.3 PH'a neden olan doğumsal / edinsel kardiovasküler durumlar
Grup III Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları veya amfizem 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları 3.3 Karışık restriktif/obstrüktif paternli akciğer hastalıkları 3.4 Hipoventilasyon sendromları 3.5 Akciğer hastalığı olmayan hipoksi (örnek yüksek irtifa) 3.6 Gelişimsel akciğer bozuklukları
Grup IV Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 4.2 Diğer
Grup V Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip pulmoner hipertansiyon 5.1 Hematolojik bozukluklar 5.2 Sistemik bozukluklar 5.3 Metabolik bozukluklar 5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği 5.5 Tümöral trombotik mikroanjyopati 5.6 Mediastinal fibrozis
<i>HIV: insan immün yetmezlik virüsü, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, PVOD: pulmoner veno-oklüsif hastalık, PCH: pulmoner kapiller hemanjiyomatoz.</i> <i>a İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH veya kalıtsal PAH'ı olan hastalarda vazoreaktivite testine akut yanıt verebilir</i> <i>b Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40; hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %41-49.</i> <i>c Pulmoner arter tıkanıklıklarının diğer nedenleri: sarkomlar (yüksek veya orta dereceli veya anjiyosarkom), diğer kötü huylu tümörler (örn. endometrium kanseri, testisin germ hücreli tümörleri), iyi huylu tümörler (örn. uterin leiomyomu), bağ dokusu hastalığı olmayan arterit, konjenital pulmoner arteriyel stenozlar ve kist hidatik</i> <i>d Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklar</i> <i>e Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofibromatoz tip 1</i> <i>f Glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığı dahil</i>

Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (hPAH) ve ilaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH gruplarında da vazore-aktivite testine yanıt veren hastalar bulunabileceği vurgulanmıştır (1). PAH gelişimi ile ilgili genetik mutasyonlar yeni klinik sınıflandırmada hPAH başlığı altında gösterilmemiş ancak kılavuz içerisinde PAH gelişimi ile ilişkili genetik mutasyonlara geniş yer verilmiştir (1,8). PAH gelişimi ile ilişkili ilaç - toksin listesine dört yeni ekleme yapılmıştır (diazoxide, ponatinib, carfimizomib, trichloroethylene). Eski kılavuzda bulunan serotonin geri alım inhibitörleri yeni kılavuzdaki ilaç listesinden çıkarılmıştır (1,8).

Grup II pulmoner hipertansiyon sınıflamasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon tanımlamaları yerine kalp yetmezliği başlığı altında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ve düşük veya azalmış ejeksiyon fraksiyonlu terimleri kullanılmıştır. Daha önce grup VI hipertansiyon içinde sınıflandırılmış lenfanjiyoleiyomiyomatozis ilişkili PH hastaları yeni kılavuzda grup III içine dahil edilmiştir. Grup VI PH sınıflandırmasında kronik böbrek yetmezliği, pulmoner tümör trombotik mikroanjyopatisi ve mediastinal fibrozis ayrı başlıklar şeklinde yer almıştır (1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavi algoritmasında (IPAH / hPAH / ilaç ilişkili PAH / kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH için) PAH hastaları kardiyopulmoner komorbiditesi olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Kardiyopulmoner morbiditesi olan hasta grubunda “sol kalp fenotipi” ve “kardiyopulmoner fenotipi” olmak üzere iki yeni tanımlama yapılmıştır. Her ne kadar bu terimler PH klinik sınıflandırılmasında yer almasa da yeni kılavuzun getirdiği, üzerinde çok tartışılacak önemli bir konu başlığıdır (1).

Yeni PH tanımlamaları eskiden olduğu gibi hemodinamik veriler kullanılarak yapılmıştır. Günümüzde takip edilen birçok hasta birden fazla PH nedeni olabilecek klinik özellikler taşımaktadır. Kılavuzda PH tanı ve sınıflandırılmasının sadece hemodinamik veriler kullanılarak değil, her bir hastada ana PH nedeninin saptanması konusunda da çaba harcanarak, diğer tüm klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri göz önüne alınarak kararlaştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;11;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019;53(3):1900038.
3. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol*. 2016;6(2):897-943. doi: 10.1002/cphy.c140049.
4. Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Steen VD. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm Circ*. 2018; 8(2):2045893218757404.
5. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;143(1):185-195. doi: 10.1378/chest.11-1387.
6. Pan Z, Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt CA, Blank N, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Denton CP, Distler O, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Xanthouli P, Lorenz HM, Grünig E. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study). *Arthritis Res Ther*. 2019;26;21(1):217. doi: 10.1186/s13075-019-1981-0.
7. Ratwatte S, Anderson J, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, Dwyer N, Feenstra J, Keating D, Kotlyar E, Lavender M, Whitford H, Whyte K, Williams T, Wrobel JP, Keogh A, Lau EM; PHSANZ Registry. Pulmonary arterial hypertension with below threshold pulmonary vascular resistance. *Eur Respir J*. 2020 ;56(1):1901654. doi: 10.1183/13993003.01654-2019.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

PULMONER HİPERTANSİYON TANISI

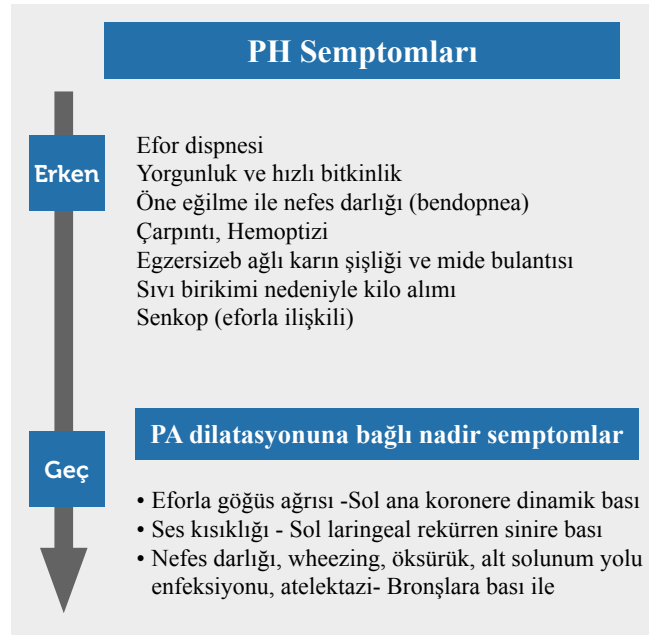
Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İzmir

ESC/ERS 2022 Pulmoner hipertansiyon (PH) tanı ve tedavi kılavuzu (1), PH tanısında da yeni öneriler sunmakta. Yeni kılavuz, PH'a tanısız yaklaşımda esas olarak iki konuya odaklanılması gerektiğini vurguluyor. Kılavuza göre birincil hedef, erken PH şüphesini artırmak ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), kronik trombo embolik PH (KTEPH) veya diğer şiddetli PH formları olasılığı yüksek olan hastalarda PH merkezlerine hızlı/erken sevkini sağlamaktır. İkincil amaç ise altta yatan hastalıkları, özellikle sol kalp hastalığı (Sol-KH) (Grup 2 PH) ve akciğer hastalığı (Grup 3 PH) ve komorbiditeleri belirlemek, uygun sınıflandırma, risk değerlendirmesi ve tedaviyi sağlamaktır. Bu makalede yeni kılavuzun önerilerini vurgulayarak PH tanı ve tedavisini özetlemeyi amaçladık. Bu yazıda yer alan şekil ve tablolar, kılavuzdan modifiye edilmiştir (1).

PH'da klinik prezentasyon ve bulguları

PH semptomları esas olarak sağ ventrikül (SağV) disfonksiyonun derecesi ile orantılıdır ve tipik olarak hastalığın erken seyrinde egzersiz ile ilişkilidir. Ana semptom, ilerleyici efor dispnesidir. Diğer yaygın semptomlar hastalığın evreleri ve şiddeti ile ilgilidir. Şekil 1'de PH semptomları listelenmiştir.



Şekil 1: Pulmoner hipertansiyon semptomları. PA, Pulmoner arter; PH, Pulmoner hipertansiyon.

Elektrokardiyogram (EKG)

PH'da görülebilecek EKG değişiklikleri Tablo.1'de özetlenmiştir. EKG, PH şüphesini artırabilir, prognostik bilgi verebilir ve aritmileri ve sol-KH belirtilerini saptayabilir. Klinik PH şüphesi olan erişkinlerde (örn. eforda açıklanamayan dispne), sağ aks sapması PH için yüksek prediktif değere sahiptir (2).

Normal bir EKG, PH varlığını dışlamaz, ancak normal biyobelirteç (BNP/ NT-proBNP) düzeyleri olup PH şüphesi taşıyan hastalarda (örn akut pulmoner emboli [PE] sonrası) düşük PH olasılığı ile ilişkilidir (3).

Tablo 1. PH'da tipik EKG anormallikleri

P pulmonale (DII'de P > 0.25 mV)
Sağ veya sagittal eksen sapması (QRS eksenini >90° veya belirlenemez)
Sağ V hipertrofisi (R/S > 1, V1'de R > 0.5 mV ile; V1'de R + V5'de S > 1 mV)
Sağ dal bloğu—tam veya inkomplet (V1'de qR veya rSR paterni)
Sağ V strain paterni (V1-4 ve DII, DIII, aVF derivasyonlarında ST çökmesi/T dalgası inversiyonu)
Uzamış QTc aralığı (özgün değil, ileri Sağ V etkileniminde)
<i>EKG, elektrokardiyogram; PH, pulmoner hipertansiyon; QTc, düzeltilmiş QT aralığı; Sağ V, sağ ventrikül.</i>

Göğüs radyografisi

Göğüs radyografisi, PH'lı hastaların çoğunda normal değildir (Tablo 2), ama normal bir telenin PH'yi dışlamadığı da unutulmamalıdır. PH'nın radyografik bulguları, sağ kalp (sağ atriyum [SağA]/SağV) ve bazen periferik damarların budanması ile birlikte pulmoner arter (PA) genişlemesi nedeniyle kardiyak silüetin karakteristik bir konfigürasyonunu içerir.

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden anormalliklerin radyografi bulguları

PH belirtileri ve eşlik eden anormallikler	Sol kalp hastalığı/pulmoner konjesyon belirtileri	Akciğer hastalığı belirtileri
Sağ kalp büyümesi	Merkezi hava boşluğu opaklaşması	Diyafram düzleşmesi (KOAHA/amfizem)
PA genişlemesi (anevrizmal dilatasyon dahil)	İnterlobüler septal kalınlaşma “Kerley B” çizgileri	Hiperlüksensi (KOAHA/amfizem)
Periferik damarların budanması	Plevral efüzyonlar	Akciğer hacim kaybı (fibrotik akciğer hastalığı)
Kardiyak silüetin “su şişesi” şekli	Sol atriyal genişleme (yaygın karina dahil) Sol ventrikül genişlemesi	Retiküler opasifikasyon (fibrotik akciğer hastalığı)
<i>KOAHA, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; PA, pulmoner arter; PH, pulmoner hipertansiyon.</i>		

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve Kan gazı değerlendirmesi

PH grupları arasında ayırım yapmak, komorbiditeleri ve ek oksijen ihtiyacını değerlendirmek ve hastalık şiddetini belirlemek için SFT ve arteriyel kan gazı (AKG) veya arteriyelize kapiller kan analizi gereklidir. Kılavuz, PH şüphesi olan hastaların ilk muayenesi zorlu spirometri, vücut pletismografisi, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve AKG'yi içermesi gerektiğini belirtmektedir.

PAH'lı hastalarda, SFT genellikle normaldir veya hafif kısıtlayıcı, obstrüktif veya kombine anormallikler gösterebilir (4). Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) ile ilişkili PAH'lı hastalarda ve Grup 3 PH'li hastalarda daha şiddetli SFT anormallikleri bulunabilir. DLCO, PAH'lı hastalarda normal olabilir, ancak genellikle hafifçe düşüktür. Sistemik skleroz (SSc) ile ilişkili PAH'da, normal SFT varlığında bile ciddi şekilde azalmış bir DLCO (öngörülen değerin < %45'i) bulunabilir. Düşük bir DLCO, kötü prognoz ile ilişkilidir.

PAH'lı hastalarda pulmoner arter parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) genellikle normal veya hafif azalmıştır. PaO₂'nin şiddetli düşüşü, patent foramen ovale, karaciğer hastalığı, sağdan sola şanlı diğer anormallikler (örn. septal defekt) veya düşük DLCO ile ilişkili durumları akla getirmelidir (1).

Alveoler hiperventilasyon nedeniyle arteriyel karbon dioksit basıncı (PaCO₂) tipik olarak düşüktür. Tanı ve takipte düşük PaCO₂, PAH'da yaygındır ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Yüksek PaCO₂, PAH'da çok nadirdir.

ve alveolar hipoventilasyonu yansıtır. Bu hastalarda uykuda solunum bozukluğu veya hipoventilasyon şüphesi varsa gece oksimetresi veya polisomnografi yapılmalıdır

Ekokardiyografi (EKO)

PH tanı, prognoz tayini ve tedavi izleminin vazgeçilmez tetkiki EKO'dur. EKO, özellikle Sol-KH veya DKH ile ilişkili PH ile ilgili olarak, şüpheli veya doğrulanmış PH nedenini saptamada değerli bir araçtır. Ancak EKO, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) gerektiren PH tanısını doğrulamak için tek başına yetersizdir.

PH'nin heterojen doğası ve SağV'nin özgün geometrisi göz önüne alındığında, PH durumu ve altta yatan etiyoloji hakkında güvenilir bir şekilde bilgi veren tek bir EKO parametresi yoktur. Bu nedenle, şüpheli PH durumunda kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme, sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) tahmin edilmesini ve PH'yi düşündüren ek belirtilerin saptanmasını içerir. PH'nin ek EKO bulguları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonu düşündüren ek ekokardiyografik bulgular

A.Ventriküllerle ilgili	B:Pulmoner Arter ile ilgili	C.IVK ve SağA ile ilgili
SağV/SolV bazal çap/alan oranı >1	SağV çıkım yolu akselerasyon zamanı <105 ms ve/veya orta-sistolik çentiklenmede	IVK çapı >21 mm ve azalmış inspiratuar kollaps ile (iç çekme ile <%50 veya sessiz inspirasyon ile <%20)
İnterventriküler septumun düzleşmesi (Sistol ve/veya diastolde SolV-EI >1,1)	Erken diyastolik pulmoner regürjasyon hızı >2.2 m/s	SağA alanı (sistol sonu) >18 cm ²
TAPSE/sPAB oranı <0,55 mm/mmHg	PA çapı > Aort kökü çapı PA çapı > 25 mm	
IVK, inferior vena kava; SolV, sol ventrikül; SolV-EI, sol ventrikül eksantrite indeksi; PA, pulmoner arter; SağA, sağ atriyum; SağV, sağ ventrikül; sPAB, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE, triküspit annüler düzlem sistolik ekskürsiyon; TRV, triküspit regürjitan velositesi.		
Not: A/B/C sütunlarından en az 2 kategoriden bulgular mevcut olmalıdır ki EKO ile PH olasılığı düzeyini değiştirebilsin.		

Yeni ESC kılavuzunda EKO incelemesi konusunda vurgulanan önemli konular;

4. sPAB hesaplanması, SağA basıncının invaziv olmayan tahminlerini hesaba katarak, ki pulmoner stenoz hariç tutulduktan sonra- tepe triküspit yetersizliği hızına (TRV) ve TRV'den türetilen triküspit yetersizliği basınç gradyanına (TRBG) dayanır. Ancak SağA basıncı tahminindeki yanlışlıklar ve bundan türetilen değişkenler kullanılarak yapılan ölçümlerin yanılma payı yüksek olduğu için yeni kılavuz, PH'nin ekokardiyografik olasılığını belirlemek için anahtar değişken olarak tepe TRV'nin (tahmini sPAB'ın değil) kullanılmasını öneriyor. Kılavuzda özellikle, TRV >2.8 m/sn'lik bir tepe noktasının PH'yi öngörebildiği ancak tek başına TRV değeri ile PH'nin varlığı veya yokluğunun güvenilir bir şekilde belirlenemediği vurgulanıyor.
5. Yeni kılavuzda PH'nin hemodinamik tanımı revize olmuş olsa da bunun bağlamında TRV eşliğinin düşürülmesi, mevcut veriler tarafından desteklenmemektedir. Triküspit yetersizliği (TY) hızı olduğundan az (örn. ciddi TY olan hastalarda) veya debinin aşırı arttığı durumlarda (örn. karaciğer hastalığı veya orak hücre hastalığında) yanlış yönlendirici olabilir. Bu nedenle de tek başına TRV yetersiz olacağından SağV morfolojisi ve işlevi ile ilgili ilave değişkenleri kullanıyoruz (Tablo 3). Yeni kılavuza göre tabloda gösterilen A/B/C sütunlarından en az 2 kategoriden bulgular mevcut olmalıdır ki EKO ile PH olasılık düzeyi değiştirilebilsin.
6. SağV işlevlerini değerlendirmek için mutlaka yapılması gereken EKO ölçümleri:
 - a. Doku Doppler görüntülemeyen elde edilen triküspit annüler düzlem sistolik ekskürsiyon (TAPSE),
 - b. SağV fraksiyonel alan değişikliği (SağV-FAD),

- c. SağV serbest duvar straini
- d. Doku Doppler-Triküspit annulus hızı (S' dalgası)
- e. 3D ekokardiyografiden elde edilen SağV ejeksiyon fraksiyonu (EF).

Ayrıca, TAPSE/sPAB oranı, SağV-PA eşleşmesinin invaziv olmayan bir ölçütü olarak PH teşhisine yardımcı olabilir. SağV çıkış yolu kan akışının paterni de (orta sistolik 'çentiklenme') pre-kapiller PH'yi öngörebilir.

7. EKO'da özellikle Grup 2 PH ile diğer PH formları arasında ayırım yapmak ve SolV diyastolik disfonksiyonu olasılığını değerlendirmek için, SolA boyutu ve SolV hipertrofisi bulguları mutlaka her hastada ölçülmelidir.
8. DKH'yi belirlemek için 2D-Doppler ve kontrast incelemeleri önemlidir, ancak transözofageal kontrast EKO veya diğer görüntüleme teknikleri (örn. bilgisayarlı tomografi [BT] anjiyografi, kardiyak magnetik rezonans (MR)) bazı durumlarda sinüs venozus atriyal septal defektleri, patent duktus arteriozus ve/veya anormal pulmoner venöz dönüşü saptamak veya dışlamak için gereklidir.
9. Egzersiz Doppler EKO'nun, egzersiz PH'sını belirlemedeki klinik değeri, henüz belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle kılavuzda bir öneri yer almamaktadır.

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

KTEPH bulgularını ekarte etmek veya saptamak için PH şüphesi olan veya yeni tanı konmuş hastaların tanısız incelemesinde her hastaya V/Q akciğer taraması (planar veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi [SPECT]) önerilmektedir. V/Q SPECT, planar görüntülemeye üstün olduğu için tercih edilen yöntemdir. Ancak SPECT, açısından çok edilmiş olsa da KTEPH için aynı derecede değerlendirilmemiştir. V/Q'da parankimal akciğer hastalığının yokluğunda, normal bir perfüzyon saptanması %98'lik negatif öngörülen değerle KTEPH'yi dışlayacaktır (5).

Kontrastsız ve kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)

BT görüntüleme, açıklanamayan dispnesi veya şüpheli/doğrulanmış PH olan hastalar için önemli bilgiler sağlar. PH olasılığını düşündüren BT bulguları; genişlemiş PA çapı, PA-aort oranı >0.9 ve genişlemiş sağ kalp boşluklarının varlığıdır. Ayrıca 3 parametrenin kombinasyonu (PA çapı ≥ 30 mm, SağV çıkım yolu duvar kalınlığı ≥ 6 mm ve septal deviasyon $\geq 140^\circ$ [veya SağV: SolV oranı ≥ 1]) PH için yüksek derecede öngördürücüdür (6). Kontrastsız BT'de, parankimal akciğer hastalığının özellikleri olduğunda PH'nin nedenini belirlemeye yardımcı olabilir.

BT pulmoner anjiyografi (BTPA) esas olarak, KTEPH'nin doğrudan veya dolaylı bulgularını göstermek için kullanılır. PH ile uğraşan hekimlerin unutmaması gereken önemli bir nokta da KTEPH için BTBA'nın tanısız değerinin sınırlı olduğudur (hasta düzeyinde, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %76 ve %96'dır) (7). Ancak modern, yüksek kaliteli çok dedektörlü BT tarayıcıları kullanıldığında ve deneyimli radyolog değerlendirmelerinde bu değer artmaktadır. BTPA aynı zamanda intrakardiyak şantlar, anormal pulmoner venöz dönüş, patent duktus arteriozus ve AV malformasyonlar dahil olmak üzere diğer kardiyovasküler anormallikleri saptamak için de değerlidir. Yeni kılavuzda KTEPH üzerine eklenen akut PE'nin BT yorumlama sırasında atlanmaması gerektiği de vurgulanmaktadır (1).

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (kMRG)

Yeni kılavuzda ön plana çıkarılan yöntemlerden biri de kMRG. Özellikle kMRG, atriyal ve ventriküler boyutu, morfolojiyi ve işlevi doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirir. Ayrıca ilave işlemlerle SağV/SolV miyokardiyal strain hakkında ek bilgi sağlayabilir. Üstelik, kMRG ile PA, aort ve vena kavadaki kan akışı ölçülebilir, atım hacmi değerlendirilebilir ve intrakardiyak şantın ve retrograd akışın ölçülmesine olanak tanır.

Ancak tekniğin maliyeti ve kullanılabilirliği, PAH'ın erken tanısında kullanımını engellese de, PH'nin erken belirtilerini saptamada ve DKH'yi tanımda duyarlıdır. Ama en önemli kısıtlılığı hala PAB'ı tahmin etmek için kanıtlanmış bir yöntem olmamasıdır.

Diğer testler ve Kan testleri

PH tanı ve alt grup belirlemede mutlaka tanısal algoritmada yer alması gereken diğer testler; Batın ultrasonografisi ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) olarak yeni kılavuzda yer alıyor. Kılavuzda PH tanısı sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri tablo 4'te özetlenmiştir. Kılavuz, KTEPH'de antifosfolipid sendromu açısından araştırma önerirken, trombofili testlerinin rutin yapılmasına gerek olmadığını belirtiyor (1).

Tablo 4. PH Tanısında ve Gereğinde İzleminde Yapılması Gereken Kan Testleri
Hemogram (Hemoglobin dahil)
Böbrek fonksiyonları (kreatinin, eGRF ve üre)
Serum elektrolitleri (sodyum, potasyum);
Ürik asit
Karaciğer parametreleri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin);
Demir durumu (serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin)
BNP veya NT-proBNP
Troid stimulan hormon
Seroloji: Anti-nükleer antikorlar, anti-sentromer antikorlar ve anti-Ro için tarama testleri de dahil olmak üzere temel immünoloji laboratuvarı
<i>eGRF: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, GGT: γ-glutamil transpeptidaz, BNP: B-tipi natriüretik peptid</i>

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK)

Sağ kalp kateterizasyonu, PH tanısı ve sınıflandırmasında altın standarttır. Ancak, öncekilerde de olduğu gibi yeni kılavuzda SKK yapmanın, standartlaştırılmış protokolleri takip eden uzmanlık ve titiz bir metodoloji gerektirdiğinin altı çiziliyor (1). SKK, PH merkezlerinde yapıldığında, ciddi advers olay sıklığı (%1,1) ve işlemle ilişkili mortalite (%0.055) çok düşüktür (1). İşlem için kontrendikasyonlar; SağV veya SağA'da bilinen bir trombus veya tümör, yakın zamanda kardiyak pacemaker implantasyonu (<1 ay), mekanik sağ kalp kapağı, TriClip ve akut enfeksiyon varlığıdır (1). SKK'da en korkulan komplikasyon PA perforasyonudur.

- **SKK'da genel hemodinami değerlendirmesi**

Yeni kılavuzda SKK sırasında değerlendirilmesini önerdiği ölçüm ve hesaplamalar Tablo 5'te listelenmiştir. Kılavuza göre kardiyopulmoner hemodinamiğin eksiksiz değerlendirmesi için bu parametreler mutlaka ölçülmeli veya hesaplanmalıdır. Yanlış tanıya yol açabileceğinden, eksik değerlendirmelerden kaçınılmalıdır. Minimum olarak mikst venöz oksijen saturasyonu (SvO2) ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO2) belirlenmelidir. SvO2 >%75 olan hastalarda ve soldan sağa şant şüphesi olduğunda kademeli olarak SaO2 değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kardiyak debi, doğrudan Fick yöntemi veya termodilüsyon ile değerlendirilmelidir (1). Kılavuz en az 3 ölçümün ortalama değerlerinin alınmasını özellikle vurgulamaktadır. Klinik pratikte en sık kullandığımız yöntem olan dolaylı Fick yönteminin termodilüsyondan daha az güvenilir olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca şant varlığında termodilüsyon kullanılmamalıdır. Pulmoner vasküler direnç ([oPAB-PASB]/debi) her hasta için hesaplanmalıdır. PASB dahil tüm basınç ölçümleri, ekspirasyon sonunda yapılmalıdır (nefes tutma manevrası olmadan). Solunum döngüsü sırasında aşırı intratorasik basınç değişiklikleri olan hastalarda (örn KOAH, obezite, egzersiz sırasında), en az 3-4 solunum döngüsünün ortalaması alınmalıdır. Güvenilir bir Pulmoner arter saplama basıncı (PASB) eğrisi elde edilemezse veya tutarsız bir değer hesaplandı ise SolV diyastol sonu basıncının ek ölçümü düşünülmelidir (1).

Tablo 5. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar

Parametre	Normal değeri
Ölçümler	
Sağ atriyal basınç, ortalama (SağAB)	2–6 mmHg
Pulmoner arter basıncı, sistolik (sPAB)	15–30 mmHg
Pulmoner arter basıncı, diyastolik (dPAB)	4–12 mmHg
Pulmoner arter basıncı, ortalama (oPAP)	8–20 mmHg
Pulmoner arter saplama basıncı, ortalama (PASB)	≤15 mmHg
Kardiyak debi (CO)	4–8 L/dk
Karışık (Miks) venöz oksijen saturasyonu (SvO2)	%65–80
Arteriyel oksijen saturasyonu (SaO2)	%95–100
Sistemik kan basıncı	120/80 mmHg
Hesaplamalar	
Pulmoner vasküler direnç (PVD) PVD=(oPAB-PASB)/debi.	0,3–2,0 WU
Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVDI)	3–3,5 WU·m ²
Toplam pulmoner direnç (TPD) TPD= oPAB/debi	<3 WU
Kardiyak indeks (KI)	2.5–4.0 L/dk·m ²
Atım hacmi (SV)	60–100 mL
Atım hacmi indeksi (SVI)	33–47 mL/m
Pulmoner arter kompliyansı (PAK) PAK= SV/(sPAB–dPAB).	>2,3 mL/mmHg

- Vazoreaktivite değerlendirmesi**

PAH’da vazoreaktivite testinin amacı, yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri (KKB) tedavisine aday olabilecek akut cevap veren olguları belirlemektir. Pulmoner vazoreaktivite testi yalnızca idiyopatik PAH, kalıtsal PAH veya ilaç veya toksinle ilişkili PAH hastalarında önerilir. Bu kılavuzda Adenozin (İV), sık yan etkileri nedeniyle artık önerilmemektedir (8). Pozitif yanıt, debinin artması veya değişmemesi kaydı ile oPAB’de ≥10 mmHg düşüş ile birlikte oPAB’ının ≤40 mmHg altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Vazoreaktivite testi, Grup II PH’de kalp nakli adaylığını araştırmada değerlidir. Sistemik-pulmoner şantlı DKH’na bağlı PH’lı hastalarda, defektin kapanma olasılığını değerlendirmek için vazoreaktivite testi yapılması uygundur (1).

Tablo 6. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda vazoreaktivite testi için önerilen ajanlar ve özellikleri

	Doz /uygulama şekli/süresi	Yarılama süresi
Nitrik oksit	10–20 p.p.m/inh/5–10 dk	15–30 sn
İloprost	5–10 µg/ inh /10–15 dk	30 dk
Epoprostenol	2–12 ng/kg/dk/iv/ 10 dk	3 dk 2 ng/kg/dk aralıklarla kademe- li artış, her adımda 10 dk süre

İnh, inhaler; İv, intravenöz.

- Sağ kalp kateterizasyonu sırasında Egzersiz uygulaması (Eforlu-SKK)**

Yeni kılavuzda en önemli değişikliklerden biri olarak egzersize bağlı PH tanımı ve buna bağlı SKK sırasında egzersiz uygulamasını görüyoruz. Bilindiği üzere, egzersiz sırasında kardiyopulmoner hemodinamiyi değerlendirmek ve egzersize bağlı PH’yi tanımlamak için SKK altın standart yöntemidir (1). SKK sırasında egzersiz

uygulamasında ana amaç, açıklanamayan dispnesi ve normal istirahat hemodinamiği olan olgularda erken pulmoner venöz hipertansiyon (PVH) veya sol kalp işlev bozukluğunu saptamaktır. Ek olarak, egzersiz hemodinamikleri, PAH ve KTEPH riski taşıyan hastalarda önemli prognostik ve fonksiyonel bilgileri de sağlayabilir. Ayrıca Eforlu-SKK uygulamasına KPET eklenerek daha da ileri bilgi edinilebilir (1). Kılavuz, mevcut verilere ve deneyime dayanarak egzersiz (eforlu)-SKK'nın istirahat-SKK ve tek başına KPET'e göre komplikasyon riskini artırmadığını belirtmektedir.

Kılavuzda SKK sırasında 'adım veya rampa' protokolü ile artan egzersiz önerilmekte ve egzersiz sırasında tekrarlanan hemodinamik ölçümlerin pulmoner dolaşım hakkında en iyi klinik bilgiyi sağlayacağı vurgulanmaktadır (1). Buna göre her egzersiz seviyesinde mutlaka ölçülmesi önerilen parametreler; oPAB, sPAB, diyastolik PAB, PASB, kardiyak debi, kalp hızı ve sistemik kan basıncıdır. Ayrıca SağAB, SvO₂ ve SaO₂'nin en azından istirahat ve pik egzersiz sırasında ölçülmesi ve de her efor seviyesinde toplam pulmoner direnç (TPD), PVD ve kardiyak indeks (KI) ile pik egzersizde arteriyovenöz oksijen farkı hesaplanması önerilmektedir.

Kılavuz ayrıca oPAB/debi ve PASB/debi eğimlerinin de hesaplanması gerektiğini bildirmektedir (9). Özellikle erken PVH'lı hastalarda, PVD istirahatte normal veya hafif yükselmiş olabilirken, egzersiz sırasındaki oPAB/debi eğiminin >3 mmHg/L/dak ve PASB/CO eğimi ise <2 mmHg/L/dak olarak kalması aslında oPAB'deki dik bir artışı yansıtmaktadır (10). İstirahatte normal PASB'si olan korunmuş EFİ'i kalp yetersizliği (KEF-KY) ve/veya dinamik mitral yetersizliği gibi sol kalp disfonksiyonu olan hastalar, egzersiz sırasında genellikle oPAB ve PASB'de (ve oPAP/debi, PASB/debi eğiminde) dik bir artış gösterirler (11).

Kılavuz yine son çalışmalara dayanarak, >2 mmHg/L/dk'lık bir PASB/debi eğiminin, özellikle istirahatte PASB'si olan 12–15 mmHg olan hastalarda anormal bir PASB artışını yani kardiyak egzersiz kısıtlamasının tanınmasında yardımcı olabileceğini belirtmektedir. Özellikle de KEF-KY tanısı için supin (sırtüstü) egzersiz sırasında PASB'nin >25 mmHg sınırının (cut-off) kullanılmasını önermektedir (1). Akciğer hastalığı olan hastalarda da artmış intratorasik basınç, oPAB yükselmesine katkıda bulunabilir ve bu durum egzersiz sırasında daha abartılı hale gelebilir ve buna eşlik eden SağAB'de bir artışla fark edilebilir (12). Eforlu-SKK yaparken bazı egzersiz hemodinamiklerinin yaşla değişeceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle sağlıklı yaşlı olgularda, sağlıklı gençlere göre daha dik oPAB/debi ve PASB/debi eğimleri görülebilir (13).

• Sıvı yükleme

Sıvı yüklemesi, PASB ≤15 mmHg olan ancak klinik olarak Sol-KH'na bağlı PH düşündüğümüz hastalarda SolV diyastolik disfonksiyonunu ortaya çıkartmada göz ardı edilmemelidir (1). Genel olarak, ~500 µmL (7-10 mL/kg) salinin hızlı (5–10 dk da) infüzyonunun, PASB'de ≥18 mmHg'ye çıkması KEF-KY tanısı için yeterli olacağı belirtilmiştir (14). Ancak kılavuz hala bu verilerin doğrulanması ve uzun vadeli değerlendirilmesi gerektiğinin altını çiziyor. Ayrıca PAH'lı hastalarda sıvı yüklemesine hemodinamik yanıt hakkında yeterli veri yoktur. İlaveyen, SKK sırasında pasif bacak kaldırmanın da gizli KEF-KY'yi ortaya çıkarmaya yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (1).

Genel olarak PH Tanısal Algoritması (Şekil 2)

Yeni kılavuz açıklanamayan dispnesi veya PH şüphesini artıran semptom/belirtileri olan hastalarda tanıya çok aşamalı (3 basamaklı), pragmatik bir yaklaşım önermektedir (1). Buna göre;

1. Basamak (PH Şüphesi)

PH hastalarının, spesifik olmayan semptomlarından dolayı sıklıkla başta pratisyen hekimler olmak üzere ilk olarak birinci basamakta görülmesi muhtemeldir. İlk değerlendirme, kapsamlı bir tıbbi (ailesel dahil) öykü, kapsamlı fizik bakı (kan basıncı, kalp hızı ve nabız oksimetresi ölçümü dahil), BNP/NT-proBNP'yi belirlemek için kan testi ve istirahat EKG'sini içermelidir. Bu ilk adım, semptomlara neden olan bir kalp veya solunum bozukluğu şüphesine yönlendirebilecektir.

2. Basamak (PH Şüphesi)

İkinci adım, klasik, non-invazif akciğer ve kardiyak testleri içerir. Bu testler arasında EKO, nedenden bağımsız olarak bir PH olasılığı düzeyi saptadığından tanı algoritmasında önemli bir adımdır. Ayrıca diğer kalp patolojilerinin belirlenmesinde de yardımcıdır. Bu ilk değerlendirmeye göre PH dışındaki nedenler saptanırsa ve/veya PH olasılığının düşük olması durumunda hastalar buna göre yönetilmelidir.

3. Basamak (PH tanısının kesinleşmesi)

Kılavuza göre aşağıdaki durumlarda hastalar ileri değerlendirme için bir PH merkezine sevk edilmelidir:

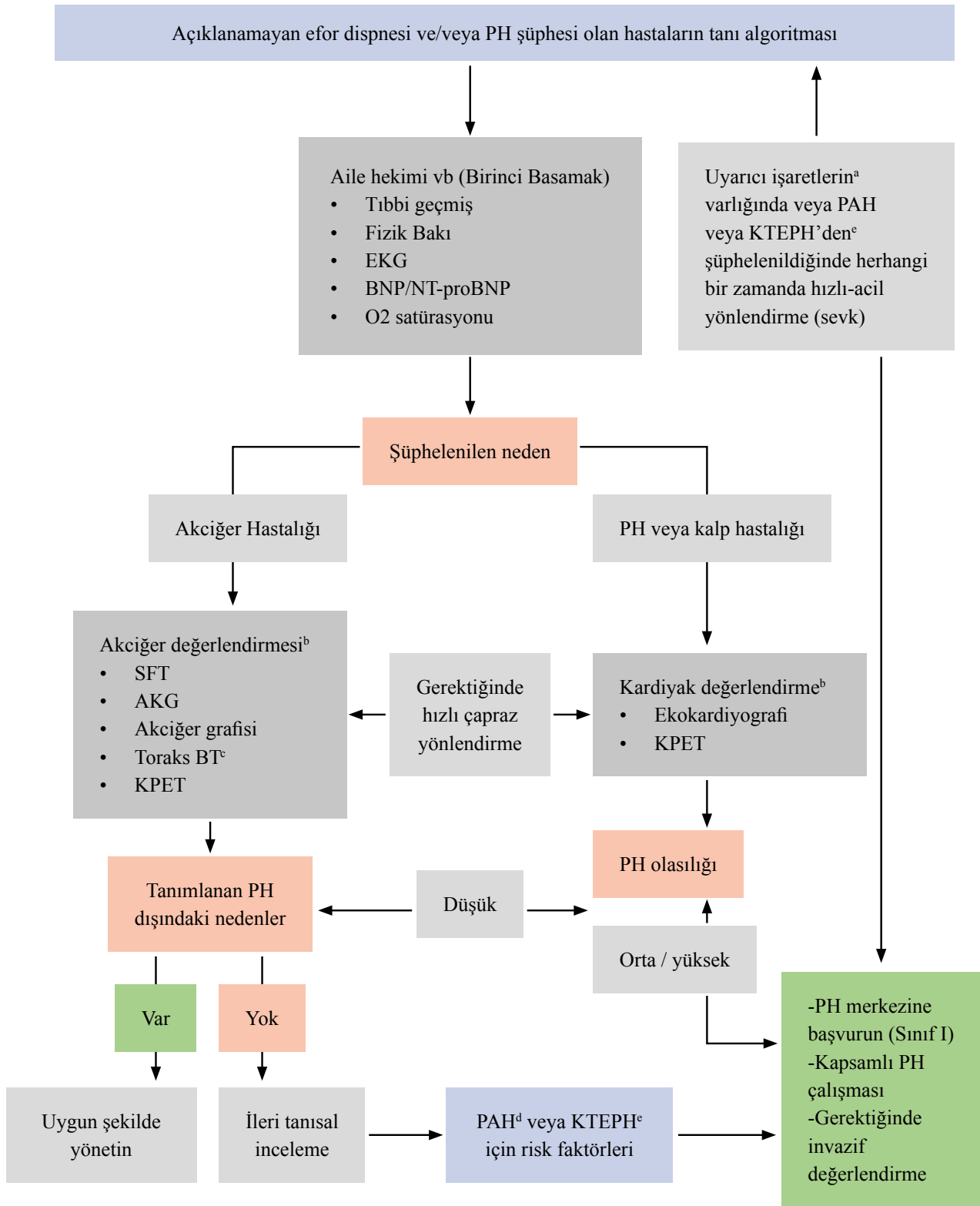
1. Orta/yüksek PH olasılığı saptanalar;
2. PAH için risk faktörlerinin varlığında veya pulmoner emboli öyküsü varsa.

Ayırıcı tanıları belirlemek ve mevcut klinik sınıflandırmaya göre PH'nin çeşitli nedenleri arasında ayırım yapmak amacıyla kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır. PH merkezi, invazif değerlendirmeyi yapmakla sorumludur.

Herhangi bir zamanda, daha kötü sonuçlarla ilişkili oldukları ve acil müdahaleyi gerektirdiği için 'uyarıcı işaretler' tanınmalıdır. Burada belirtilen uyarıcı işaretler;

- Hızla gelişen (ilerleyici) veya şiddetli semptomlar (WHO-fonksiyonel sınıf III/IV),
- SağV yetmezliğinin klinik belirtileri,
- Senkop,
- Düşük debi bulguları,
- Zor tolere edilen aritmiler ve
- Bozulmuş hemodinamik durum (hipotansiyon, taşikardi vb).

Bu bulguları olan olgular vakalar, en yakın hastane veya PH merkezine ilk incelemeleri için derhal yönlendirilmelidir. EKO, yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri ve/veya hemodinamik instabilite ile SağV işlev bozukluğunun saptanması durumunda hasta, derhal bir PH merkezine sevk edilmelidir. Kılavuz özellikle de bu tanı sürecinde birinci basamak, uzmanlaşmış branş ve PH merkezleri arasında yeterli farkındalık ve iş birliğinin önemini altını çizmektedir. Böyle bir etkin ve hızlı iş birliği, daha erken teşhise ve etkin hasta yönetimine yönlendirecektir.



Şekil2. Açıklanamayan dispnesi ve/veya pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen hastaların tanı algoritması.

AKG, arter kan gazı analizi; KPET, kardiyopulmoner egzersiz testi; BT, bilgisayarlı tomografi; KTEPH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; EKG, elektrokardiyogram; NT-proBNP, N-terminal B-tipi natriüretik peptit; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon; PE, pulmoner emboli; SFT, solunum fonksiyon testleri; PH, pulmoner hipertansiyon;

^aUyarı işaretleri arasında semptomların hızlı ilerlemesi, ciddi derecede azalmış egzersiz kapasitesi, hafif eforla pre-senkop veya senkop, sağ kalp yetmezliği belirtileri yer alır. ^bYerel uygulamaya göre uzman tarafından akciğer ve kalp değerlendirmesi. ^cBelirtilmediği gibi; PH şüphesi varsa BT pulmoner anjiyografi önerilir. ^dBağ dokusu hastalığı (özellikle sistemik skleroz), portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve ailede PAH öyküsünü içerir. ^ePE öyküsü, kalıcı intravasküler cihazlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, esansiyel trombositemi, splenektomi, yüksek doz tiroid hormon replasmanı ve malignite

Kaynaklar

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HF, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Karen M, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Noordegraaf AV, Delcroix M, Rosenkranz S, and ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *A European Heart Journal* (2022) 00, 1–114
2. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016;11:e0168706.
3. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:21–26.
4. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Faueno H, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
6. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; 30:4918–4929.
7. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126985.
8. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33: 1354–1360.
9. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016;48:254–257.
10. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggat R, Saggat R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:576–583.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:e1–e132.
12. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014;43:1316–1325.
13. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Dahl JS, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Cardiac Failure* 2019;25:902–910.
14. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53:1801897.

PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş¹, Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen²

¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,

²A.Ü. Ankara Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Yeni kılavuzdaki tanımlamaya göre mPAP >20 mmHg ve PVR >2 WU olan hastalarda PAH tanısı konulabilmesine rağmen PAH için onaylanan ilaçların etkinliği yalnızca mPAP ≥25mmHg ve PVR >3 WU olan hastalarda gösterilmiştir. Bu nedenle yeni tanımlamaya göre tanı konan ancak oPAB 20-24 mmHg ve PVR'si 2-3WU olan hastalarda PAH için onaylanmış ilaçların etki ve güvenliği henüz bilinmemektedir ve bu nedenle bu gruba PAH tedavisi önerilmemektedir. Aynı durum tanımlı gereği PAH için tanı kriterlerini karşılamayan egzersiz PH'sı için de geçerlidir. Pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisi; belirli bir stratejiyle birlikte multidisipliner bir yaklaşım dahilinde spesifik ilaç tedavilerin yanı sıra fiziksel, psikolojik ve genetik danışma gibi pek çok komponenti içeren bir süreci kapsadığı bilinen bir gerçektir. Tüm bu verilerin ışığında PAH'ı olan veya PAH geliştirme riski yüksek olan hastaların, örneğin SSC'li hastalar veya HPAH'lı hastaların aile üyeleri, bireysel karar verme için bir PH merkezine sevk edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yeni kılavuzda önerilen tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

Genel Önlemler

- 1- Medikal tedavi gören PAH hastalarında denetimli egzersiz eğitimi yapılması,
- 2- PAH hastalarına influenza , pnömokok ve SARS-CoV-2'ye karşı aşılama,
- 3- Demir eksikliği anemisi varlığında, PAH'lı hastalarda demir replasman tedavisi; demir eksikliği olup anemisi olmayan PAH hastalarında demir takviyesinin düşünülebileceği,
- 5- PAH'lı hastalarda antikoagülasyon genellikle önerilmemekle birlikte bireysel olarak düşünülebileceği,
- 6- Oksijen kullanan veya arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı deniz seviyesinde < 60 mmHg olan hastalarda uçakta O2 uygulanması,
- 7- Anestezi gerektiren müdahaleler için risk ve faydayı değerlendirmek için bir PH merkezinde multidisipliner konsültasyonların düşünülmesi gerektiği önerileri yapıldı.

• Gebelik

Eski rehberde PAH hastalarının gebelikten kaçınması gerektiği önerileri varken yeni rehberde bu kesin ifade eden kaçınılmış bunun yerine :

1. PAH tanılı doğurganlık çağındaki kadınlara tanı sırasında gebelikten korunma yöntemlerini de içeren hamile kalmayla ilgili riskler ve belirsizliklerle ilgili bilgi verilerek gerekli durumlarda psikolojik destek için sevk edilmeleri,
2. Net bir korunma yönteminin tavsiye edilmesi
3. Gebeliği düşünen ya da gebe kalan hastaların genetik danışmanlık almak ya da gebeliğin devamına ilişkin karar alınabilmesi için PH merkezlerine sevk edilmesi
4. Gebeliğini sonlandırmayı planlayan ya da sonlandıran hastaların bu işlemleri yapabilmeleri ve gerekli psikolojik desteği alabilmeleri için PH merkezlerine sevk edilmeleri,

5. Çocuk sahibi olmak isteyen PAH'lı kadınlar için gebelik öncesi genetik danışmanın yanı sıra taşıyıcı annelik veya evlat edinme gibi seçeneklerin sunulması önerilmektedir.
6. Preklinik modellerde teratojenik olduğu gösterilen ERA'ların ve Riosiguatin gebelikte kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.

- **Vazoreaktivite**

1. DSÖ-FK I veya II'de IPAHA, HPAH veya ilaç ilişkili PAH hastalarında, belirgin hemodinamik iyileşme (oPAB:30 mmHg ve PVR :4 WU) varsa yüksek dozlarda KKB'lere devam edilmesi,
2. Vazoreaktivite testi pozitif ; ancak KKB'lere uzun süreli yanıtı yetersiz olan ve ek PAH tedavisi gerektiren hastalarda, KKB tedavisine devam edilmesinin düşünülmesi önerildi.

Spesifik Tedavi

Yeni rehberde olgular kardiyopulmoner komorbiditesi olan ve olmayan olgular olmak üzere ikiye ayrılarak üç ve dört katmanlı risk sınıflamasına göre tedavi önerileri yapıldı (Şekil 1). Buna göre:

1. **Kardiyopulmoner komorbiditeleri olmayan, idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonu olup vazoreaktivitesi negatif olan hastalar için tedavi önerileri:**
 - a. Üç katmanlı risk skorlamasına göre düşük-orta ölüm riski taşıyan PAH hastalarında bir PDE5i ve bir ERA ile başlangıç ikili kombinasyon tedavisi yapılmalıdır.
 - b. Üç katmanlı risk skorlamasına göre yüksek ölüm riski taşıyan PAH hastalarında, bir PDE5i, bir ERA ve i.v./s.c. prostasiklin analogları ile başlangıç üçlü kombinasyon tedavisi yapılmalıdır.
 - c. ERA/PDE5i tedavisi alırken yapılan düzenli takipte dört katmanlı risk skorlamasına göre düşük ölüm riski taşıyan hastalarda aynı tedaviye devam edilmesi; orta-düşük ölüm riski taşıyan hastalarda ise erkenden seleksipag eklenebilir ya da PDE5i'den riosiguata geçiş düşünülebilir,
 - d. ERA/PDE5i tedavisi alırken **dört katmanlı risk skorlamasına göre orta-yüksek veya yüksek** ölüm riski bulunan PAH hastalarında, i.v./s.c. prostasiklin analogları ve akciğer transplantasyonu (LTx) değerlendirmesi için sevk edilmelidir.
 - e. **Kardiyopulmoner komorbiditeleri olmayan PAH hastaları için başlangıç oral ilaç kombinasyon tedavisinde:**
 - Ambrisentan + tadalafil ya da masitentan + tadalafil kullanılması önerilirken
 - Masitentan, tadalafil ve seleksipag ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilmedi.
2. **Kardiyopulmoner komorbiditeleri olan, idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonu olup vazoreaktivitesi negative olan hastalar için tedavi önerileri:**
 - a. Kardiyopulmoner komorbiditeleri olan PAH hastalarında üçlü risk skorlamasına göre tüm katagorilerde; PDE5i veya ERA'lar ile **başlangıç monoterapisi** düşünülmeli,
 - b. Düzenli takip sırasında PDE5i veya ERA monoterapisi alırken **orta veya yüksek** ölüm riski taşıyan PAH hastalarında, kişiselleştirilmiş tedavi ile ek PAH ilaçları verilebilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon için yoğun bakım yönetimi

1. Yoğun bakım ünitesinde sağ kalp yetmezliği olan hastaları yönetirken, uzman hekimlerin dahil edilmesi, neden olan faktörlerin tedavi edilmesi ve uygun olduğunda inotropolar ve vazopresörlerin verilmesi, sıvı dengesinin sağlanması ve spesifik PAH ilaçları dahil destekleyici önlemlerin kullanılması önerilir.

- Mekanik dolaşım desteği, bazı hastalar için transplantasyona veya iyileşmeye köprü bir seçenek olabilir ve bu tür imkanlar hastanede mevcut değilse hastaneler arası transfer düşünülmelidir.

Akciğer nakli

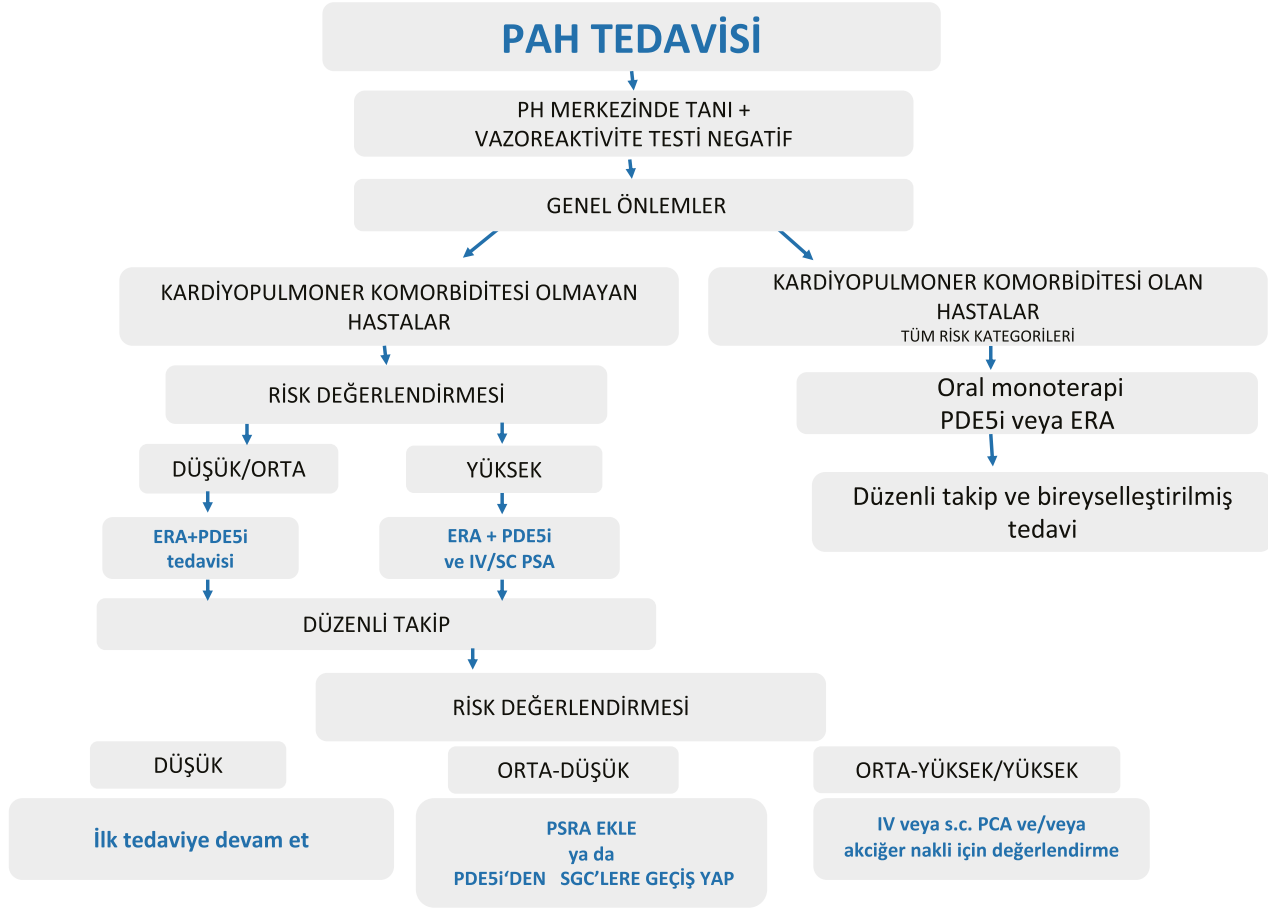
- Potansiyel olarak uygun adayların, orta-yüksek veya yüksek riskli veya REVEAL risk puanı >7 olan hastaların oral kombinasyon tedavisine yetersiz yanıtları olduğunda akciğer transplantasyonu değerlendirilmesi için sevk edilmesi,
- Subkutan veya IV prostasiklin analogları dahil optimize edilmiş tıbbi tedavi almasına rağmen yüksek ölüm riski olan veya REVEAL risk skoru ≥ 10 olan hastaların nakil listesine alınması önerildi.

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

- BDH ile ilişkili PAH hastalarında, mevcut kılavuzlara göre altta yatan durumun tedavisi önerildi.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

- HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında, güncel kılavuzlara göre antiretroviral tedavi verilmesi,
- HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında, komorbiditeler ve ilaç etkileşimleri dikkate alınarak, başlangıçta monoterapi, ardından gerekirse ardışık kombinasyon düşünülmesi gerektiği, önerileri yapıldı.



Şekil 1: Tedavi algoritması

Kaynaklar

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;11;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.

GRUP I - PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON İLE İLGİLİ YENİ NE VAR?

Prof. Dr. Gülen Hatemi¹, Prof. Dr. M. Serdar Küçükoglu²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Güncellenen ESC/ERS pulmoner hipertansiyon kılavuzunda Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyonu ilgilendiren 3 ana değişiklik olmuştur (1). Bunlardan ilki sınıflandırmayla ilgilidir. Yeni kılavuzda idiyopatik PAH grubu vazoreaktivite testine yanıt veremeyenler ve vazoreaktivite testine akut yanıt verenler olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Buna ek olarak kalıtsal PAH ve ilaç veya toksin ilişkili PAH gruplarındaki hastaların bazıları da vazoreaktivite testine akut yanıt verebileceğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca Grup 1'e "venöz/kapiller tutulum özellikleri gösteren (pulmoner veno-oklüsif hastalık / pulmoner kapiller hemangiomatozis) PAH" ve "yenidoğanda persiste eden pulmoner hipertansiyon (PPHN)" grupları eklenmiştir. Bu eklemelerle birlikte 2022 kılavuzunda yer alan Grup 1 sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

İkinci önemli değişiklik risk stratifikasyonu tablosunun, prognostik önemi olan ek ekokardiyografik ve kardiyak MR bulguları ile yeniden şekillendirilmesidir. Güncellenen kılavuzda risk sınıflaması, tanı için düşük (<%5), orta (%5-20) ve yüksek (>%20) olmak üzere üçe, takip için ise düşük, orta-düşük, orta-yüksek, ve yüksek olmak üzere dörde ayrılacak şekilde güncellenmiştir. Risk stratifikasyonundaki bu güncelleme bültenin tedavi bölümünde bahsedilen değişiklikler açısından önem taşımaktadır. Tanıda kullanılması öngörülen üçlü risk sınıflaması Tablo-2'de, takip için geliştirilen dörtlü risk sınıflaması Tablo-3'de gösterilmiştir.

PAH hastalarının izleminde WHO fonksiyonel kapasitesi, göğüs ağrısı, aritmi, siyanoz, ödem, jüğüler ven dolgunluğu, plevral effüzyon gibi klinik parametreler büyük önem taşımakla birlikte sağ ventrikül fonksiyonunun ekokardiyografi veya kardiyak MR gibi görüntüleme yöntemleri ile takibi kritiktir. PAH hastalarında başlangıçta, her 3-6 ayda bir ve klinik kötüleşme olduğunda değerlendirilmesi kuvvetle önerilen parametreler WHO fonksiyonel sınıflaması da dahil olmak üzere klinik değerlendirme, 6 dakika yürüme mesafesi, NT-proBNP'yi de içeren kan tahlilleri, EKG, ekokardiyografi veya kardiyak MR, arter kan gazları veya pulse oksimetridir. Stabil hastaların 3-6 aylık takiplerinde ekokardiyografi veya kardiyak MR kuvvetle önerilmemiş, düşünülebilir olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde hastanın bildirdiği değerlendirme ölçütlerinden hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçekleri ve kardiyopulmoner egzersiz testi de bu zaman noktalarında düşünülebilir olarak önerilmiştir. Sağ kalp kateterizasyonu başlangıç için kuvvetle önerilmiş, 3-6 aylık takipler ve klinik kötüleşme durumlarında düşünülebilir denmiştir. Biyobelirteç olarak hala BNP ve NT-proBNP dışında bir gösterge önerilmemektedir. Bunların da spesifisitesinin düşük oluşuna dikkat çekilmiştir.

Üçüncü önemli değişiklik ise tedavi algoritması ile ilişkilidir. Algoritmada başlangıç tedavisi basitleştirilmiş, kardiyopulmoner komorbiditelerin önemine, yukarıda açıklandığı şekilde tanı için üçlü, takip için dörtlü risk stratifikasyonu modeline, ve kombinasyon tedavisinin önemine vurgu yapılmıştır. Kardiyopulmoner komorbiditeler açısından hastalar 2 fenotipe sınıflanmıştır. "Sol kalp fenotipi" de denen ilk fenotip hipertansiyon, obezite, diyabet, koroner arter hastalığı gibi HFpEF risk faktörleri olan, fakat post-kapillerden ziyade pre-kapiller pulmoner hipertansiyonu olan, çoğunlukla kadın hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %30'unun öyküsünde atrial fibrilasyon vardır. "Kardiyopulmoner fenotip" denen ikinci fenotip ise DLCO <%45 olan, çoğu zaman hipoksik, ciddi sigara öyküsü olan ve sol kalp hastalığı için risk faktörleri taşıyan, yaşlı ve daha sık olarak erkek hastalardan oluşmaktadır. Ancak kılavuzu yazanların kendilerinin de belirttiği gibi bu 2 fenotipi birbirinden ayırmaya yarayacak kanıta dayalı kurallar yoktur. Dahası çalışmaların çoğunda bu gruplar iyi ayırt edilip sonuçları ayrı olarak bildirilmemiştir. Bu bültenin "Tedavi" başlıklı bölümünde tedavi ile ilgili değişiklikler ayrıntılı olarak açıklandığı için bu bölümde daha fazla tartışılmayacaktır.

Kılavuzda güncellenen bu 3 konuya ek olarak spesifik Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon alt grupları ile ilgili güncellenen ve vurgulanan noktalar aşağıda özetlenmiştir:

İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH

İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH açısından yeni eklenen önerilerde, pulmoner hipertansiyonun diğer nedenlerinin elendiği hastalarda, PAH ile ilişkili olabildiği bilinen ilaçlara veya toksinlere maruziyet olduğunda, bu durumun ilaç veya toksin ilişkili PAH olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu durumda ilacın mümkünse hemen kesilmesi ve PAH açısından orta/yüksek riskli hastalarda PAH tedavisine hemen başlanması önerilir. Düşük riskli hastalar ise şüpheli ilaç veya toksin kesildikten 3-4 ay sonra değerlendirilerek, hemodinami düzelmemişse PAH tedavisi başlanması düşünülebilir. Günümüzde PAH ile ilişkili olabileceği gözlenmiş olan ilaçlar Tablo-4’de sıralanmıştır.

Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH

Sistemik skleroz hastalarının pulmoner hipertansiyon açısından taranması özel bir önem taşır. Bu grupta rutin tarama yapılmasının ve hastalara hemodinamik bozuklukları daha hafifken tanı konmasının sürviyi arttırdığına dair veriler mevcuttur (2). Güncellenen kılavuzda da sistemik skleroz hastalarının ekokardiyografi, NT-proBNP ve solunum fonksiyon testlerini içeren multimodal bir yaklaşım ile yılda bir taranması önerilmiştir. DETECT, ASIG gibi bu amaçla geliştirilmiş algoritmalarından DETECT önceliklendirilmiş, bu algoritmanın geliştirilmiş olduğu grup olan, hastalık süresi 3 yıldan uzun, FVC düzeyi en az %40 ve DLCO düzeyi %60’ın altında olan hastaların DETECT algoritması ile taranması önerilmiştir (3). Tedavi açısından bu hastaların altta yatan hastalıklarının ilgili kılavuzlarda önerildiği şekilde yapılması, PAH tedavisinin ise idiyopatik PAH algoritmasında olduğu şekilde düzenlenmesi önerilmiştir. Ancak romatologlar tarafından geliştirilen sistemik skleroz kılavuzlarında pulmoner hipertansiyonu olan hastaların tedavisi ile spesifik bir öneri bulunmamaktadır. Bu grup hastada özellikle immünsüpresif tedavinin işe yarayıp yaramadığı tartışmalı bir konudur.

HIV hastalarında PAH

HIV hastalarında antiviral tedavilerdeki gelişmeler sonucunda sürvi uzamış, PAH sıklığı da azalmıştır (4). Bu yüzden kılavuzda asemptomatik HIV hastalarına rutin PAH taraması önerilmemiştir. Tedavide PAH spesifik ajanların antiviral ajanlarla birlikte kullanımının neden olabileceği yan etkiler göz önünde bulundurularak başlangıçta PAH tedavisi açısından monoterapi önerilmiştir. Daha sonra düşük risk durumu sağlanamayan hastalarda kombinasyon tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi önerisi güncellenen kılavuzda yer almıştır.

Portal hipertansiyon ilişkili PAH

Portal hipertansiyonu ve PAH ile ilgili getirilen bir yenilik ise, bu hastalarda PAH tedavisi ile PVR normal veya normale yakınsa karaciğer naklinin hastanın bireysel özellikleri gözetilerek değerlendirilmesi gerektiğidir. Diğer taraftan, portal hipertansiyonu ve sınıflandırılmayan pulmoner hipertansiyonu olan, örneğin yüksek oPAB, yüksek kardiyak output ve normal PVR’si olan hastalarda PAH için onaylı ilaçlar önerilmemiştir.

Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH (DKH ilişkili PAH)

Doğumsal kalp hastalıklarına pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı hastalığın seyrini olumsuz etkiler, klinik tabloyu ve prognozu kötüleştirir. Hastaların %3-7 sinde PAH gelişir. PH Grup 1 de yer alan DKH ilişkili PAH klinik sınıflandırılmasında değişiklik olmamıştır. Eisenmenger Sendromu, sistemik-pulmoner şartlara bağlı, küçük defektlere bağlı ve tamir sonrası görülen PAH alt grupları vardır. DKH ilişkili PAH kesin tanısında da sağ kalp kateterizasyonu esastır. Şant varlığında Fick metodu tercih edilmelidir. Oksimetrik ölçümler kullanılarak pulmoner ve sistemik dolaşım akımlarının hesaplanması gerekir. Yeni PAH ilaçlarının kullanılması bu grupta da prognozun iyileşmesine katkıda bulunmuştur.

Bu hastaların PH merkezlerinde multidisipliner yaklaşımla ele alınmaları gerekir. Hasta eğitimi, sosyal ve psikolojik destek tedavi yanısıra ihmal edilmemelidir. Şant kapatma 2020 ESC erişkin doğumsal kalp hastalıkları

kılavuzu ile belirlenen esaslara göre yapılmalıdır (5) (Tablo 5). Yüksek (>5 WU) pulmoner vasküler dirençli ASD hastalarının şantları kapatılmamalıdır.

İlaç tedavisinde başlangıçta endotelin reseptör blokerleri (bosentan sınıf 1 B , diğerleri II A endikasyon) fosfo-diesteraz 5 inhibitörleri, riosigat ve prostasiklinler (II A endikasyon) kullanılabilir. Başlangıçtan kombinasyon tedavisi (IIA endikasyon) ve ardışık kombinasyon (IIA endikasyon) uygulanabilir. Kalp-akciğer transplantasyonu seçilmiş tedaviye cevapsız olgularda bir seçenek olarak bildirilmiştir.

Venöz/kapiller tutulum bulguları gösteren PAH

Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH) ve pulmoner venooklusiv hastalığın (PVOH) ortak risk faktörleri benzer genetik substratları ve ayırt edilemeyen klinik bulguları onları Grup 1 PH içinde ayrı grup oluşturan tek bir hastalık olarak yer almalarını gerekli kılmıştır. Bu grupta septal ve pre-septal venülleri etkileyen post-kapiller lezyonlar intimada lumeni tıkayabilen gevşek, fibroz yeniden biçimlenme şeklindedir.

İPAH hastalarının %10 kadarı bu kriterleri karşılar (<1 olgu/1000000). İPAH'a göre erkek hakimiyeti vardır ve prognoz daha kötüdür. EIF2AK4 gen mutasyonları kalıtsal PVOH/PKH'a neden olur. Sistemik skleroz gibi bazı hastalıkların seyrini kötüleştirebilir veya alkileyici ajanlar (siklofosfamid, mitosin C) ve solventler (trikloretilen) gibi çevresel tetikleyicilere maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Tanıda venöz post-kapiller tutulum, kronik interstisyel tutulum ve kapiller proliferasyon düşündürülen düşük DLCO(<%50), hipoksemi ve kontrastsız toraks BT'de subplevral kalın septa çizgileri, sentrilobuler ground-glass opasiteler, mediastinal lenfadenopatiler gibi tipik radyolojik bulguların bulunması gereklidir.

Kaynaklar:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. Eur Respir J. 2022 Aug 30;2200879.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. 2005;52(12):3792-800
3. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. 2014;73(7):1340-49.
4. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. Heart 2006; 92: 1164–1166.
5. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.

Tablo 1 – Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun klinik sınıflaması

Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
1.1 İdiyopatik
1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıtı olmayanlar
1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
1.2 Kalıtsal
1.3 İlaç ve toksinlerle ilişkili
1.4 Farklı durumlarla ilişkili:
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Konjenital kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyazis
1.5 Venöz/kapiller tutulum özellikleri gösteren (pulmoner veno-oklüsif hastalık / pulmoner kapiller hemangiomatozis) PAH
1.6 Yenidoğanda persite eden pulmoner hipertansiyon (PPHN)

Tablo 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirme (üçlü model)

Prognozun belirleyicileri (1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<5)	Orta risk (%5-20)	Yüksek risk (>20)
Sağ kalp yetmezliği bulguları	Yok	Yok	Var
Klinik belirti ve bulgular- da progresyon	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arada bir	Tekrarlayıcı
WHO-FC	I, II	III	IV
6DYM	>440 m	165–440 m	<165 m
KPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/ kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/ min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/ kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biyobelirteçler	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	RA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg Perikardiyal effüzyon yok	RA alan 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19– 0.32 mm/mmHg Perikardiyal effüzyon minimal	RA alan >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Orta veya fazla miktarda perikardiyal effüzyon
Kardiyak MR	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
Hemodinami	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

Tablo 3. Takipte risk değerlendirme için dördümlü model

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

Tablo 4. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olabilecek ilaçlar

İlişkili olduğu kesin olan ajanlar	İlişkili olma olasılığı olan ajanlar
Aminorex	Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, mitomisin)
Benfluorex	Amfetaminler
Dasatinib	Bosutinib
Deksfenfluramin	Kokain
Fenfluramin	Diazoxide
Metamfetaminler	Direkt etkili antiviral ajanlar (sofosbuvir)
Toksik kanola yağı	Indirubin
	Interferon-alfa ve beta
	Leflunomid
	L-triptofan
	Fenilpropanolamin
	Ponatinib
	Selective proteasome inhibitors (carfilzomib)
	Çözücüler (trikloroetilen – PVOD için riskli)
	Sarı kantaron yağı

Tablo 5 - Şant Kapatılması İçin Önerilen PVR Sınırları

	Şant Lezyonları	Sınıf
Y	Şant lezyonu olan ve invaziv olmayan görüntülemelerde $\uparrow$ PAB bulgusu olan hastalarda invaziv PVR ölçümü zorunludur.	
Y/R	PVR'ye göre şant kapama önerileri ($Q_p:Q_s > 1.5$ ise) ;	
	< 3 WU: ASD, VSD ve PDA için	I
	3-5 WU: ASD, VSD ve PDA için	IIa
	≥ 5 WU fakat spesifik PAH tedavisiyle < 5WU oluyorsa: ASD için (sadece fenestre kapama)	IIb
	≥ 5 WU: VSD ve PDA için (sadece uzmanlaşmış merkezlerde bireysel değerlendirme)	IIb
	≥ 5 WU PAH spesifik tedaviye rağmen: ASD için	III

GRUP II - SOL KALP HASTALIKLARI İLİŞKİLİ PULMONER HİPERTANSİYON

Doç. Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Grup II pulmoner hipertansiyon (PH) ayrı bir hastalık değil, altta yatan sol kalp hastalığının (SKH) yarattığı bir komplikasyondur ve en sık görülen PH nedenidir. Sol kalp ile ilişkili her hastalık PH'ya neden olabilir (Tablo 1). 6. Dünya PH sempozyumundan beri ortalama PAB'ın >20 mmHg ve PAWB'nin >15 mmHg olması hemodinamik tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Sol kalp hastalıkları genel olarak postkapiller PH'ya neden olmakla birlikte bazı hastalarda prekapiller yatak da etkilenmekte yani kombine post- ve pre-kapiller PH görülebilmektedir. Son kılavuzdaki en önemli değişiklik prekapiller etkilenmeyi tanımlanmak için kullandığımız pulmoner vasküler direnç kriterinin >3 WU'dan >2 WU'ya çekilmesi olmuştur. Bu değişikliğe göre SKH-PH hemodinamik alt grup tanı kriterleri değişmiştir (Tablo 1)

TABLO 1. Sol Kalp Hastalığı İlişkili Pulmoner Hipertansiyon Klinik ve Hemodinamik Sınıflaması

Klinik sınıflama – Etiyoloji
• Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) ($EF \geq \%50$)
• Düşük ($\leq \%40$) veya hafif-azalmış ($\%41-49$) ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY veya HAEF-KY)
• Kalp kapak hastalıkları (aort ve mitral darlık/yetmezliği)
• Postkapiller PH'ya neden olan konjenital/kazanılmış kardiyovasküler durumlar
Hemodinamik Sınıflama – Tanımlar
SKH-PH tanım: PABort >20 mmHg ve PAWB >15 mmHg
• Postkapiller PH: PABort >20 mmHg ve PAWB >15 mmHg ve PVD ≤ 2 WU
• Kombine post- ve pre-kapiller PH: PABort >20 mmHg ve PAWB >15 mmHg ve PVD >2 WU

SKH, da PH gelişmesi ve PVR'de artış ilerlemiş hastalık süreci, kötü prognoz göstergesidir. Genel olarak kombine post- ve pre-kapiller PH olan SKH da prognoz daha kötüdür. Ancak bu hasta grubunda bile daha yüksek PVR, riski daha da katmanlandırmaktadır. Kılavuzda PVR'nin >5 WU olmasının ciddi ek prognostik bilgi sağladığı vurgulanmıştır. Prekapiller komponentin ciddi derecede yükseldiği (>5 WU) hastalar PH merkezlerinde ayrıntılı değerlendirilmelidir.

SKH da ciddi PH'nın eşlik etmesi kronik tromboemboli veya PAH gibi diğer hastalıklarla da ilişkili olabilir. Uyku apnesi, KAH gibi diğer komorbiditeler sıklıkla SKH'na eşlik ettiğinden PH oluşumunda bu hastalıklarında rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirilmelidir.

PH'ya çoğu zaman komorbiditeler eşlik ettiğinden SKH-PH ile ayrımının yapılması her zaman kolay değildir. Özellikle KEF-KY ile ayrım bazen çok güç olabilmektedir. Şikayetler ve fizik muayene çoğu zaman spesifik değildir. Benzer şekilde BNP/pro-BNP ayırıcı tanıda katkı sağlamamaktadır. EKG ve ekokardiyografi SKH ilişkili bulguları gösterebilir ancak sağ kalp hastalığı ilişkili bulgular birlikte olabilir. Kesin olmamakla birlikte bazı ipuçları ön-tanıda, hastanın fenotipini belirlemede yardımcı olabilir. (Tablo 2) Sol kalp hastalığı olasılık değerlendirilmesi 6. Dünya PH Sempozyumunda önerilmiştir, yeni kılavuzda da bu veriler güncelliğini korumuştur. (Tablo2)

SKH-PH ile diğer PH formlarını nasıl ayırt edeceğiz?

1. Altta yatan bir SKH'nın olup olmadığı değerlendirilmelidir. (KEF-KY, DEF-KY/HAEF-KY, kapak hastalığı..)
2. PH değerlendirilmesi ve hastanın fenotipinin belirlenmesi gereklidir (Tablo 2) (Başlangıçta: ekokardiyografi, EKG, BNP/NT-proBNP. Hafif PH varlığında sol kalp hastalığı da aşık ise ek tetkike gerek olmayabilir. Ancak ciddi PH olasılığının belirlenmesi durumunda KTEPH ve akciğer hastalıklarını dışlanmalı; bunun için ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, solunum fonksiyon testleri yapılmalı. Sol kalp hastalığı tanısı netleştirmek için kardiyak MRI istenebilir)
3. İnvazif hemodinamik değerlendirme

Prognoz veya yaklaşımı değiştirecek ise yapılmalıdır. Kateterde yaklaşım açısından en önemli parametre PVR'dir. Tüm basınç ölçümleri ekspiryum sonunda yapılmalıdır.

İnvazif hemodinamik değerlendirme kime yapılması önerilen durumlar:

- PAH veya KTEPH olasılığı varsa
- Ciddi pre-kapiller komponenti olan kombine post- ve pre-kapiller PH düşünülen hastalara, kateter yapılması fenotip belirlenmesine ve yaklaşıma/tedaviye etki edecek ise
- İleri kalp yetmezliği hastalarında kalp nakil olasılığını değerlendirme amacı ile

PAH mı KEF-KY mi ayrımında kateter sırasında normal PAWB saptanan hastalarda egzersiz veya sıvı yükleme gibi ek testler yol gösterici olabilir, SKH açısından uyarabilir.

Sıvı Yükleme Testi: PA basıncı yüksek ancak PAWB normal hastalarda beş-on dk içinde 500 cc izotonik yüklenmesi sonrası PAWP'nin >18 mmHg olması PH nedeni olarak KEF-KY olasılığını düşündürmelidir.

Tablo 2. Hasta Fenotipi ve PH Nedeni Olarak Sol Kalp Hastalığı Olasılığı

Özellik	SKH olası	SKH orta olasılık	SKH pek olası değil
Yaş	>70 yaş	60-70 yaş	< 60 yaş
Obezite, HT, dislipidemi, glukoz intoleransı, diabetes	>2	1 - 2	Hiçbiri yok
Bilinen SKH var mı	Var	Var	Yok
Kardiyak girişim öyküsü	Var	Yok	Yok
Atrial fibrilasyon	Şu an	Geçmişte	Yok
Yapısal sol kalp hastalığı	Var	Yok	Yok
EKG	LBBB veya LVH	Hafif LVH	Normal veya RV strain bulguları var
Ekokardiyografi	LA dilate (LAVI >34 ml/m ²) LVH Mitral akımda grade >2	LA dilate değil Mitral akımda grade < 2	LA dilate değil E/e' <13
KPET	VE/CO ₂ eğiminde hafif artış Egzersiz osilatuar ventilasyon	VE/CO ₂ eğiminde artış Egzersiz osilatuar ventilasyon	VE/CO ₂ eğimi yüksek Egzersiz osil. ventilasyon yok
KMR	LVH LA genişlemesi (LA strain veya LA/RA >1)		Sol kalp anomalisi yok

TEDAVİ

SKH-PH da temel tedavi stratejisi altta yatan sol kalp hastalığının tedavisinin optimize edilmesidir. Ancak hastalık süreci izole sol kalp hastalığından, eşlik eden kronik sağ kalp yetmezliğine kadar değişebilmektedir. Dolayısı ile sağ ventrikül fonksiyonunun korunması da önemli bir tedavi hedefidir.

- Sıvı yüklenmesi bulguları varlığında diüretikler tedavideki temel ilaçlardır.
- DEF-KY de sol ventrikül destek cihazı takılması ortalama PA basıncında önemli azalma hatta normalleşme sağlayabilir.
- KEF-KY de kan basıncı, sıvı yüklenmesi ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması, optimize edilmesi dolum basınçlarını ve PA basıncını düşürebilir.
- Interatriyal şant cihazlarının kullanımına yönlendirici bir öneri sunulmamıştır.
- İmplant edilebilen basınç sensörleri ile uzaktan PA basınç monitörizasyonu ile KY tedavisinin optimizasyonu (özellikle diüretik tedavinin ayarlanması) hastaların sonlanımının düzelmesi, hastane yatışlarının azalması açısından gelecekte ümit vaat edebilir. (PA basıncı-kılavuzluğunda KY tedavisi)
- Aort ve mitral kapak hastalıklarının girişimsel veya cerrahi tedavisi pulmoner basınçların normalleşmesini sağlayabilir ancak azımsanmayacak oranda hastada PH'nın devam ettiği görülebilmektedir.
- Ciddi triküspid yetmezliği sağ ventrikül için hacim yüküne neden olan bir durumdur, RV işini, remodelingi artırır. Önemli PVR yüksekliği ve/veya RV yetmezliği olan PAH hastaları veya kapak ilişkili olmayan SKH-PH hastalarında transkateter triküspid kapak işlemleri için çok özenli düşünülmeli ve uygun hasta iyi seçilmelidir. Çünkü bu işlem yarardan fazla zarar getirebilir.
- Ciddi triküspid yetmezliği olan cerrahi veya girişimsel kapak onarımı planlanan hastalarda ekokardi-yografinin sistolik PA basıncını etkin şekilde değerlendirememiş olabileceği akılda tutulmalı ve sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. (Sınıf IC)

PAH tedavisinde onaylı ilaçların grup 2 PH da yeri var mı?

- Kılavuz genel olarak SKH-PH da bu ilaçların kullanımını önermemektedir (sınıf III A)
- Ancak KEF-KY ilişkili kombine post- ve pre-kapiller PH da PDE5İ kullanımına ne evet ne hayır şeklinde öneride bulunulamayacağı belirtilmiştir. KEF-KY ilişkili PH da PDE5İ'lerinin kullanımının olumlu sonuçlarına dair iki randomize çalışma mevcuttur ancak spesifik olarak kombine post- ve pre-kapiller PH'lı hastaların alındığı çalışma yoktur. Dolayısı ile PDE5İ'lerinin olası kötü etkilerine dair net kanıt/değerlendirme olmadığından dolayı bu konuda kılavuz öneri sunmamıştır.
- KEF-KY ilişkili izole post-kapiller PH varlığında ise PDE5İ kullanımı önerilmemektedir (Sınıf III C)

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal* 2022; 43(38): 3618- 3731.
2. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904
3. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897
4. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903-975.

GRUP III - AKCİĞER HASTALIKLARI VE/VEYA HİPOKSIYE BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON

Prof.Dr. Zeynep Pınar Önen¹, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

GRUP İSİMLENDİRMESİ

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye “**bağlı**” pulmoner hipertansiyon (PH) isimlendirmesinde 2015 kılavuzuna göre terminoloji değişikliğine gidildi. Daha önceki kılavuzda ‘Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi “**nedeniyle**” PH tanımı kullanılıyordu. Yeni kılavuzda, bu ilişki bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi, doğrudan neden sonuç ilişkisi olarak tanımlandı.

TANIM

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH tanımı da tüm genel tanım da olduğu gibi, normalin üst sınırı olan değerlerle yapıldı (Ortalama PAB> 20 mmHg ve PVR > 2 WU olacak şekilde).

Genel olarak bu hasta gruplarında pre-kapiller tipte PH görüldüğü ve PCWP< 15 mmHg olarak beklendiği vurgulandı. Ancak ortak risk faktörleri nedeniyle mikst tipte PH görülebileceği hatırlatıldı.

En önemli vurgu hastaların tanısı için yapılacak testlerinin, altta yatan hastalığın alevlenme dönemlerinde değil, hastalık stabillken yapılmasının önemi vurgulandı.

Ayrıca bu gruptaki hastaların %70’nin hayatları boyunca PH geliştirmezken %20 sinin ağır olmayan PH geliştirebilecekleri %5-10 hastada ise ağır PH ortaya çıkabileceği verisi paylaşıldı. Ağır PH için 2015 kılavuzunda ortalama, PAB> 35 mmHg veya ortalama PAB ≥25 mmHg ve KI<2,5 L/min/m² olarak tanımlaması yapıldığı, ama asıl prognozu kötü olan olguların, PVR>5WU olan olgular olduğu vurgusu yeni kılavuzda eklendi. Bu nedenle ağır PH tanımı için PVR sınırı uygulaması önerildi.

SINIFLAMA

Grup III olarak tanımlanan bu hasta grubunda sınıflamada bazı değişiklikler oldu. Bir önceki kılavuzda Grup V de yer alan lenfanjiyoleyomiyomatozis (LAM) hastalarında görülen PH’nın, hastalığın ağırlıklı olarak parenkim tutulumuna ilişkin gelişmesi nedeniyle Grup III içerisine dahil edildi. Ayrıca alt grup isimlendirmelerinde, altta yatan hastalığın fonksiyonel etkisine göre isimlendirme şeklinde değişikliğe gidildi. Hipoventilasyon sendromları kapsamı genişletildi. Bu grupta eşlik eden KOAH ve/veya gündüz hipoventilasyonu yok ise ‘uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının’ izole PH oluşturmadığı için tablodan tamamen çıkartıldı (Tablo 1). Yedi yerine 6 alt gruba sınırlandırıldı.

Tablo1. Grup 3 PH: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH

- | |
|---|
| 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları ve amfizem |
| 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları |
| 3.3 Mikst tipte restriktif ve obstrüktif tipte akciğer hastalıkları |
| 3.4 Hipoventilasyon sendromları |
| 3.5 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi (Ör. Yüksek irtifa) |
| 3.6 Gelişimsel akciğer hastalıkları |

EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Toplumda bu hastalıkların görülme sıklığının yüksek olması ve hipoksinin tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmasının altı çizildi. Bu grupta PH oluşturma temel mekanizmasının hipoksi olduğu tanı ve tedavi için de önemi hatırlatılarak bir kez daha ön plana çıkartıldı.

TANI

Bu kılavuzda tüm PH alt gruplarında yer alan hastaların tanısallık yaklaşımlarını kolaylaştırmak için klinik karekter özellikleri tanımlandı. Grup III de yer alan hastaların klinik özelliklerine bakıldığında: Sigara öyküsü olan, ileri yaş erkek hastalar, AKG de hipoksemi ile hipokapni olabilen, parankim hastalığı nedeniyle DLCO %45 olan, sintigrafide uyumlu defektlerin dikkat çektiği, egzersiz testinde ventilasyon işi artarken CO₂ üretiminin artmadığı ve pre-kapiller tipte PH görüldüğü tanımlandı.

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi olan hastalarda, PH şüphesinde başlangıçtan itibaren, tek başına ekokardi-yografi (EKO) yerine; Arter kan gazı (AKG), diffüzyon kapasitesinin de değerlendirildiği solunum fonksiyon testleri (SFT ve DLCO) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) birlikte yorumlanması önerildi. Tek başına EKO ile yapılan ölçümlerde, ileri derecede akciğer hastalığı olan olguların, sistolik PAB değerinin gerçek değerden yüksek hesaplanmasının kaçınılmaz olduğu vurgulandı. Yukarıda da belirttiğimiz gibi altta yatan hastalığın ve hipoksinin tedavi edildiği optimum koşullarda olan hastalarda ağır PH görülürse, olguların deneyimli merkezlerde tanı ve tedavi için bireysel değerlendirilmesi önerisi yapıldı.

Daha önceki kılavuz da grup III de yer alan hastaların tedavi planı düşünülüyorsa, deneyimli merkezlerde sağ kalp kateteri (SKK) öneriliyordu. Artık tedaviden bağımsız, **ağır PH olan tüm olgularda**, deneyimli merkezlerde **SKK** öneriliyor. İntratorasik basınç değişiklikleri sırasında nasıl SKK yapılması gerektiği detaylı olarak tanımlandı. Elde edilen hemodinamik veriler tedavi gerektiriyorsa bir sonraki basamağa ilerlemeyi önererek hemodinamik değerlendirmenin bu grupta da gerekliliği vurgulandı. Ayrıca akciğer transplantasyonu dahil cerrahi tedavi planı yapılacak ise SKK yapılması önerildi.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Grup III de yer alan hastaların tedavisinde:

- Altta yatan hastalığın tedavisinin uygun şekilde yapılması
- Oksijen destek tedavisinin, gerektiğinde non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) dahil çok sıkı bir şekilde uygulanması
- Gereğinde pulmoner rehabilitasyon programına alınması
- Bu grupta PAH spesifik tedavilerle ilgili elde edilen verilerin değişken hatta çoğu zaman zararlı olduğu verisi vurgulandı
- KOAH hastalarının kayıt çalışmalarından elde edilen bazı veriler, olguların sadece %30'unun PDE5 inhibitörleri ile tedaviden fayda gördüğünü tanımlasa da, henüz tüm grup için PAH spesifik tedavinin etkin ve güvenli olduğunu tanımlayan veri bulunmamaktadır yorumu yapıldı.
- İnterstisyel akciğer hastalığına (İAH) ikincil PH olgularında gerek mono gerekse kombinasyon tedavileri ile ERA'ların kullanılmaması önerildi
- Diğer taraftan KOAH ve İAH larda PDE5 inhibitörleri ile ilgili soruların henüz tam olarak cevaplanmaması nedeniyle, PICO III numaralı sorusu kılavuzda ayrıca ele alındı. Buradan elde edilen bilimsel verilerin yeterli olmaması nedeniyle öneri ya da karşıt görüş belirtmedikleri vurgusu dikkat çekti
- Spesifik olarak ambrisentanin İPF ye bağlı PH varlığında kullanılmaması
- Yine spesifik olarak riosiguatin İAH a bağlı PH varlığında kullanılmaması
- Ancak tek bir kesitsel çalışmaya dayanarak inhale treprostoinin İAH hastalığına ikincil PH varlığında düşünülebileceği önerisi geldi
- Ağır PH hastalığı olmasa bile hastalara akciğer transplantasyonunun önerilmesi tavsiye edildi

Kaynaklar

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escibano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;11;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.

GRUP IV - KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

2015 kılavuzunda 115 kez KTEPH geçerken, 2022 kılavuzunda bu sayı 216 ya yükselmiştir. Bu da KTEPH hastalığında artan farkındalığın en önemli kanıtıdır. Yeni kılavuzda göze çarpan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

Tanı

1. **Kronik Tromboembolik Pulmoner Hastalık-(KTEH)**'tanımı yapılmıştır: Geçirilmiş pulmoner emboli (PE) sonrası pulmoner arterde devam eden fibrotik daralmalar nedeni ile şikayetleri devam eden hastalarda pulmoner hipertansiyon (PH) varlığı veya yokluğunda 'KTEH' tanımı kullanılmaya başlanmıştır; İstirahatte PH olmaz iken egzersiz PH ve/veya artmış ölü boşluk ventilasyonu nedeni ile nefes darlığı görülür. Semptomatik hastalarda KTEH/KTEPH araştırılması kanıt düzeyi I ve bu hastaların bir KTEPH merkezine sevk edilmeleri kanıt düzeyi I ile önerilmektedir.
2. PH değerlendirme sırasında yapılan ekokardiyografide düşük ihtimal PH saptandığında kardiyopulmoner egzersiz testi yada stres ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.
3. **Akut Pulmoner Emboli mi yoksa KTEPH mi ayırımı:** (a) Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)'de KTEPH'in radyolojik bulguları var ve/veya ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) >60 mmHg ; (b) post-PE döneminde dispne yada fonksiyonel kapasitede azalma var,(c) KTEPH risk faktörleri olan yada yüksek KTEPH tahmin skoru olan asemptomatik hastalar.
4. Negative BTPA, KTEH'i dışlayamaz. Dijital substaksiyon anjiyografi (DSA) tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir

Tedavi

1. KTEPH tedavisinde '**multimodal yaklaşım**' ifadesi kullanılmaktadır. Bu pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) ve ilaç tedavilerini içerir.
2. Hastalık anatomik yerleşimine göre '**proksimal**', '**distal**' ve '**mikrovaskülopati**' olarak 3 kısımda ele alınmaktadır. Genel olarak multimodal tedavi seçimi bu anatomik yerleşim dikkate alınarak yapılır.
3. Ömür boyu antikoagülasyon tedavisi yapılması ve bu amaçla valfarin ve/veya yeni çıkan oral antikoagülasyon ilaçlarının (YOAK) kullanılması önerilmektedir. (Kanıt düzeyi I)
4. KTEPH teşhisinde antifosfolipid sendromu araştırılmasının altı çizilmektedir.
5. KTEH de antikoagülasyon kullanımına hasta odaklı karar verilmelidir (Kanıt düzeyi -IIa).

Cerrahi Tedavi

1. Cerrahi, ilk sırada yer alan tedavi seçeneğidir. Geçen kılavuzda cerrahi IC kanıt düzeyinde iken yeni kılavuzda **IB** olarak kanıt düzeyinin arttığı görülmektedir. Ameliyat kararı veya diğer tedavi seçeneklerinin aynı merkezde çalışan yada sıkı ilişkide olunan **tecrübeli PEA cerrahı** tarafından verilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi I)
2. Diğer bir yenilik semptomatik **PH gelişmemiş KTEH hastalarında PEA**, klinik ve hemodinamik iyileşmeyi sağlamak için önerilmektedir. (Kanıt düzeyi -IIa ve C)

İlaç Tedavisi

1. **Riosigat** (Kanıt düzeyi I)
2. **Treprostinil s.c** ile Faz 3 çalışması var: Yüksek doz ilaç verilen inop veya PEA sonrası devam eden PH hastasında düşük doz ilaç verilen gruba göre 24.haftada artmış 6 dk yürüme test sonuçları ile endikasyon almıştır (Kanıt düzeyi Iİb)
3. **Masitentan** 10 mg ile yapılan Faz 2 çalışma: sadece in-op KTEPH vakalarında plaseboya göre 16 ve 24.haftalarda düzelmiş PVR ve artmış 6 dk yürüme test sonuçları bildirildi. İn-op veya nüks/kalıcı KTEPH hastalarında Macitentan 75 mg ile Faz 3 çalışma yürütülmektedir.

Girişimsel tedavi

Balon Pulmoner Anjioplasti (BPA)

1. Seçilmiş inop KTEPH yada PEA sonrası nüks/kalıcı PH hastalarında hemodinamik düzelme (PVR azalması % 49–66), sağ kalp fonksiyonlarında iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artış sağlamaktadır. (**Kanıt düzeyi Iİb'den I'e yükselmiştir**)
2. Uzun dönem sonuçları yüz güldürücüdür fakat kanıt şu an çok azdır. BPA'da basamaklı girişimsel yaklaşım önerilmekte ve tecrübe ile başarının cerrahideki gibi direkt ilişkisi vurgulanmaktadır. Önemli bir öğrenme eğrisi olduğu için BPA'nın tecrübeli KTEPH merkezlerinde yapılması önerilmektedir.
3. İşlem öncesi ilaç tedavisi ile komplikasyonlar azalabileceğinden **PVR>4 WU olan hastaların BPA öncesi tedavi edilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi Iİa).**
4. Seçilmiş semptomatik **KTEH hastalarında segmental/subsegmental lezyonlar BPA** ile başarılı tedavi edilebilir, istirahat ve egzersizde klinik ve hemodinamik iyileşme görülür (Kanıt düzeyi -Iİa ve C).

Pulmoner Arter Denervasyonu (PADN) ile ilgili ilk sonuçlar PEA sonrası kalıcı PH hastalarında artmış egzersiz kapasitesi ve düzelmiş pulmoner hemodinamik sonuçlar vermektedir fakat bu sonuçlar teyit edilmeyi beklemektedir.

Multimodal tedavi: Pulmoner endarterektomi, ilaç ve BPA içerir.

1. PVR'si yüksek olan hastalara endartrektomi öncesi bir süre ilaç tedavisi vermek eğilimi, gerçek tedavi seçeneği olan endartrektomiye geciktirmesi bakımından tartışmalı bir uygulamadır.
2. PEA sonrası birçok hastada PH devam edebiliyor veya tekrar yükseliyor. Bu durumda mPAP $\geq$ 30 mmHg ise ilaç tedavisi başlanmalıdır ve mPAP $\geq$ 38 mmHg ve PVR $\geq$ 5 WU ise uzun dönem sağ kalım oranlarının düşük olduğu unutulmamalıdır.
3. Miks lezyon varlığında; bir akciğerde ulaşılabilir cerrahi lezyon ve diğer akciğer ise in-op olabilir. Bu durumda PEA ve in-op akciğerde BPA (aynı seans veya başka bir seansta) yapılabilir.
4. BPA öncesi medikal tedavinin, pulmoner basınçları düzelterek BPA güvenilirliğini arttırdığına dair kanıtlar vardır. Kanıt düzeyi sınırlı olduğundan öneri sadece şartlı olarak belirtilmiştir.

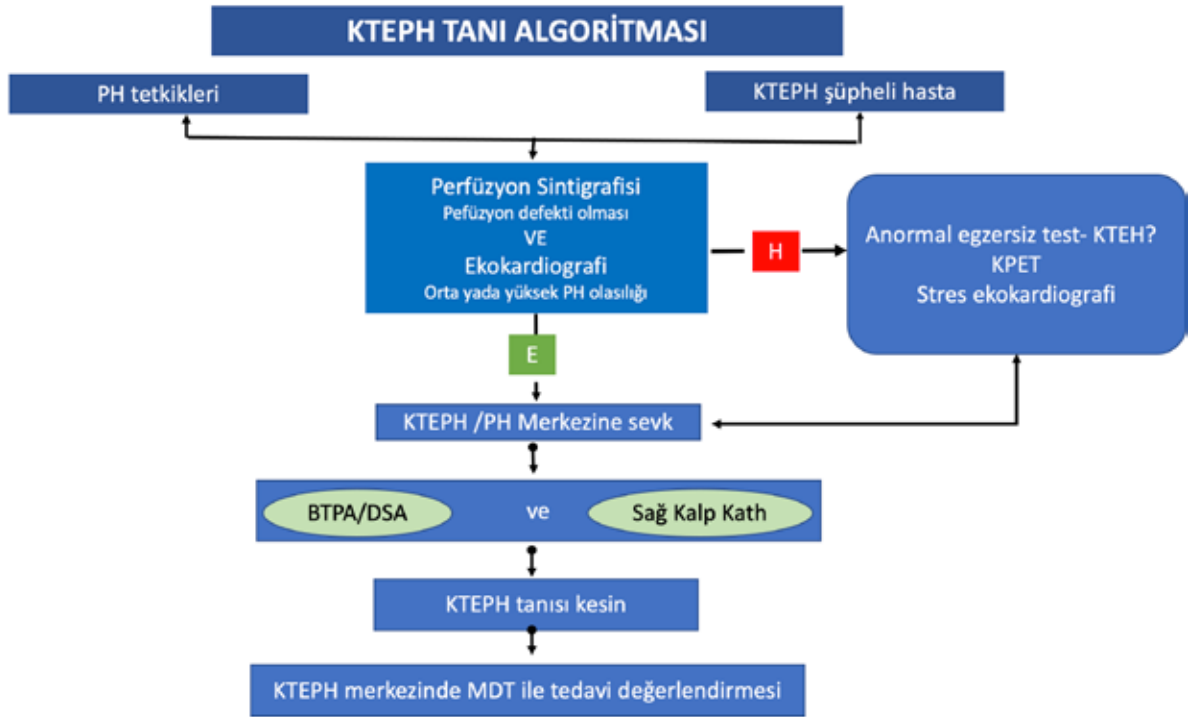
Takip

1. Pulmoner endarterektomi ve BPA sonrası düzenli takip şarttır
2. 3-6. ayda sağ kalp katateri ile değerlendirme yapılarak multimodal tedavi değerlendirilir.
3. Başarılı tedavi sonrası yıllık takip ekokardiografi ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi ile yapılarak nüks PH varlığı araştırılmalıdır.
4. PAH için geliştirilmiş ESC/ERS yada REVEAL risk skorlamasının ilaç tedavisi alan KTEPH hastalarında da risk değerlendirmesi amacıyla kullanılabilir denmiştir ama bu kullanımın tedavi değişiklikleri veya hasta sonuçları üzerine etkisi bilinmemektedir.

5. Pulmoner endarterektomi/BPA yada ilaç tedavisi sonrası tedavi hedefinin ne olduğuna dair bir bilgi yada uzlaşma yoktur. Birçok uzman, fonksiyonel sınıfın düzelmesi (WHO FS I-II) ve/yada işlem sonrası (cerrahi yada son BPA) 3-6.ayda sağ kalp katater ile elde edilen istirahatteki hemodinamik ölçümlerin normal yada normale yakına olması ve yaşam kalitesinin düzelmesini tedavi hedefi olarak kabul etmektedir.

10.3. Kronik trombo-embolik pulmoner hipertansiyon ekip ve tecrübe kriteri

1. Hasta sonuçlarını en iyi hale getirmek için KTEPH merkezleri bir PH merkezi için gerekli tüm kriterlere sahip olmalı (Bölüm 12) ve bir KTEPH multidisipliner ekip oluşturmalıdır; bu ekip yüksek sayıda ameliyat/BPA yapılan bir merkezde eğitim almış PEA cerrahı, BPA girişimselcisi, PH uzmanı ve toraks radyoloji uzmanı içerir.
2. İdeal olarak KTEPH merkezlerinin yılda 50'den fazla pulmoner endarterektomi ameliyatı ve 30 hasta/yıl yada 100 BPA/yıl yapmaları , cerrahi ve/veya BPA'nın daha iyi sonuçlanması için gerekli görülmektedir (**Kanıt düzeyi IIa**). Ülkelerin nüfusları göz önüne alınarak bu rakamlar değişebilir ancak işlem hacmi yoğun olan merkezlerde yoğunlaşılması idealdir.



Resim Algoritma kısaltmalar:

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

PH: Pulmoner Hipertansiyon

H: Hayır

E: Evet

KTEH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hastalık

KPET: Kardiopulmoner egzersiz testi

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

DSA: Dijital Substraction Anjiyografi

Kath: Kataterizasyonu

MDT: Multidisipliner Ekip

GRUP V - BELİRSİZ VE /VEYA ÇOK FAKTÖRLÜ MEKANİZMALARLA İLİŞKİLİ PULMONER HİPERTANSİYON

Doç. Dr. Ümit Yaşar Sinan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalarla ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH), kompleks ve zaman zaman pulmoner vasküler tutulumla örtüşen çeşitli patolojileri içermektedir (**Tablo 1**) (1). Pulmoner hipertansiyon tipleri içerisinde üzerinde en az çalışılan ve bilgi sahibi olunan tip olmakla birlikte, tüm dünyadaki PH hastalarının önemli bir bölümünü grup 5 PH hastaları oluşturmaktadır (2). Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırılmasının temeli ilk kez 1998 yılında atıldıktan sonra, grup 5 PH hastalarının klinik sınıflandırılmasında zaman içerisinde önemli değişiklikler yapıldı. İlk başlarda bu grup ‘pulmoner arteri doğrudan etkileyen bozukluklar’ olarak adlandırılırken, ardından 3. Dünya PH sempozyumu sırasında ‘çeşitli’ nedenlere bağlı PH (3) ve en nihayetinde bugünkü adını aldı (4,5). Grup 5 PH nedenleri arasında orak hücreli anemi ve kronik miyeloproliferatif hastalıklar gibi hematolojik bozukluklar, sarkoidoz gibi sistemik hastalıklar; glikojen depo hastalıkları gibi metabolik bozukluklar; kronik böbrek yetersizliği, pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati ve fibröz mediastinit gibi diğer bozukluklar yer almaktadır (1). Bu hastalıkların yaygın bir özelliği PH’ye neden olan mekanizmanın net anlaşılmamış olması ile birlikte; hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler yeniden şekillenme, tromboz, fibrotik hasar ve/veya pulmoner vasküler yatağa dışarıdan bası, vaskülit, yüksek debili kalp yetersizliği ve sol kalp yetersizliği gibi nedenlerin tek başına veya kombine halde PH gelişimine katkıda bulunmasıdır. Bu nedenle bu hastalar altta yatan nedene yönelik dikkatli bir incelemeye tabi tutulmalı ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir.

Tablo 1. Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalarla ilişkili (Grup V) PH nedenleri.

Pulmoner hipertansiyonla ilişkili hastalıklar	
Hematolojik hastalıklar	Kalıtımsal ve edinsel kronik hemolitik anemi - Orak hücre hastalığı β talasemi - Sferositoz - Stomatositoz - Otoimmün bozukluklar Kronik miyeloproliferatif bozukluklar - Kronik miyeloid lösemi - Polistemia vera - İdiyopatik miyelofibroz - Esansiyel trombositopeni - Diğerleri
Sistemik bozukluklar	Sarkoidoz Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz Nörofibrinomatöz tip 1
Metabolik bozukluklar	Glikojen depo hastalığı Gaucher hastalığı
Kronik böbrek yetersizliği hemodiyaliz	
Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati	
Fibröz mediastinit	

5.1 Hematolojik bozukluklar

Orak hücreli anemi, -thalasemi, sferositoz, stomasitoz ve otoimmün hastalıklar gibi hemoglobinopatiler ve kronik hemolitik anemiye neden olan patolojiler, değişen sıklıkta (%2-10) PH'ye neden olarak, mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Artmış debi, sol kalp hastalığı, tromboembolik hastalık, artmış vizkosite ve endotel disfonksiyonu bu hastalarda PH'ye neden olan temel mekanizmaları oluşturmaktadır.

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar içerisinde PH ile ilişkilendirilebilecek çeşitli patolojiler (kronik miyeloid lösemi-KML, polistemia vera-PV, idiyopatik miyelofibroz, esansiyel trombositopeni ve diğerleri) yer almaktadır. Dalak tutulumu, anemiye bağlı hiperdinamik durum, porto-pulmoner hipertansiyon (PoPH), artmış venöz tromboemboli riskine bağlı kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişimi, hepatik ven trombozuna bağlı Budd-Chiari sendromu, tedavide kullanılan dasatinib, bosutinib ve ponatinib gibi ajanlara bağlı PH, bu hastalarda pulmoner vasküler yatakta basınç ve direnç artışına neden olan belli başlı mekanizmalardır. Yaygın değişken immün yetersizlik, immunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık, Castleman hastalığı ve polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal immunglobülin, deri değişiklikleri (POEM) sendromu gibi diğer hematolojik bozukluklarda da PH tanımlanmıştır.

Splenektominin PH için bir risk faktörü mü yoksa eşlik eden bir durum mu olduğu tartışması uzun süre devam etti. Splenektomi -thalasemi de dahil olmak üzere pek çok hematolojik bozuklukta PH'ye neden olan ana mekanizma. Splenektomi özellikle de KTEPH gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü. Bununla birlikte, splenektomi varlığı ile başka hiçbir özel fenotip veya klinik davranış değişikliği ilişkilendirilmemiştir. Tüm bu bilgiler ışığında splenektomi grup 5 PH nedenleri arasında artık yer almamaktadır.

5.2 Sistemik ve metabolik hastalıklar

Grup V PH içerisinde sınıflandırılan metabolik hastalıklar arasında sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (LAM), nörofibrmatöz tip 1, glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığı yer almaktadır. Bu hastalıklar için de PH'ye neden olan temel, baskın mekanizmayı belirlemenin zor olduğunu belirtmekte fayda var. Bu hastalıklar içerisinde LAM ılımlı PH'ya neden olmakta ve akciğer parankim tutulumu PH gelişimi için temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Sarkoidoz ise, akciğer parankim tutulumu, sol kalp hastalığı, dışarıdan PA basısı veya doğrudan pulmoner vaskülopati yaparak PH'ye neden olmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunun sıklığı artmıştır. Hatta bu hastalarda tiroid disfonksiyonunun derecesi sağ kalımla ilişkilidir. Ancak splenektomi gibi tiroid fonksiyon bozukluğunun varlığı da bu hastalarda özel bir klinik durumu yansıtmamaktadır. Tiroid disfonksiyonu PH için nedenden ziyade sadece eşlik eden bir komorbiditeyi ve risk durumunu ifade etmektedir. Bu nedenle tiroid disfonksiyonu daha fazla grup V PH içerisinde yer almamaktadır. Yine daha önce grup V PH nedenleri arasında yer alan lenfanjiyomiyomatozis, PH'ye neden olan temel mekanizmasının akciğer parankim tutulumu olması nedeniyle artık grup 3 akciğer hastalığı ve/veya hipoksiyle ilişkili PH nedenleri arasında yer almaktadır.

Kronik böbrek yetersizliğinde en sık görülen kombine pre, post-kapiller PH fenotipidir. Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati PH'nin nadir bir nedeni olup, küçük çaplı pulmoner arterlerde, pulmoner venlerde ve lenfatik sistemde tümör mikroembolisine bağlı tıkaçıcı fibrointimal yeniden şekillenmeyi ifade etmektedir. Bu patoloji karsinomlarda özellikle de gastrik karsinomda görülmektedir. Fibröz mediastinitte ise pulmoner arterlere ve venlere dışarıdan basıya bağlı hem post-kapiller hem de prekapiller PH gelişebilmektedir.

Kaynaklar

1. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). European Heart Journal 2022; 43(38):3618-3731.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801913.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:5-12.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:34-41.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:43-54.

ESC2022 PH KILAVUZUNA PEDİYATRİK BAKIŞ

Prof. Dr. Serdar Kula

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Pulmoner hipertansiyon ile yakından ilgilenen hekimlerin merakla beklediği ESC2022 PH kılavuzu (1), 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumundaki en önemli önerilerden biri olan hemodinamik değişikliklere vurgu yaparak, dikkatli ve detaylı değerlendirmeler sonucunda özellikle pulmoner vasküler direnç (PVR) ve egzersiz PH tanımlarının bu yeni kılavuzu zorunlu kıldığı tespiti ile yayınlandı.

Peki bu yeni kılavuzda neler ön plana çıkmaktaydı? Sınıflamada küçük değişiklikler, daha erken tanı koymayı hedefleyen bir algoritma, risk değerlendirme tablosunda değişiklikler, tedavi algoritmasında kardiyopulmoner komorbiditelere dikkat çeken ve takipde daha kolay karar vermeyi sağlayan dört katmanlı bir risk model, sol kalp hastalıklarına ve akciğer hastalıklarına bağlı PH için yeni öneriler, KTEP tanımında ve tedavisinde yeni düzenlemeler, PH merkezlerine yönelik yeni standartlar ve klinikte sıkça karşılaşılan sorulara yönelik öneriler ESC2022’de öne çıkan yeniliklerdi.

Elbette pediatrik pulmoner hipertansiyon için de yeni öneriler kılavuzda yer almaktaydı. Yedi yıl önce yayınlanan ESC kılavuzu ve ardından Amerikan Kalp Birliği (2) ve Avrupa Pulmoner Hipertansiyon ve Vasküler Hastalık Ağının kılavuzları (3) ile pediatrik pulmoner hipertansiyon, erişkinlerin hakim olduğu pulmoner hipertansiyon dünyasında giderek daha geniş bir şekilde kendine yer bulmaya başlamıştı. Bu kılavuzda da pediatrik PH için nelerin değiştiğini hep birlikte inceleyelim.

Kılavuzda yapılan yeniliklere pediatri penceresinden baktığımızda ilk göze çarpan; hastalığın şiddeti ve risk değerlendirmesinde komorbiditelerin de dikkate alınmasıdır. Bu hastaların, düşük risk profiline her zaman ulaşamayacağı kabul edilerek tedavinin optimizasyonun bireysel olarak yapılması gerekliliğine ısrarlı bir vurgu yapılmaktadır (Sınıf IIa). Bu öneri hem erişkin hem de pediatrik hastalar açısından önemlidir. Pediatrik PH hastalarında sıklıkla eşlik eden komorbiditeler nedeniyle, kılavuzdaki bu öneri doğrultusunda tedavi bireyselleştirilmelidir.

Pulmoner hipertansiyon tanımı için eşik PVR değerinin 2 WU’ye düşürülmesiyle birlikte, şanlı hastalarda eğer $PVR < 3$ WU ise şantın kapatılması önerisi kılavuzdaki değişikliklerden biridir. Hatırlayacağınız gibi bu daha önceki kılavuzda 4 WU idi. Bu noktada şu soru aklımıza gelebilir; pediatrik hastalar için de aynı durum geçerli mi? Bu soruya yanıt vermeden önce ESC2022’nin PVR’nin hesaplamasında vücut yüzey alanı önemli bir yere sahip olduğuna vurgu yaparak, PH tanımında bu değer çocuklar için ≥ 3 WU.m² olarak kalması gerektiğini belirtmektedir. Öyleyse, operabilite için alt sınır değerinin de çocuklar için değişmemesi gerekecektir.

Pediatrik PH’a spesifik önerilerin özetlendiği bölümde ise her zaman vurgu yapılan bir konu ilk sırada yer almakta. Tanı, kalp kateterizasyonu, akut vazoreaktivite testi ve tedavi mutlaka PH konusunda özgün deneyim sahibi merkezlerde yapılmalıdır (Sınıf I).

Pediatrik pulmoner hipertansiyon bölümünü okurken aslında kılavuzların hazırlanışında her zaman tarafsız olunmadığı fikrim yeniden pekişti. Pediatrik PH için insidans verilirken 2011 yılındaki Hollanda kayıt çalışmasının (4) 63,7 / milyon olan verisi yuvarlanarak 64 / milyon çocuk şeklinde tek kaynak olarak sunulmaktadır. Aynı çalışmaya dayanarak idiyopatik PAH ve DKH-ilişkili PAH oranları sırasıyla 0,7 / milyon ve 2,2 / milyon olarak kılavuzda yer almaktadır. Oysa pulmoner hipertansiyon toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir (Tablo 1). Ülkemiz kayıtlarının değerlendirildiği 2016 yılına ait bir çalışmamızda idiyopatik PAH için bu oran 11,7 / milyon çocuk, DKH ilişkili PAH için ise 9,5 / milyon çocuk olarak saptanmıştır (5). Pediatrik PH için ülkemiz insidansı ise 22,7/milyon olarak belirtilmektedir.

Tablo 1 : Pulmoner hipertansiyon insidansı

	İnsidans	Kaynak	Ülke
İPAH			
	0,5 / milyon	Moledina 2010	İngiltere
	0,7 / milyon	Von Loon 2011	Hollanda
	0,5 / milyon	Del Cerro 2014	İspanya
	11,7 / milyon	Pektaş A, Kula S 2016	Türkiye
APAH			
	2,2 / milyon	Von Loon 2011	Hollanda
	9,5 / milyon	Pektaş A, Kula S 2016	Türkiye

Günümüzde artık çok iyi bilindiği üzere pediatrik pulmoner hipertansiyonda gelişimsel akciğer hastalıkları, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, genetik bozukluklar ve eşlik eden sendromlar en az doğuştan kalp hastalıkları kadar önem taşımakta ve hatta çoğu zaman onlara eşlik etmektedir. Kılavuzda bu noktaya yeniden değinilmekte ve gerekli durumlarda detaylı bir değerlendirme sonrası hastalarda risk belirlemek için genetik çalışma yapılabileceğine vurgu yapılmaktadır.

Pediatrik pulmoner hipertansiyon hastalarının sınıflandırmaları yapılırken ortak kullanılan sınıflama tablosuna uyulması ve gerekli durumlarda gelişimsel akciğer hastalıkları, kompleks doğuştan kalp hastalıkları, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ve doğuştan post kapiller obstruktif lezyonlar için özel olarak sunulan ek tabloların da pediatrik pencere için önemli olduğuna değinilmektedir. Böylece temelde sade kullanışlı bir kılavuz sunulurken gerekli durumlarda detaylar için ek tablo ve öneriler kullanıcılara sunulmakta ve gelecekte pediatrik PH'un tek başına bir kılavuzu olacağı hissiyatını güçlendirmektedir.

Tanı ve risk değerlendirme

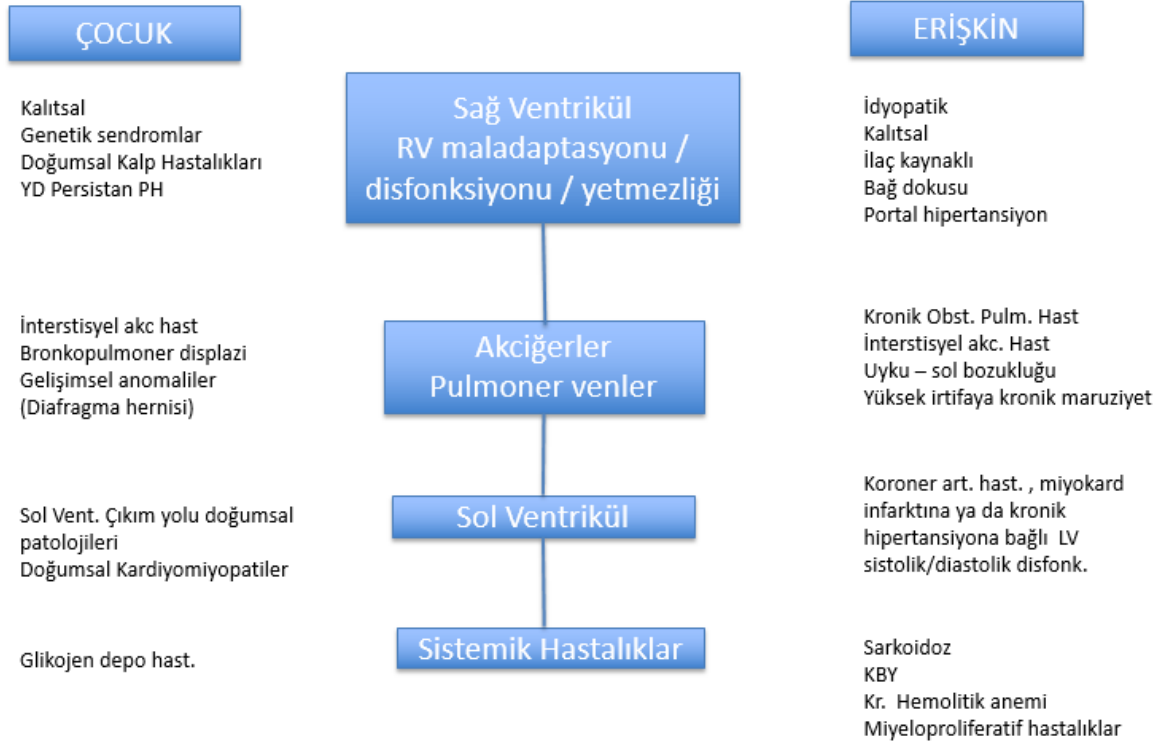
Tanı için kalp kateterizasyonu ve AVT dahil tüm tanısal testlerin yapılması gerekliliğine özellikle vurgu yapılmaktadır. Tanı sürecinde spesifik etyolojiyi ortaya koyacak şekilde detaylı bir incelemenin önemine de değinilmektedir. Aslında bu TOPP kayıt çalışmasından beri bilinen bir gerçektir. Hastalar olası tüm etyolojik nedenlere yönelik olarak yaşa uygun bir şekilde detaylı araştırılmalıdır. Bu durum, bu incelemelerin yapılabilmesi için doğal olarak deneyimli ve donanımlı bir PH merkezine ihtiyaç vardır.

Kılavuzda pulmoner hipertansiyon hem yetişkinlerde hem de çocuklarda mPAP > 20 mmHg olarak yeniden tanımlanmıştır. Çokça tartışılan ara değer olan mPAP 21–24 mmHg'nın çocuklardaki sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Çocukların sistemik basınçlarının daha düşük olduğu, anestezi altında hemodinamik parametrelerin çok da güvenilir olamayabileceğini de unutmamak gerekir. Bu gibi daha bir çok nedenden dolayı Barst'ın da değindiği gibi mPAP/mSAP > 0,5 oranı tanı için daha anlamlı olabilir (6). Ama yine de ortak bir dilin konuşulması ve hastaların erişkin bakıma geçişi sırasında tutarsızlıkların yaşanmaması adına PH için bu güncellenmiş tanımın çocuklarda da kullanılması önerilmektedir. Ancak, unutmayalım ki, çocuk grubunda mPAP 21–24 mmHg için şu anda herhangi bir tedavi önerisi bulunmamaktadır.

Kılavuzda değişim gösteren diğer bir hemodinamik parametre de PVR'dir. Erişkinler için pulmoner hipertansiyon tanımında $PVR \geq 2$ WU olarak güncellenmiştir. Ancak çocuklarda PVR'nin hesaplamasında vücut yüzey alanı önemli bir yere sahip olduğundan, bu değer çocuklar için PVR indeksi ≥ 3 WU.m² olarak değiştirilmeden aynı şekilde kabul edilmiştir.

Tanı algoritması her ne kadar detaylı ise de, çocuk hastalarda etyolojideki çok faktörlülük ve eşlik eden klinik tablolar (Şekil 1) nedeniyle tanı algoritmasında gerekli durumlarda çocuk hastalar için modifikasyonlar yapılmalıdır. Bu konuyla ilgili aslında en detaylı özelleştirilmiş algoritmalar Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Hastalık Ağının 2016 yılındaki kılavuzunda verilmiştir (7).

Şekil 1 : Çocuk ve erişkin PH hastalarında öne çıkan etyolojik farklılıklar



Sağ kalp kateterizasyonu erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da PH tanısı ve risk değerlendirmek adına altın standart olarak yer almaktadır. Akut vazoreaktivite testi sadece IPAH hastalarında kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisine yanıtı belirlemek için değil operabilite için de önemli bir yere sahiptir. Kılavuzda da belirtildiği gibi, akut vazoreaktivite testi yetişkinlerde KKB tedavisinden yarar görmek adına anlamlı bir öneme sahiptir. Ancak, bu test PH' a bağlı değişikliklerin geri dönüşü ya da operabilite açısından kesin bir bilgi taşımaz. Hastaların tüm parametreleriyle birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi önemlidir (8). Oysa kılavuzda bu konuya vurgu yapılmamıştır. Sağ kalp kateterizasyonu ve değerlendirilmesi ile ilgili en önemli yenilik, aslında uzun zamandır pek çok platformda dile getirilen bir bilginin kılavuzda net olarak ifade edilmesidir; **pulmoner hipertansiyon hastalarında kalp kateterizasyonu önemlidir ve kesinlikle bu konuda deneyimli merkezlerce yapılp değerlendirilmelidir.**

Akut vazoreaktivite konusundaki diğer **önemli** bir konu da AVT yanıtı olarak Sitbon'un kriterleri olan; kardiyak atım hacminde düşüş olmadan, ortalama PAP'da ≥ 10 mmHg düşüş ve ortalama PAP'ın ≤ 40 mmHg'ya ulaşması beklenilmektedir. Bununla birlikte, Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Hastalıklar Ağı, çocuklarda böyle bir öneri için yeterli kanıt olmadığını düşünmektedir (9). Gerçekten de pratiklerimizde ortalama PAP'ın ≤ 40 mmHg'ya ulaşması pek de mümkün olmamaktadır. Bu nedenle Sitbon yerine modifiye Barst kriterleri daha kullanışlı ve uygulanabilir görünmektedir. Nitekim, yapılan çalışmaların pek çoğunda görüldüğü gibi merkezlerin %43'ü Barst kriterlerini kullanırken, %39'u Sitbon kriterlerini kullanmaktadır (10). Bu noktada unutulmaması gereken önemli bir konu, kılavuzda belirtilen AVT yanıt tanımının IPAH/HPAH'lı hastalar için olduğudur. Şanlı hastalarda durum değişiklik gösterir. Mevcut yanıt kriterleri, post triküspit **şanlı** olan hastalar için uygun değildir. Post-triküspit **şanlı** olmayan **çocuk** ve yetişkinlerde AVT yanıtı, kullanılan kriterlerden bağımsız olarak daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (11).

Kılavuz çocuklarda tedavinin, erişkinlerde olduğu gibi risk katmanlı bir zeminde yönetilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu amaçla, sağ kalp yetmezliği bulguları, semptomlarda ilerleme, fonksiyonel sınıf, ekokardi-yografik parametreler (Örn TAPSE), NT- ProBNP değerlerinde yükselme gibi parametrelerin risk belirlemede erişkinler kadar önemli olduğuna vurgu yapılmaktadır. Bu tespitlerin bir kısmına katılmakla birlikte çocuk hastalarda gözetilmesi gereken önemli noktalardan birinin; çocukların büyüyen organizmalar olduğununun

unutulmaması gerektiğini hatırlatmalıyım. Bu sebeple tıpkı PVRI’da olduğu gibi TAPSE’nin de her bir çocuk için persentil eğrileri dahilinde değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyim.

Yine kılavuz 6 DYT için belirli bir mesafe ölçütünü kötü sonlanım açısından önemli bir parametre olarak belirtmektedir. Bununla birlikte 6 DYT için belirli bir mesafenin küçük çocuklarda anlamlılığı konusunda bir endişeyi de not etmektedirler. Çünkü literatürde ortak kanı 6 DYT’nin < 7 yaş için standardize edilemeyeceğidir. Ancak, 7-18 yaş aralığı için de çocukların beden ölçüleri standart olmadığından 6 DYT sonuçlarının standardize edilmesi için bireysel persentil eğrilerinin kullanılması gereklidir. Sağlıklı çocuklarda dahi 6 DYT mesafeleri yaşa göre değişiklik göstermektedir (12). Hatta cinsiyetin de bu konuda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (13).

Bunun yanı sıra büyüme gelişmede gerileme, mPAP / mSAP >0,75 gibi pediatrik popülasyona daha spesifik parametreler de prognostik faktörler arasında yer almalıdır.

Tedavi

Pulmoner hipertansiyonun spesifik tedavisi için pediatrik randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle bu konudaki deneyimler erişkin çalışmalarından elde edilmektedir. Tedavide izlenecek yol erişkinlerdeki gibi risk katmanlı değerlendirme ile yapılmaktadır. Risk katmanlı değerlendirmede çocuklar için düşük risk profiline ulaşmak ve bu profilde kalabilmek uygun hedef olarak belirtilmektedir. Akut vazoreaktivite testi pozitif olan IPAH’lı hastalarda ilk seçenek olarak kalsiyum kanal blokerleri başlanması genel kabul görmektedir. Akut vazoreaktivite testi negatif hastalarda ise düşük riskli grupta oral ya da inhale kombinasyon tedavisi, yüksek riskli grupta ise bu kombinasyonun iv/sc prostasiklin analogları ile desteklenmesi önerilmektedir. Ancak ülkemizde sağlık otoritesinin politikası başlangıçta kombinasyon önerilerini olanaklı kılmamaktadır.

Yakın zamana kadar ülkemizde başlangıç tedavisi olarak kullanılabilecek ilaçlardan sadece bosentan için pediatrik onay söz konusu iken, geçtiğimiz yıl sonunda itibaren artık sildenafil de 2 yaş ve üzeri çocuklar için ülkemizde endikasyon almıştır (Tablo 2). Ancak, ne yazık ki sildenafil içerikli ilaçlardan sadece biri için KÜB (Kısa Ürün Bilgisi) güncellemesi yapılmıştır. Bu nedenle KÜB güncellemesi yapılmayan diğer sildenafil içerikli ilaçlar hala endikasyon dışı başvuru ile reçete edilebilmektedir.

Tedaviye uygun yanıt alınamaması durumunda Potts şantı, balon atriyal septostomi ya da Akciğer nakli seçenek olarak kullanılabilir.

Tedaviye yanıt pediatrik hastalarda da düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede fonksiyonel sınıf, TAPSE ve serum NT-ProBNP değerleri risk skoru olarak yer almalıdır.

Kılavuz PPHN için pek çok tedavi yöntemi olduğunu belirtmekle birlikte bu grup hastaların tedavilerinin bu kılavuzun hedefleri dışında olduğunu belirtmektedir. Bu grup hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi için Örün UA tarafından yazılan son güncellemelerin yer aldığı derleme önemli bir başvuru kaynağı olarak sunulabilir (14).

Kılavuz PPHN gibi benzer önerileri çoğunlukla gelişimsel akciğer hastalıklarına bağlı gelişen neonatal pulmoner vasküler hastalık için de sunmaktadır. Aslan AT ve ark.’nın derlemesi bu grup hastalar için güncel tanı ve tedavi seçeneklerinin aktarmaktadır (15).

Kılavuzun da vurguladığı gibi pediatrik PH hastaları, özellikle yenidoğan ve süt çocukları kardiyolog, göğüs hastalıkları uzmanı, neonatolog ve metabolizma bölümlerinin içinde bulunduğu multidisipliner bir izlem protokolünde olmalıdırlar. Altta yatan akciğer problemlerinin düzelmesi ile bu hastalarda pulmoner hipertansiyon da düzelebilir. Ancak yine de uzun süreli takip önerilir.

Sonuç olarak yeni kılavuzda pediatrik pencere açısından önemli farkındalıklar dikkati çekmekle birlikte, pediatrik PH alanındaki randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği bazı konularda daha kesin ifadelerle konuşulmasını olanaklı kılmıyor. Bu nedenle yeni kılavuzdaki en önemli vurgu, bu hastaların deneyimli pulmoner hipertansiyon merkezlerince ve multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirme ve takibi olarak karşımıza çıkıyor.

Tablo 2 : PH spesifik ilaçlar ve pediatrik popülasyon için endikasyonları

İlaç	Pediyatrik Çalışma	EMA Onayı	Sağlık Bakanlığı Onayı
Sildenafil	Randomize kontrollü çalışma	³ 1 yaş	³ 2 yaş
Tadalafil	Randomize kontrollü çalışma	Yok	Yok
Bosentan	Açık etiketli	³ 1 yaş	³ 1 yaş
Ambrisentan	Açık etiketli	> 8 yaş	Yok
Macitentan	Yetersiz veri, Açık etiketli	Yok	Yok
Epoprostenol IV	Kohort, retrospektif	Yok	Yok
Treprostinil IV/SC	Kohort, retrospektif	Yok	Yok
İloprost (İnhale)	Yetersiz veri, küçük seriler	Yok	Yok
Selexipag (Oral)	Yetersiz veri, Randomize, plasebo kontrollü	Yok	Yok
Riociguat (Oral)	Yetersiz veri, Açık etiketli	Yok	Yok

Kaynaklar

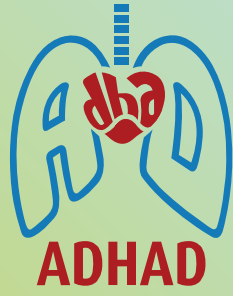
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;ehac237. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037-99.
- Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102 Suppl 2:ii23-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307340.
- van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation 2011;124:1755-1764
- Pektas A, Pektas BM, Kula S. An epidemiological study of paediatric pulmonary hypertension in Turkey. Cardiol Young. 2016;26(4):693-7. doi: 10.1017/S1047951115001043.
- Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. Eur Respir J. 2011;37(3):665-77.
- Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102 Suppl 2:ii49-56. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308591.
- Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Al Dabbagh M, Del Cerro MJ, Ivy D, Kashour T, Kumar K, Harikrishnan S, D'Alto M, Thomaz AM, Zorzanelli L, Aiello VD, Mocumbi AO, Santana MV, Galal AN, Banjar H, Tamimi O, Heath A, Flores PC, Diaz G, Sandoval J, Kothari S, Moledina S, Gonçalves RC, Barreto AC, Binotto MA, Maia M, Al Habshan F, Adatia I. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). Pulm Circ. 2014;4(2):330-41. doi: 10.1086/675995. Erratum in: Pulm Circ. 2014;4(3):531.
- Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, Budts W, D'Alto M, Gatzoulis MA, Hasan BS, Kozlik-Feldmann R, Kumar RK, Lammers AE, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Morrell NW, Pielles G, Quandt D, Sallmon H, Schranz D, Tran-Lundmark K, Tulloh RMR, Warnecke G, Wählander H, Weber SC, Zartner P. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022.
- Caicedo L, Hopper RK, Garcia H, Ivy DD, Haag D, Fineman J, Humpi T, Al-Tamimi O, Feinstein J, Berger RM, Berman-Rosenzweig E, Kashour T, Diaz GF, Mendoza A, Bobhate P, Handler S, Lopes AA, Barwad P, Kumar Rahit M, Krishnan U, Adatia ITK, Moledina S, Abman S, Cerro Marin MJD. EXPRESS: Acute Vasoreactivity Testing in Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: an international Survey on Current Practice. Pulm Circ. 2019;9(4):2045894019857533. doi: 10.1177/2045894019857533.

11. Douwes JM, van Loon RL, Hoendermis ES, Vonk-Noordegraaf A, Roofthoof MT, Talsma MD, Hillege HL, Berger RM. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3137-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehr282.
12. Kanburoglu MK, Ozdemir FM, Ozkan S, Tunaoglu FS. Reference values of the 6-minute walk test in healthy Turkish children and adolescents between 11 and 18 years of age. *Respir Care*. 2014;59(9):1369-75. doi: 10.4187/respcare.02891.
13. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, Fasnacht M. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*. 2013;13:49. doi: 10.1186/1471-2466-13-49.
14. Örüin UA. Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu. Kula S, editör. *Pediyatrik Pulmoner Hipertansiyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.131-6.
15. Aslan AT, Asfuroğlu P. Akut ya da kronik akciğer hastalıklı yenidoğan ve infantta pulmoner hipertansiyon. Kula S, editör. *Pediyatrik Pulmoner Hipertansiyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.112-7.

YOL
AÇIK | Upravi
seleksipag

%64
AZALMA
(HR: 0.36, %95 GA: 0.14-0.91)

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000