

1. Pulmoner Hipertansiyonun İsimlendirilmesinde, Tanısında ve Sınıflandırılmasında Güncel Gelişmeler

Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN KETENCİOĞLU, Prof. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

1973 yılında düzenlenen birinci dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda (DPHS), pulmoner hipertansiyon (PH) tanımı ilk kez yapılmıştır. İstirahat halinde yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) > 25 mmHg olması kriter olarak belirlenmiştir. Ancak bu değer yeterli bilimsel veriler ile desteklenmemiş olup, ampirik bir değerdir. Güncel veriler ile normal bireylerde oPAB 14.0 ± 3.3 mmHg olduğu ve bu değer 20 mmHg'yi geçmediği bilinmektedir. 2018 yılında 6. DPHS'de PH tanımı için oPAB > 20 mmHg olarak önerilmiştir. Pre-kapiller ve post-kapiller PH ayırımında pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) ile birlikte pulmoner vasküler direncin (PVD) de kullanılması önerilmektedir. Bu öneriler doğrultusunda yeni yayınlanan 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi kılavuzundaki, PH tanımı ve klinik sınıflandırılması ile ilgili güncel gelişmelerden bahsedilecektir.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), birden fazla klinik durumu içerebilecek, kalp ve damar hastalıklarının ve solunum hastalıklarının çoğunu daha da karmaşık hale getirebilecek fizyopatolojik bir bozukluktur (1). İlk olarak 1961 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kronik Kor Pulmonale Uzman Komitesi'nin raporunda istirahat durumunda yatar pozisyonda ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 15 mmHg'yi geçmediği ancak yaştan bir miktar etkilendiği ve kesinlikle 20 mmHg'yi geçmediğine değinilmiştir (2). Güncel verilere baktığımızda benzer şekilde Kovaks ve ark. yapmış olduğu sistematik derlemede, 1187 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği 47 çalışmanın analizi sonucunda istirahatte oPAB değerinin 14.0 ± 3.3 mmHg olduğu ve bu değer cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız, yaş ve duruştan çok az etkilendiği gös-

terilmiştir. Yine aynı çalışmanın verilerinde oPAB 14 mmHg değeri alındığında, normalin üst sınırı istatistiksel olarak 20 mmHg'yi geçmemektedir (3).

Pulmoner hipertansiyon tanımı, ilk olarak 1973 yılında DSÖ tarafından Cenevre'de düzenlenen 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda (DPHS) sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının > 25 mmHg olması olarak raporlanmıştır (4). Toplantı raporunda, normal oPAB'ın 25 mmHg'lik bu üst sınırının biraz ampirik olduğu ve keyfi olarak tanımlandığı kabul edilmiştir. Bu tanım, son yıllara kadar aşırı tanı ve tedaviyi engelleme amacı ile değiştirilmeden kalmıştır (5-7). Altıncı Dünya Konferansına kadar da PH tanımlamasında yapılan tek değişiklik 2009 yılındaki 4. DPHS'de PH tanımında oPAB değerinin 25 mmHg'ya eşit veya yüksek (\geq

25 mmHg) olması olmuştur (8). Özellikle Sistemik sklerozu (Ssk) olan hastalarda yapılan çalışmalarda, oPAB değeri 21-24 mmHg arasında olan hastaların prognozunun, ≥ 25 mmHg olan hastalar ile benzer olduğu ve bu basınç aralığında da yine mortalite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir (9-11). Güncel bilgiler ışığında, 6. DPHS'de, PH tanımı için oPAB > 20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir (12). Tabi burada PH'yi tanımlamak için kullanılan oPAB eşik değerinin tek başına klinik bir durumu karakterize edemeyeceğini ve patolojik süreci kendi başına tanımlamayacağını vurgulamak önemlidir. PAB yükselmesi, küçük pulmoner arterlerdeki yapısal değişikliklerle ilişkili pulmoner vasküler hastalığa bağlı olabileceği gibi aynı zamanda kardiyak out-puttaki (KO) artış, soldan sağa kardiyak şantlar, sol kalp hastalığında pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) yükselmesi ve hiperviskozite ile ilişkili durumlarda da olmaktadır.

2015 yılında yayınlanan ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) terimi, akciğer hastalıkları, KTEPH veya nadir hastalıkları gibi diğer pre-kapiller PH nedenleri olmaksızın, PKUB ≤ 15 mmHg ve PVD > 3 Wood ünite (WU) ile tanımlanmakta iken 6. DPHS'de tüm pre-kapiller PH nedenleri için bu kriterlerin sağlanması önerilmiştir (1,12). Yine 2015 kılavuzunda izole post-kapiller ve kombine pre ve post-kapiller PH ayırımında diyastolik basınç gradyenti (DBG) kullanılır iken 2018'deki Nice sempozyumunda bu parametre kriter olarak kullanılır

memiştir (12). Bu zamana kadarki rehberlerde PVD sınırı 3 WU iken, mevcut verilere dayanarak normal PVD'nin üst sınırı ve PVD'nin prognostik olarak ilgili en düşük eşiği yaklaşık 2 WU olarak kabul edilmiştir. Son çıkan ESC/ERS kılavuzunda PH tanımı istirahat halinde yapılan SKK ile oPAB değerinin > 20 mmHg olması olarak tanımlanmıştır. PVD değeri aşağı çekilerek 2 WU eşik değer olarak kabul edilmiş, ancak PKUB değiştirilmemiştir (Tablo 1). Prekapiller PH; oPAB > 20 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg ve PVD > 2 WU olarak tanımlanmıştır (13).

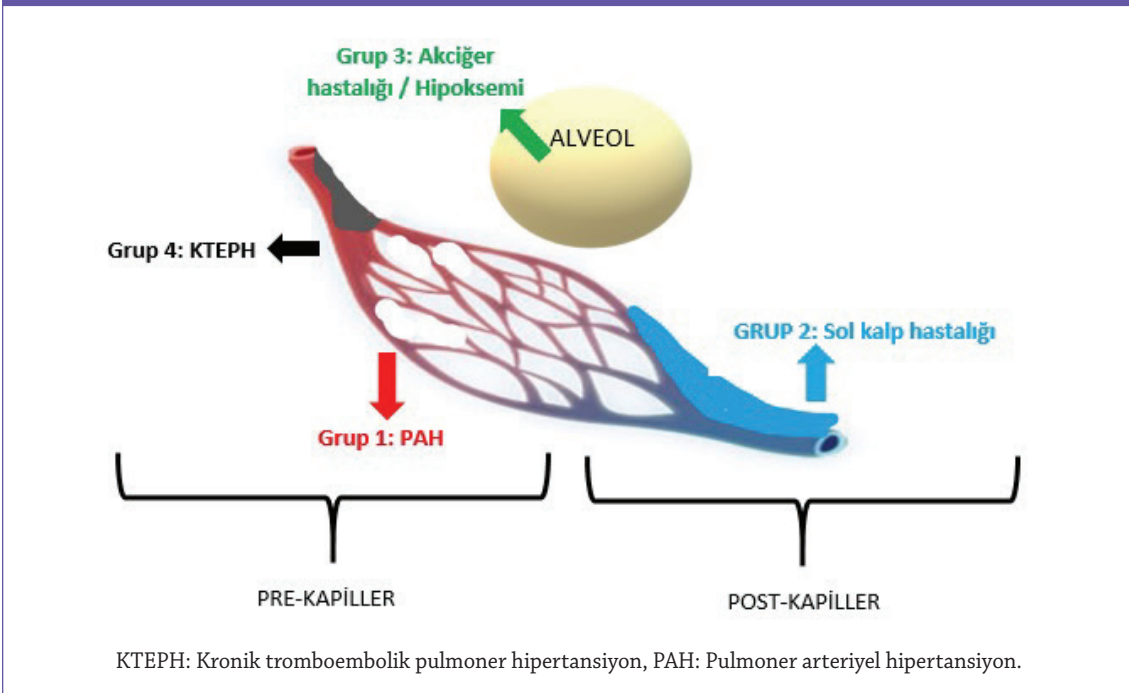
Pre-kapiller PH tanımı yaparken pulmoner vasküler direncin $[PVD=(oPAB-PKUB)/KO]$ dahil edilmesi önem taşımaktadır. PVD'nin kullanılması pre-kapiller PH'yi, PKUB yükselmesi veya yüksek KO'ya bağlı PAB yükselmesinden ayırt edilmesini sağlamaktadır. Pre-kapiller PH, en iyi oPAB > 20 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg ve PVD > 2 WU olması ile tanımlanmaktadır. Pre-kapiller PH grup 1, 3 ve 4, grup 5'ten bazı hastalar ve nadiren de pre ve post-kapiller PH'lu Grup 2 hastalarından oluşmaktadır (Şekil 1). Bu PVD > 2 WU değeri pulmoner vasküler hastalığın varlığını düşündürmekte ve konjenital sistemik-pulmoner şantların cerrahi tedavilerinde yol gösterici olmaktadır. 6. DPHS'de, sol kalp hastalıklarına bağlı gelişen PH'de (Grup 2), pre-kapiller bileşene sahip hastaları tanımlamak için 3 WU'luk bir PVD eşik değeri önerildi. Bu durum kombine pre ve post-kapiller PH'yi tanımlamakta olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda PVD ≥ 3 WU varlığını sadece grup 1 pre-kapiller PH tanımı ile sınırlandırmayıp aynı

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun (PH) hemodinamik tanımları (13).

Tanımlar	Özellikleri	Klinik Durumlar
PH	oPAB > 20 mmHg	
Pre-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg	1, 3, 4, 5
	PKUB ≤ 15 mmHg	
	PVD > 2 WU	
İzole Post-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg	2, 5
	PKUB > 15 mmHg	
	PVD ≤ 2 WU	
Kombine Pre ve postkapiller PH	oPAB > 20 mmHg	2, 5
	PKUB > 15 mmHg	
	PVD > 2 WU	
Egzersiz PH	Dinlenme ve egzersiz arasındaki oPAB/KO eğim farkının > 3 mmHg/L/dakika olması	

KO: kardiyak output; oPAB: ortalama pulmoner arteriyel basınç; PKUB: pulmoner kapiller uç basıncı; PVD: pulmoner vasküler direnç; WU: Wood Ünitesi; Grup 1: PAH; Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH; Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH; Grup 4: Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH; Grup 5: Belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalara sahip PH.

Şekil 1. Pulmoner hipertansiyonun oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılması.



zamanda tüm pre-kapiller PH formlarının tanımına dahil edilmesi önerilmiştir (12). Bu öneriler güncel ESC/ERS kılavuzunda da değişen yeni PVD > 2 WU değeri ile yerini almıştır (Tablo 1) (13).

Bazı hastalarda oPAP (> 20 mmHg) artmasına rağmen, PVD (≤ 2 WU) ve PKUB (≤ 15 mmHg) düşük seyretmektedir. Bu hastalar genellikle artmış pulmoner kan akımı ile karakterizedir ve PH olmasına rağmen pre- veya pos-kapiller PH kriterlerini tamamen sağlamamaktadırlar. Bu hemodinamik durum “sınıflandırılmayan PH” olarak açıklanabilmektedir. Bu sınıflandırılmayan PH olan hastalar, doğumsal kalp hastalığı (DKH), karaciğer hastalığı, havayolu hastalığı, akciğer hastalığı veya hipertiroidizm gibi oPAP artışını açıklayacak bir hastalıkla karşımıza çıkabilir. Genellikle bu hastaların klinik takibi önerilmektedir. Pulmoner kan akımı artışı olması durumunda etiyojisi araştırılmalıdır (Şekil 1) (13).

Egzersiz ile ilişkili PH'nin Tanımı

2004'te PH, istirahatte oPAB > 25 mmHg veya egzersiz esnasında oPAB > 30 mmHg olarak tanımlanmıştır. Ancak 2008'deki 4. DPHS'de tanımın “egzersiz” kısmı kaldırılmıştır. Bu durum büyük ölçüde normal yaşlanma, egzersizle KO değişiklikleri ve pulmoner vasküler fizyoloji arasındaki karşılıklı belirsizliklerden kaynaklanmaktadır. Egzersiz ile ilişkili PH 2018'deki 6. DPHS'de tekrar değerlendirildi (12). İ-

tirahat halinde pulmoner basınçtaki artış, pulmoner vasküler hastalıklarda genellikle ileri dönemde ortaya çıkmaktadır. Mikrovasküler “rezervler” nedeniyle dolaşımın ≥ 50 'si kaybolduğunda artık istirahatte de PAB artmaya başlamaktadır. PH'de semptomlar ilk olarak egzersizle ortaya çıkmakta olup erken dönemde hastalığın tespitine yönelik egzersizle ilişkili çalışmalar yapılmıştır. Egzersizle artan KO'ya sekonder oPAB artış düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Genel olarak oPAB, normal bireylerde litre KO başına ≥ 1 mmHg yükselir, PH hastalarında, KO litresi başına ≥ 3 mmHg'lik artan direnci yansıtan bir artış vardır (14). Bununla birlikte egzersiz SKK ölçümleri; zaman alıcı, zor ve hızlı solunumsal döngü ve egzersiz KO ve PKUB ölçümlerindeki yanlışlıklar nedeniyle hataya açık olup bu tür verilerin oluşturulması zor ve klinik olarak pratik değildir (12). Son çıkan rehberde egzersiz ile ilişkili PH tanımı tekrar gündeme gelmiştir. Dinlenme ve egzersiz arasında oPAB/KO eğiminin > 3 mmHg/L/dakika olması egzersiz ile ilişkili PH olarak yeniden tanımlanmıştır (Tablo 1) (13). oPAB/KO eğimi büyük ölçüde yaşa bağlıdır ve sırtüstü pozisyonda normalin üst sınırı 1,6-3,3 mmHg/L/dakika arasında değişmektedir. 60 yaşın altındaki kişilerde oPAB/KO eğimi > 3 mmHg/L/dakika olması fizyolojik değildir ve 60 yaş üstü sağlıklı bireylerde nadiren olabilmektedir (15). Egzersiz sırasında pulmoner basınçta patolojik bir artış, egzersiz dispnesi

olan hastalarda ve çeşitli kardiyovasküler durumlarda bozulmuş prognoz ile ilişkilidir. Artmış bir oPAB/KO eğimi, egzersize anormal bir hemodinamik yanıtı tanımlamasına rağmen, pre-kapiller ve post-kapiller nedenlerin ayrımını yapmayı sağlayamamaktadır. PKUB/KO eğim eşliğinin > 2 mmHg/L/dakika olması, egzersiz ile ilişkili PH nedeninin pre- veya post-kapiller ayrımını en iyi şekilde yapabilmektedir (13).

PH'nin Güncel Klinik Sınıflandırılması

PH klinik sınıflandırmasının temel ilkesi, benzer fizyopatolojik mekanizmaları, klinik bulguları, hemodinamik özellikleri ve tedavileri benzer olan hastalıkları aynı ana başlıklar altında kategorize etmektir. Pulmoner hipertansiyon sınıflaması ilk olarak 1973 yılında Cenevre'de DSÖ tarafından Primer Pulmoner Hipertansiyon Uluslararası Konferansında yapılmış ve sonrasında birçok değişikliğe uğramıştır (4). İlk sınıflamada PH, primer ve sekonder olmak üzere sadece iki kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflama risk faktörleri ve/veya bilinen bir nedenin olup olmamasına göre yapılmıştır. 25 yıl sonra ikinci dünya sempozyumu Fransa Evian'da toplanmıştır.

Patolojik ve klinik özellikleri benzer hastalıklar kadar benzer tedavisi olan hastalıklar da gruplanarak beş kategoriye ayrılmıştır (16). Bu durum birçok klinik çalışmaya ve PH tedavisi için sekiz farklı tedavi yönteminin uygulanmasına öncülük etmiştir. Üçüncü dünya sempozyumunda ise terminolojide önemli değişiklik yapılarak primer pulmoner hipertansiyon, idiyopatik pulmoner hipertansiyon olarak değiştirilmiş ve pulmoner veno-oklüziv hastalık ile pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) grubunda tek bir subgroup olarak yerini almıştır (17).

Dördüncü dünya sempozyumu 2008'de Dana Point Kaliforniya'da toplanarak pulmoner hipertansiyon sınıflaması güncellenmiştir (18). 2015 yılındaki ESC/ERS ortak kılavuzunda, yeni tanımlanan gen mutasyonları (BMPR2 en sık) kalıtsal PAH alt grubuna dahil edilmiştir. Yine kronik hemolitik anemiler; patolojik bulguları, hemodinamik özellikleri ve PAH tedavisine yanıtı açısından farklılıkları nedeniyle Grup 5'e taşınmıştır. Pulmoner veno-oklüzif hastalık/Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PVOH/PKH) grup 1'ayı alt başlığında kalmış ancak içeriği (idiyopatik, EIF2AK4 mutasyonu, ilaç, toksin ve radyasyona bağlı, bağ doku hastalığı ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili) genişletilmiştir. Yenidoğanın persistan PH, PAH içinde ayrı bir alt başlık olarak ele alınmıştır (1).

6. DPHS'de hem erişkin hem de pediatrik hastalara uygun kapsamlı güncel bir sınıflama yapılmıştır. 2022 yılında çıkan yeni ESC/ERS kılavuzunda, PH tanı ve tedavisine yönelik 2015 ESC/ERS Kılavuzlarından elde edilen sınıflandırmanın temel yapısı ve 6. DHPS değişiklikleri korunmuştur (Tablo 2). Ana değişiklikler olarak idiyopatik PAH (İPAH) grubuna "vazoreaktivite testine yanıtız" ve "vazoreaktivite testine akut yanıt verenler" olmak üzere iki alt başlık eklenmiştir. Bu grubun yanında kalıtsal PAH ve ilaç ilişkili PAH grubundaki hastalarda da benzer şekilde vazoreaktivite testi yanıtı olabilmektedir (13). Grup 1 alt başlığı olan "Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süre yanıt veren PAH" çıkarılmıştır. Bir diğer değişiklik ise PH riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için, Grup 3 başlığı altındaki uykuda solunum bozukluğu" genel terimi yerine "hipoventilasyon sendromları" terimi kullanılmıştır. Tek nokturnal obstrüktif uyku apnesi genellikle PH nedeni değildir, ancak gündüz hiperkapnisine neden olan hipoventilasyon sendromlu hastalarda PH sık görülmektedir.

Pulmoner hipertansiyon tüm yaş gruplarını etkileyen global bir sağlık sorunudur. Mevcut veriler PH prevalansının, dünya nüfusunun yaklaşık %1'i olduğunu düşündürmektedir. Yaşla birlikte özellikle > 65 yaş üzerinde, PH'un kardiyak ve pulmoner nedenlerinin artışına bağlı olarak prevalansı da artmaktadır. Dünya genelinde PH en sık nedeni sol kalp hastalıklarıdır. Akciğer hastalıkları ve özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ikinci en sık nedendir. Altta yatan sebepten bağımsız olarak, pulmoner hipertansiyon gelişimi semptomların kötüye gidişi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde DKH, enfeksiyon hastalıkları (şistozomiyazis, HIV) ve yüksek rakım halen çalışılmayan ancak önemli bir PH nedenidir (13).

Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Güncel verilere göre ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde PAH insidansı %6 ve prevalansı 48-55 olgu/milyondur (19). Daha önceki bilgilerimize dayanarak genç ve kadın cinsiyetin daha fazla etkilendiği düşünülmekteydi. Bu durum özellikle kalıtsal PAH için geçerli olup, son Avrupa ve Amerika verilerine göre genellikle daha yaşlı hastalar şu an PAH tanısı almaktadır [≥ 65 yaş, kardiyovasküler komorbiditeleri olan, cinsiyet dağılımı eşit] (20). PAH hastalarında en sık İPAH (%50-60) alt grubu görülmekle birlikte bunu bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH, DKH ve porto-pulmoner hipertansiyon takip etmektedir. PAH gelişimi ile ilişkili ilaç ve toksinler tanımlanmıştır.

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun (PH) güncellenmiş klinik sınıflandırılması.

<p>1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)</p> <p>1.1 İdiyopatik PAH</p> <p>1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıtız</p> <p>1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler</p> <p>1.2 Kalıtsal PAH^a</p> <p>1.3 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH^a</p> <p>1.4 Diğer hastalıklar ile ilişkili PAH</p> <p>1.4.1 Bağ Dokusu Hastalıkları</p> <p>1.4.2 HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3 Portal Hipertansiyon</p> <p>1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları</p> <p>1.4.5 Şistozomiyazis</p> <p>1.5 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH</p> <p>1.6 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu</p>
<p>2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH</p> <p>2.1 Kalp yetmezliği</p> <p>2.1.1 Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu</p> <p>2.1.2 Düşük veya hafif düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu</p> <p>2.3 Kalp kapağı hastalıkları</p> <p>2.4 Kapiller sonrası PH'ye yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları</p>
<p>3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıklarına bağlı PH</p> <p>3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları veya amfizem</p> <p>3.2 Restriktif akciğer hastalıkları</p> <p>3.3 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları</p> <p>3.4 Hipoventilasyon sendromları</p> <p>3.5 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi (yüksek rakım gibi)</p> <p>3.6 Gelişimsel akciğer hastalıkları</p>
<p>4. Pulmoner arter tıkanmasına bağlı PH</p> <p>4.1 Kronik tromboembolik PH</p> <p>4.2 Pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar^c</p>
<p>5. Mekanizması net bilinmeyen ve/veya çok faktörün etkisi ile olan PH</p> <p>5.1 Hematolojik hastalıklar^d</p> <p>5.2 Sistemik hastalıklar^e</p> <p>5.3 Metabolik hastalıklar^f</p> <p>5.4 Diyalize giren veya girmeyen kronik böbrek yetmezliği</p> <p>5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati</p> <p>5.6 Fibrozan mediastinit</p>
<p>HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis</p> <p>^a: Kalıtsal PAH veya ilaç ve toksin ilişkili PAH hastalarında da vazoreaktivite testine akut yanıt olabilir.</p> <p>^b: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu: ≤40%; hafif düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu: 41-49%.</p> <p>^c: Pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar: Sarkomlar (yüksek veya intermediate grade anjiyosarkomlar), diğer malign tümörler (renal karsinom, uterin karsinom, testisin germ hücreli karsinomu), non-malign tümörler (uterin leiomyom gibi), bağ doku hastalığı dışı arteritler, konjenital pulmoner arter stenozisi ve hidatozis.</p> <p>^d: Kalıtsal ve edinsel kronik hemolitik anemiler ve kronik myeloproliferatif hastalıklar</p> <p>^e: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz ve nörofibrinomatöz tip 1'i içermektedir.</p> <p>^f: Glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığını kapsamaktadır.</p>

Grup 1.3, ilaç ve toksin kaynaklı PAH: Hekimlerin özellikli sürveyans gerektiren ilaçları belirlemelerine yardımcı olması için PAH'a neden olan ilaçları "kesin" ve "olası" ilişki olarak iki alt başlıkta sadeleştirilmiştir. Kesin ilişki, salgınlara, epidemiyolojik vaka kontrol çalışmalarına veya geniş çok merkezli serilere dayalı verilere sahip ilaçları içerir. Olası ilişkilendirme ise benzer etki mekanizmalarına sahip ilaçlarla birden fazla vaka serisi veya vakalar tarafından öne-

rilmektedir. Son verilere dayanarak, PAH'ın iki ilaç ve toksinle (amfetaminler/metamfetaminler ve dasetinib) ilişkisi artık kesin olarak kabul edilmektedir (Tablo 3) (13).

Grup 1.5, Venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulumu özelliklerine sahip PAH: Önceki sınıflamalarda PAH'ın sınıflaması içinde ancak ayrı bir alt başlık olan PVOH/PKH son güncellemede PAH alt grupları

Tablo 3. PAH'a neden olan ilaç ve toksinlerin güncel sınıflaması.

Kesin ilişkili	Olası ilişkili
Aminoreks	Alkilleyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin-C) ^a
Benfluoreks	Amfetaminler
Dasatinib	Bosutinib
Deksfenfluramine	Kokain
Fenfluramine	Diazoksit
Meta-amfetaminler	Hepatit C virüsünü doğrudan etkileyen ajanlar (Sofosbuvir)
Toksik kanola yağı	İndirubin (Çin bitkisi Quing-Dai)
	İnterferon- α ve β
	Leftunomide
	L- triptofan
	Fenilpropanolamine
	Ponatinib
	Selektif protozom inhibitörleri (carfilzomib)
	Solventler (trikloroetilen) ^a
	Sarı kantaron otu

^a: Pulmoner veno-oklüzif hastalık.

arasında yerini almıştır. Sistemik sklerozda olduğu gibi PAH yapan nedenlerin bir kısmında da önemli pulmoner venöz ve/veya kapiller tutulum bildirilmiştir. PAH ve PVOH/PKH'yi oluşturan nedenlerin çoğu aynıdır ve hemodinamik ve klinik bulguların çoğu benzerdir. Belirgin venöz/kapiller tutulum prognozu da ileri derecede bozmaktadır. Benzerlikleri çok olsa da PAH'tan ayrıştığı en önemli nokta spesifik ilaç tedavisine verdiği yanıtıdır. Bu hastalar PAH spesifik ilaçlardan genelde fayda görmez hatta akciğer ödemi

gelişerek klinikleri daha da kötüleşebilir. PVOH/PKH düşündürecek bulgular Tablo 4'te özetlenmiştir (12). Kalıtsal PVOH/PKH formlarında, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 α kinaz 4 (EIF2AK4) geninde otozomal resesif bialelik mutasyon tanımlanmıştır. Organik çözücülere, özellikle trikloretilene mesleki maruziyet ve alkilleyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin-C) önemli venöz ve kapiller tutulumlu prekapiller PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (21).

Grup 2: Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH

Avrupa ve Amerikada, kalp yetmezliği hastalarının %80'i 65 yaş üzerindedir. Post-kapiller PH, izole ve kombine dahil, korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hastaların en sık, yaklaşık %50'sini etkileyen bir komplikasyondur. Sol kalp kapak hastalığının ağırlığı arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Ağır ve semptomatik mitral kapak hastalarının %60-70'inde, semptomatik aort stenozunun %50'ye yakınında PH eşlik etmektedir (13).

Grup 3: Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH

PH genellikle; KOAH ve/veya amfizem, intersitisyel akciğer hastalığı, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem ve hipoventilasyon sendromlarında gözlenmektedir. Genellikle ileri parankimal ve intersitisyel akciğer hastalıklarında hafif PH görülmektedir. Çalışmalar solunum yetmezliği olan ağır KOAH hastaları, volüm küçültücü cerrahi ve akciğer nakli adayları olan hastaların yaklaşık %1-5'inde oPAB > 35-40 mmHg olduğunu göstermektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında oPAB \geq 25 mmHg değeri, tanı anında hastaların %8-15'inde, ileri hastalıkta %30-50 ve son dönem hastalarda ise %60'ında tespit edilmiştir (13).

Tablo 4. Venöz ve kapiller tutulumu gösteren bulgular.

Solunum fonksiyonları	Azalmış DLCO (genellikle <%50) Ağır hipoksemi
Toraks YRBT	Septal kalınlaşma Sentrilobüler buzlu cam opasiteleri/nodüler Mediastinal lenf nodu büyümesi
PAH tedavisine yanıt	Akciğer ödemi olasılığı
Genetik özellikler	Bialelik EIF2AK4 mutasyonu
Mesleki maruziyet	Organik çözücü (trikloretilen)

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Grup 4: Kronik Pulmoner Arter Obstrüksiyonu ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanısı konulan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Muhtemelen hastalığın daha iyi anlaşılması ve pulmoner emboli (PE) sonrası dispneik kalan veya KTEPH gelişimi için risk faktörleri olan hastalarda bu durum için daha aktif tarama yapılması nedeniyle arttığı düşünülmektedir. Güncel verilere göre, yetişkinlerde KTEPH insidansı %2-6 ve prevalansı 26-38 vaka/milyondur (13). Halen PH olmaksızın kronik tromboembolik pulmoner hastalığı (KTEPD) olan hastalar, KTEPH merkezlerine sevk edilen hastaların küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Grup 5: Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Mekanizmalara Sahip Pulmoner Hipertansiyon

Klinik sınıflandırma sisteminin temeli 1998'de kurulduğundan itibaren grup 5 PH'de önemli değişiklikler olmuştur. Başlangıçta "pulmoner damar sistemini doğrudan etkileyen bozukluklar" olarak tanımlanan, daha sonra 2003'teki 3. DPHS (17) sırasında "çeşitli" olarak adlandırılan ve son olarak şu an belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH formlarını içerir. Başından beri bu grup diğer gruplara kıyasla daha az çalışılmış PH formlarını temsil etmektedir. Yine de şu anda grup 5'teki PH formlarının çoğu, dünya çapında henüz tanınmayan PH yükünün önemli bir bölümünü temsil etmektedir (22).

Grup 5'te yer alan klinik durumların temel özelliklerinden biri, PH gelişimini yönlendiren tanımlanmış baskın bir mekanizmanın olmaması ve bu süreç birden fazla fizyopatolojik durumun eşlik etmesidir (Tablo 5). Sınıflandırmanın son güncellemesinde, daha önce yer alan splenektomi ve tiroid hastalıkları PH yapan bir hastalıktan olmaktan öte, PH için bir risk faktörü olması nedeni ile sınıflandırmadan

çıkarılmıştır. Kronik hemolitik anemilerin, özellikle β -talaseminin birçok mekanizma üzerinden yaptığı etkiyle PH oluşturduğuna ilişkin yapılan çalışmalar neticesinde bu gruba dahil edilmiştir (4,23-26).

Grup 5.1: Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, artmış PH riski ile açıkça ilişkilidir. Orak hücreli anemi varlığında PH, yüksek KO, sol kalp hastalığı, tromboembolik hastalık, değişen kan viskozitesi ve esas olarak nitrik oksit tüketimine bağlı olarak endotelial disfonksiyon ve bunların sonucu pulmoner vasküler hastalık gelişimi olmak üzere multifaktöriyel etkenler neticesinde gelişmektedir (12). Son yıllarda önemli başka bir kronik hemolitik anemi; β -talasemi ile ilgili önemli veriler oluşturulmuştur. Derchi ve ark, 1309 β -talasemi hastasında invaziv hemodinamik değerlendirme yoluyla PH prevalansını değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucuna göre vakaların %2.1'inde pre-kapiller PH doğrulanırken, %0.3'ünde post-kapiller PH eşlik etmiştir (27). İleri yaş ve splenektomi, PH ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Splenektomi, yukarıda bahsedilen β -talasemide olduğu gibi birçok hematolojik durumda PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. En önemlisi, kronik tromboembolik PH gelişimidir (28). Bununla birlikte, splenektomi varlığı ile başka hiçbir özel fenotip veya klinik davranış değişikliği ilişkilendirilmemiştir. 6. DPHS'de, splenektomi için spesifik bir sınıflandırmayı hak eden belirli bir durum yerine, PH için bir risk faktörü olarak düşünülerek sınıflandırmadan çıkarılmıştır.

Grup 5.2: Sistemik ve metabolik bozukluklar: Grup 5'te sınıflandırılan sistemik hastalıklar ile ilişkili klinik durumların PH gelişmesi açısından risk taşıdığı bilinmektedir, ancak baskın fizyopatolojik mekanizmaların belirlenmesi, histopatolojik bulguların tanımlanması ve tedavi stratejileri konusunda veriler halen yetersiz olmaktadır. Bu nedenle sarko-

Tablo 5. Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH.

5.1 Hematolojik hastalıklar	Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi Kronik miyeloploriferatif hastalıklar
5.2 Sistemik hastalıklar	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz Nörofibromatöz tip 1 Sarkoidoz
5.3 Metabolik hastalıklar	Gaucher hastalığı Glikojen depo hastalığı
5.4 Kronik böbrek yetersizliği (hemodiyaliz gereken veya gerekmeyen)	
5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati	
5.6 Fibrozan mediastinit	

idoz, lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM), pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, tiroid bozuklukları, Gaucher hastalığı, glikojen depo hastalığı ve nörofibromatoz gibi çeşitli durumlar bu grupta sınıflandırılmıştır. LAM ile ilgili olarak, 100'den fazla LAM hastasından oluşan önemli bir kohortta yapılan yakın tarihli bir tarama çalışmasında (29), daha önce tarif edildiği gibi (30) LAM'daki PH'nin genellikle hafif ağırlıkta olduğunu göstermiştir. Prekapiller PH ile başvuran altı hastadan (%5.7) hiçbirinde oPAB > 30 mmHg geçmemiştir. Ayrıca, PH'nin varlığı kötü akciğer fonksiyonu ile ilişkili olup, pulmoner basınçtaki artışın parankimal tutulum ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgulara dayanarak, LAM'daki PH, grup 3'teki diğer parankimal akciğer hastalıklarıyla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

PH'nin parankimal akciğer hastalığından pulmoner damarlara dıştan basısına, doğrudan miyokardiyal tutulum ve hatta granümatöz arteriyopatiye kadar önemli ölçüde farklı faktörlerin bir sonucu olarak gelişebileceği gerçeği göz önüne alındığında, sarkoidoz hastalığı daha karmaşık bir durumdur. Belirgin akciğer parankimal hastalığının varlığı, sarkoidozla ilişkili PH hastalarında oldukça yaygın bir durumdur (31,32). Ancak sarkoidoz hastalarında sol ventrikül disfonksiyonunun varlığının da ihmal edilmemesi önerilmektedir. Bununla birlikte, sarkoidozda yaygın olarak görülen pulmoner damarların farklı histopatolojik paterni ve bazı vakalarda granülom oluşumu da dahil olmak üzere, henüz açıklığa kavuşturulmamış çok sayıda başka faktör mevcuttur. Sarkoidozu yeniden sınıflandırmak için akciğer parankim tutulumu ile sınırlandırılmayıp tekrar sınıflandırma yapılması uygun görülmemiş ve grup 5'te kalması önerilmiştir.

Tiroid hastalıkları ve PH arasında, otoimmüniteden yüksek ve düşük KO'a, sol ventrikül disfonksiyonuna ve damar proliferasyonuna kadar güçlü bir ilişki mevcuttur. PAH'lı hastalarda tiroid bozukluklarının prevalansı artmaktadır (33,34). Ayrıca tiroid disfonksiyonunun seviyesi de prognoz ile ilişkili olmaktadır (35). Bununla birlikte, splenektomiye benzer şekilde, tiroid disfonksiyonunun varlığı mutlaka spesifik bir klinik durumu karakterize etmez; PH yönetimi sırasında özel olarak kontrol edilmesi gereken bir risk faktörü veya komorbidite özelliği taşımaktadır. Yeni veriler aksini kanıtlayana kadar, tiroid bozukluklarını spesifik bir antite olarak sınıflandırmadan çıkarılması önerilmiştir.

Sonuç olarak ilk tanımından bu yana yaklaşık 50 yıl geçen ve giderek farkındalığın arttığı bir hastalık

olan pulmoner hipertansiyon, multidisipliner yaklaşım gerektiren içinde birden fazla hastalığı barındıran bir fizyopatolojik bozukluktur. Halen kesin tanısı istirahat halinde SKK ile hemodinamik değerlendirme sonucu konulmaktadır. PH klinik sınıflandırılması, oluşum etyopatogenezine göre klinisyenin yaklaşımına yol gösterici olmaktadır. Sistemik skleroz, sarkoidoz gibi sistemik otoimmün hastalıklar birden fazla mekanizmayı kullanarak PH nedeni olmaktadır. Hastalığın gelişimi ve seyrini anlamada halen iyi tasarlanmış çok merkezli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
2. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1961; 213: 35.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
4. Hatano, Shuichi, Strasser, Toma & World Health Organization (1975). Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 / edited by Shuichi Hatano and Toma Strasser. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>.
5. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-47S.
6. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, Hoeper MM, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S66.
7. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-D50.
8. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
9. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074-1084.
10. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann B, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881-886.
11. Bae S, Saggarr R, Bolster MB, Chung L, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemody-

- namics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1335-1342.
12. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
 13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Aug 26; ehac237. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Epub ahead of print. PMID: 36017548.
 14. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576-583.
 15. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Alex G, Maron BA, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J* 2022; 2: 103181.
 16. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:385-91.
 17. Simonneau G, Glie N, Rubin LJ, Langleben D, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
 18. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: s43-s54.
 19. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11: 2045894020977300.
 20. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:603-614.
 21. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721-1731.
 22. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007; 132: 365-367.
 23. Tsitsikas DA, Sirigireddy B, Nzouakou R, Calvey A, et al. Safety, tolerability, and outcomes of regular automated red cell exchange transfusion in the management of sickle cell disease. *J Clin Apher* 2016; 31: 545-550.
 24. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-895.
 25. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 243-252.
 26. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Fenske TS, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018; 23: 55-60.
 27. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014; 129: 338-345.
 28. Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031-1034.
 29. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 74.
 30. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-640.
 31. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-1085.
 32. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jaïs X, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
 33. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132: 793-797.
 34. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376-387.
 35. Richter MJ, Sommer N, Schermuly R, Grimminger B, et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1427-1434.