

Derleme

Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi

Arş.Gör.Dr. Oğuzhan YILDIRIM, Yrd.Doç.Dr. Hakan AKILLI, Prof.Dr. Hasan GÖK

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

Özet

Pulmoner hipertansiyonun (PH) etyolojik olarak birçok sebebi mevcut olup, sebebi ne olursa olsun ilerleyici ve sinsi bir hastalıktır. PH'nın kendine özgü semptomlarının olmamasından dolayı tanı konulması gecikmekte ve ileri evrelerde tanı konmaktadır. PH ileri evrelerde tedaviye daha az yanıt vermesi ve prognozunun kötü olması sebebiyle erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Pulmoner hipertansiyon tanısı konulduktan sonraki basamak, hastanın kliniğinin ağırlık derecesinin belirlenmesidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) FS I veya II hastalarda tedavi edilmediğinde 4 yıllık sağkalım %50'nin altındadır. DSÖ fonksiyonel sınıflar (FS) III veya IV hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %60'ın altındadır. Hafif semptomatik hastalarda bile, PH tedavi edilmediğinde hızla kötüleşmektedir.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde amaç; PH şiddetini azaltmak, fonksiyonel kapasitesini, yaşam kalitesini düzeltmek, sağ ventrikül işlevlerini iyileştirmek, oluşabilecek tromboembolik yükü azaltmak ve iyi prognoz sağlamaktır. Bu yazıda güncel kılavuzlar ışığında pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavisi anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, Tanı algoritması, Tanı yöntemleri, Prognoz, Tıbbi tedavi

Pulmonary Hypertension Diagnosis and Treatment

Summary

Pulmonary hypertension has many etiological reasons and it is a progressive and insidious disease regardless of the underlying cause. The diagnosis of PH is generally delayed to advanced stages as it does not have pathognomonic symptoms and signs. The response of PH to the treatment is less and the prognosis is poor at advanced stages so early diagnosis and treatment is important.

The next step after the diagnosis of PAH is to determine the severity of the disease. 4 year survival of World Health Organization (WHO) fonksiyonel class (FC) 1 or 2 without treatment is less than 50% 2 year survival of WHO FC 3 or 4 patient is less than 60% Patients with even minor symptoms without treatment get worsen progressively.

The aim of pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment is to decrease the severity of PAH, to increase life quality, functional capacity and right ventricular functions, and to prevent possible thromboembolic events. In this paper we discussed the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension with current guidelines.

Key Words: Pulmonary hypertension, Diagnostic algorithm, Diagnostic techniques, Prognosis, Medical treatment

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH); sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ölçülen istirahat ortalama pulmoner arter basıncının (PAB), 25 mmHg'a eşit veya fazla olması ile tanımlanan hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur.¹ İstirahatte ölçülen ortalama PAB normal değeri 14±3 mmHg olarak kabul edilmektedir. Ortalama PAB'ın 21 mmHg ile 24 mmHg arasında olduğu durum, "sınırdaki PH" olarak tanımlanmaktadır. Sınırdaki PH'nın klinik önemi henüz bilinmemekte olup, bu hasta grubunun takibe alınması önerilmektedir. Daha önce PH tanımında yer alan egzersizdeki ortalama

PAB'nin 30 mmHg üzerinde olması bilimsel verilerle yeterince desteklenmediği, sağlıklı bireylerde çok daha yüksek değerler tespit edildiği için tanımda yer almamaktadır.¹ Pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), pulmoner vasküler direnç (PVD) ve kardiyak debi değerlerindeki değişkenlere göre hemodinamik PH tanımları yapılmıştır.¹ Sol kalp hastalığına bağlı PH'da sol ventrikül (SV) ve bunu takiben sol atriyal basınç artışı kendisini PKUB'da yükselme ile gösterir (PKUB >15 mmHg).¹ Prekapiller PH ise PKUB artışı olmadan PAB'da yükselme olmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon sınıflaması

Pulmoner hipertansiyon güncel sınıflaması en son 2008 DanaPoint'teki 4. Dünya PH Sempozyumu'nda son halini almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Güncelleştirilmiş pulmoner hipertansiyon sınıflandırılması (Dana Point, 2008)

1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- 1.1 İdyopatik
- 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endogelin (kalıtsal hemorajik telanjiektazi ile birlikte veya tek başına)
 - 1.2.3 Bilinmeyen
- 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
- 1.4 Diğer hastalıklara bağlı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyaz
 - 1.4.6 Kronik hemolitik anemi
- 1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
- 1.6 Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatöz

2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1 Sistolik işlev bozukluğu
- 2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
- 2.3 Valvüler hastalık

3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel anormallikler

4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH

- 5.1 Hematolojik bozukluklar: Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidozis, pulmoner langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatöz, nörofibromatoz, vaskülit
- 5.3 Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- 5.4 Diğerleri: Tümoral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği

• ALK-1: Aktivin reseptör benzeri kinaz tip 1 geni, APAH: Diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon, BMPR2: Kemik morfogenetik protein reseptör tip 2, HIV: İnsan bağışıklığı eksikliği virüsü, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

• (Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37:1-46 ve European Heart Journal 2009; 30:2493-2537)

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon; idyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), kalıtsal PAH, ilaçlara bağlı PAH ve diğer sebeplere bağlı PAH alt grupları vardır. İPAH tanısı ancak diğer sebepler ekarte edildiğinde konabilmektedir. İPAH hasta gruplarının içerisinde kalıtsal PAH hastaları bulunmakta olup, bu hastaların ayrımı için genetik test yapılması tedaviyi değiştirmeyeceği için önerilmemektedir. Kalıtsal PAH hastalarında en sık kalıtsal bozukluk kemik morfogenetik protein reseptör 2 (BMPR2) gen mutasyonudur. Daha nadir olarak da aktivin reseptör benzeri kinaz 1 (ALK 1) gen mutasyonu tespit edilmiştir. İlaçlara bağlı PAH olgularında iştah kesici ilaçlar PAH oluşumunda önemli yere sahiptir. Diğer hastalıklarla bağlantılı PAH içerisinde en sık görülen hastalık sistemik sklerozdur. Portal hipertansiyon olgularında PAH bildirilmiş olup, birkaç fizyopatolojik etkene bağlı olarak oluşmaktadır. Doğumsal kalp hastalıkları, HIV enfeksiyonu, şistozomiyaz, kronik hemolitik anemiler diğer sebepler arasında yer almaktadır.

Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonun en sık sebebi sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyondur. Sol ventrikül sistolik veya diyastolik işlev bozukluğuna veya sol boşluklara ait kapak bozukluğuna bağlı olarak sol ventrikül diyastolik sonu basınç artışı bunu takiben pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) artışı >15 mmHg olduğunda, pulmoner hipertansiyon oluşmaktadır.

Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonun asıl sebebi akciğer hastalığı ve/veya hipoksidir. Ortalama PAB çok yüksek olmayıp, ciddi PH (ortalama PAB>40 mmHg) oranı <%1 olarak tespit edilmiştir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Bir akut pulmoner emboli atağından sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon nadir rastlanan bir komplikasyon olup, insidansı %3,8'dir. Bu gruptaki hastalar pulmoner tromboendarrektomiden fayda görmekteirler.

Pulmoner hipertansiyon mekanizması belirsiz veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon Pulmoner hipertansiyon tanısı Klinik

Pulmoner hipertansiyonun kendine özgü semptomları olmadığı için hastanın öyküsü tanıda çok önemlidir. Geçirilmiş pulmoner emboli veya derin ven trombozu, karaciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu, ailede PH hikayesi, zayıflatıcı ilaç kullanımı, bilinen akciğer hastalığı anamnezde sorgulanmalıdır. Erken dönemde hiçbir belirtisi olmayabilir. İlk semptomu sıklıkla egzersiz intoleransıdır. İleriki dönemlerde sağ kalp yetersizliği semptomları; periferik ödem, siyanoz, karın şişliği şikayetleri görülür. Genellikle PH'a eşlik eden hastalık bulguları ön plana geçmekle birlikte fizik muayenede periferik ödem, siyanoz, jugular venöz distansiyon, hepatomegali, asit, P2 sertleşmesi, triküspit yetersizlik üfürümü tespit edilebilir.² PH şüphesi olan hastalarda klinik yaklaşım şekil 1'de özetlenmiştir.

Elektrokardiyografi

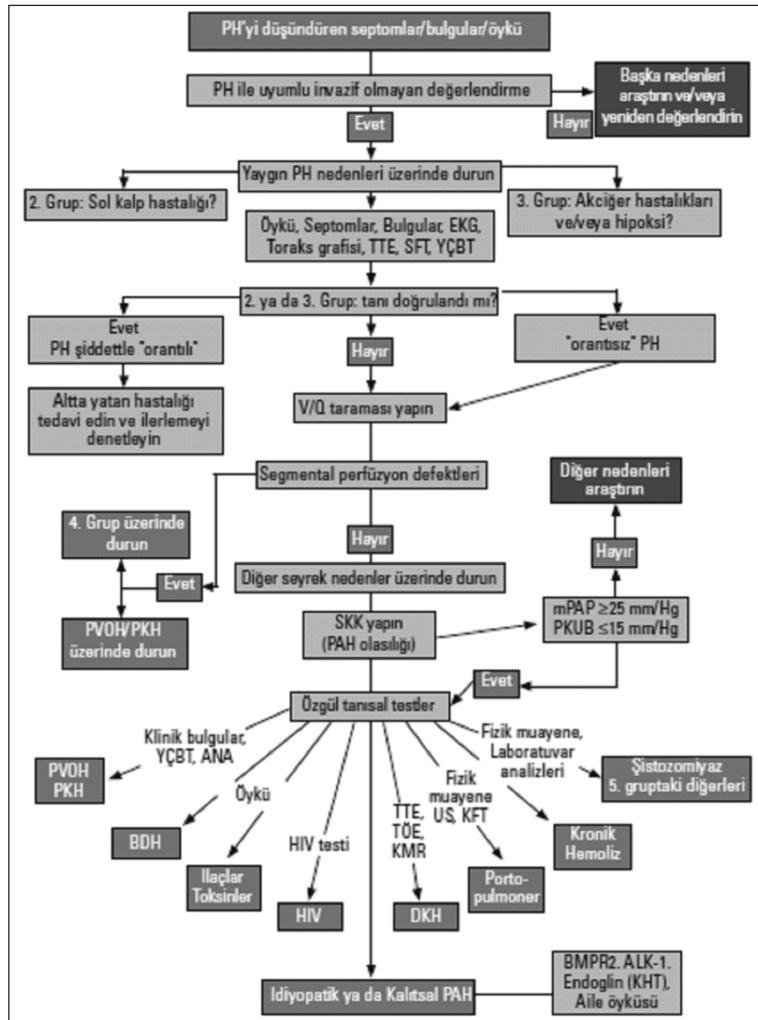
Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül (SgV) yüklenme bulguları (strain patern, sağ atriyum dilatasyonu) EKG'de görülebilir. Atriyal taşikardi, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler taşikardiler görülebilir. Prekordiyal derivasyonlarda T menfiliği, S1Q3T3 bulgusu, sağ dal bloğu pulmoner emboliyi akla getirmelidir.

Akciğer grafisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı PH'da kardiyotorasik oran artmıştır, yan grafide retrosternal boşluk genişlemiştir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda fokal oligemi masif obstrüksiyonlarda görülebilir. Konjenital kalp hastalıklarında kalp boşluklarında büyüme görülmektedir.

Ekokardiyografi

Sağ kalp boşluklarının genişliklerinin ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Ayrıca sistolik, diyastolik, ortalama PAB, SgV diyastolik fonksiyonları, miyokard performans indeksi, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) tespit edilebilmektedir. PAB'ın hesaplanmasında triküspit doruk geri kaçış jet hızı temel alınır. Bernoulli denklemine göre $[Triküspit yetersizliği basınç gradyanı = 4 \times (triküspit geri kaçış hızı)^2]$ formülü ile hesaplanır. Sağ atriyal basınç inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği temelinde hesaplanabilmek-



Şekil 1: Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2009 yılında önerilen pulmoner hipertansiyon tanı algoritması

(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46 ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-2537).

ALK: Aktivin reseptör benzeri kinaz tip 1geni, ANA: Antinükleer anktikör, BMPR2: Kemik morfogenetik protein reseptör tip 2, BDH: Bağ doku hastalığı, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, EKG: Elektrokardiyografi, HIV: İnsan bağışıklık eksikliği virüsü, KMR: Kardiyak manyetik rezonans, mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, PVOH: Pulmoner venöz obstrüktif hipertansiyon, SFT: Solunum fonksiyon testleri, SKK: Sağ kalp kateterizasyonu, TÖE: Transözofageal ekokardiyografi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, US: Ultrasonografi, V/Q: Ventilasyon/perfüzyon taraması, YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

tedir. [Sistolik basınç= Triküspit yetersizliği basınç gradyanı + sağ atriyal basınç] formülü ile sistolik PAB hesaplanmaktadır. Teorik olarak, ortalama PAB değeri- nin pulmoner arter (PA) sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür (ortalama $PAB=0,61 \times PA$ sistolik basınç + 2 mmHg).³ Ekokardiyografik tanıda Triküspit geri kaçış hızı $\leq 2,8$ m/s, PA sistolik basıncı ≤ 36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler yok ise PH olasılık dışı olarak tanımlanır.¹ Triküspit geri kaçış hızı $>3,4$ m/s, PA sistolik basıncı >50 mmHg, PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgu mevcutsa PH olma ihtimali oldukça yüksektir.¹ Bu iki duruma uymayan hasta gruplarında diğer ek ekokardiyografik bulgularının araştırılması ve klinik bulgularla beraber hastaya yaklaşım PH tanısında önem arz etmektedir.

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi

Kronik tromboembolik PH taramasında duyarlılığı yüksek olması sebebiyle kullanılmaktadır (duyarlılık %90-100, özgüllük %94-100).⁴ Test sonucunun normal veya negatif olması tanıdan uzaklaştırır.

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi kronik tromboembolik PH tanısında altın standart tetkiktir. VQ sintigrafisinin tromboembolik PH'u destekleyen verilerinde tanıyı doğrulamak için kullanılır.⁵ Pulmoner anjiyografi ile pulmoner arteriyovenöz malformasyon ve vaskülit ayırıcı tanısı yapılabilir.

Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastlı bilgisayarlı tomografik anjiyo yine kronik tromboembolik PH tanısında ve cerrahi tedaviye yönlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi akciğer parankim yapısı hakkında ayrıntılı bilgi sağlaması sebebiyle akciğer kaynaklı PH tanısında büyük öneme sahiptir.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ventrikül büyüklükleri, morfolojisi, fonksiyonlarının değerlendirilebilir böylece kalp debisi SğV kitlesi gibi özelliklerin invazif olmayan yoldan tespitine olanak sağlamış olur. PA yapıları ve konjenital kalp anomalilerinin tespitinde kullanılabilir. Kardiyak manyetik rezonans verileri, özellikle izleme amacıyla sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.⁶ Başlangıçta atım hacminde azalma, SğV diyastol sonu hacminde artış ve SV diyastol sonu hacminde azalma ölçülmesi kötü prognozla bağlantılıdır.

Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi

Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısını doğrulamak, hastalık şiddetini değerlendirmek, tedaviyi yönlendirmek için tüm PH şüphesi olan hastalarda yapılması gerekmektedir. Ayrıca PH'a özgü ilaç tedavisinin etkinliğini doğrulamak için SKK yapılması önerilmektedir.¹ Deneyimli merkezler tarafından yapıldığında morbiditesi %1,1 ve mortalitesi %0,055 civarındadır.⁷ SKK sırasında kalp hızı, sistemik kan basıncı, sistolik, diyastolik ve ortalama PAB, sağ atriyum (SğA) basıncı, SğV basıncı, PKUB, kalp debisi, kardiyak atım hacmi, PVD ölçülmektedir. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu da belirlenmelidir. PVD'nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı için yeterli PKUB ölçümleri yapılmalıdır.

Sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısının kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Ortalama PAB >25 mmHg
2. PKUB <15 mmHg
3. PVD > 3 Wood ünite (250 dyn/s/cm^3)
4. Artmış SğA basınç ($2-7$ mmHg normali)
5. Azalmış kardiyak atım hacmi ($4-8$ l/dk normali)
6. Azalmış kardiyak indeks ($2,5-4$ l/dk/m² normali)

İdyopatik pulmoner hipertansiyon (İPAH), kalıtsal PH ve anoreksijen kullanımı ile bağlantılı PH'ta yüksek doz kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisinden fayda görebilecek hastaların saptanması amacıyla SKK esnasında vazoreaktivite testi yapılmalıdır.⁸ Bu amaçla nitrik oksit (NO) kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilmesi sebebiyle en yaygın kullanılan ilaçtır. Diğer kullanılan ilaçlar ise intravenöz (IV) epoprostenol veya IV adenzindir. Oral veya IV kalsiyum kanal blokleri ilaçların vazoreaktivite testinde kullanılması önerilmemektedir. Vazoreaktivite test pozitifliği kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır. Pozitif akut yanıt veren hastaların uzun süre KKB tedavisine yanıt verecekleri düşünülür. Diğer PAH gruplarında KKB uygulanabilecek hastaları belirlemek amacı ile vazoreaktivite testinin yapılması önerilmemektedir.⁸

Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde amaç; PAH şiddetini azaltmak, fonksiyonel kapasitesini, yaşam kalitesini düzeltmek, Sğv işlevlerini iyileştirmek,

oluşabilecek tromboembolik yükü azaltmak ve iyi prognoz sağlamaktır. PH'nın kendine özgü semptomlarının olmamasından dolayı tanı konulması gecikmekte ve ileri evrelerde tanı konmaktadır. PH ileri evrelerde tedaviye daha az yanıt vermesi ve prognozunun kötü olması sebebiyle erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.⁹ PH tedavisinde ilk yaklaşım hastaların fonksiyon durumunun tespiti için egzersiz kapasitesinin ölçümü 6 dakikalık yürüme mesafesi ile yapılmalıdır. Hastaların ayrıntılı ekokardiyografi bulgularının tespit edilmesi gereklidir. Altta yatan hastalığa yönelik tedavi primer tedaviyi oluşturmaktadır. Bunun yanında destek tedavileri yapılmalı ve gerekirse ileri PH tedavileri yapılmalıdır.

Genel önlemler ve yaşam tarzı değişikliği

Fiziksel aktivite ve rehabilitasyon: Hastalar aktif olmaya teşvik edilmeli aerobik egzersizler önerilmelidir. Hastalar şiddetli nefes darlığına, efora bağlı sersemlik haline ve göğüs ağrısına neden olacak düzeyde efordan kaçınılmalıdır. Egzersiz eğitimi alan ve sedanter yaşamı olan PH hastalarında, yapılan çalışmada egzersiz eğitimi alan hastalarda 6 dakikalık yürüme mesafesinin artmış olduğu çapraz değişim sonrasında sedanter yaşamı olan grupta yürüme mesafesinde artma olduğu tespit edildi.¹⁰ Sonuç olarak hastalar gözetim altında fiziksel açıdan rehabilite edilmeli semptomlara neden olan ağır fiziksel aktiviteden kaçınılmalıdırlar.

Gebelik, doğum kontrolü: PH olan gebelerin %30–50 mortaliteye sahip olmaları sebebiyle hastaların gebe kalmamaları önerilmektedir.¹¹ Östrojen içeren haplar hiperkoagülabl duruma sebep olduklarından dolayı dikkatli kullanılmalı ayrıca endotelin reseptör antagonisti (ERA) bosentanın oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Gebe kalan hastalarda gebeliği sonlandırma konusu hastayla değerlendirilmelidir. Gebeliği devam ettirmek isteyen hastalarda altta yatan nedene yönelik tedaviye devam edilmeli hasta yakın takibe alınmalı ve planlı elektif doğum yapılmalıdır.¹² Endotelin reseptör antagonisti kullanan gebelerde tedavinin kesilmesi gebelik boyunca ve doğum sonrası bir hafta inhale iloprost tedavisi verilmelidir. Bu tedavi altında 2012 yılında başarılı iki vakamız olmuştur. 2003 yılından beri bosentan tedavisi kullanmakta olan diğer gebe hastamız başarıyla inhale iloprost tedavisi altında doğum yapmıştır.

Enfeksiyonların önlenmesi: PH'da pnömoniye yat-

kınlık olması sebebiyle hastalara influenza ve pnömoksik pnömoni aşıları önerilmektedir.

Cerrahi operasyon: Cerrahi operasyon yüksek riskli olması sebebiyle hastalara genel anesteziye ziyade epidural anestezi önerilmektedir.¹

Diğer önlemler: PH hastalarına psikososyal destek sağlanmalıdır. Uzun seyahatlerde hastaların fonksiyon kapasitelerine ve kan parsiyel oksijen basınçlarına göre gerekirse oksijen tedavisi altında seyahat önerilmektedir.¹

Destek tedavisi

Oral antikoagülanlar: Kalp yetersizliği, hareketsizlik, venöz staz, azalmış pulmoner kan akımı, genişlemiş kalp boşlukları gibi nedenlere bağlı olarak tromboemboli ve intrapulmoner tromboz riski artmıştır. İPAH, kalıtsal PH ve anoreksijenlere bağlı PH hastalarında oral antikoagülasyonun kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur ayrıca kronik tromboembolik PH hastalarında da antikoagülasyon yapılması önerilmektedir.¹³⁻¹⁴ Hedef INR düzeyi 2-3 olarak önerilmektedir.

Diüretikler: Sağ kalp yetersizliğine bağlı hepatik konjesyonu yaygın ödemi azaltmak amacıyla kullanılabilir. Loop diüretikleri ve aldosteron antagonistleri tedavide kullanılabilir. Hastalarda elektrolit anormalliklerinin ve intravasküler hacim azalması sonucu prerenal yetersizliğin tespiti için böbrek işlevinin ve elektrolitlerin izlenmesi önemlidir.

Digoksin: Digoksinin İPAH'ta akut olarak kalp debisini yükselttiği gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca atriyal aritmilerin kontrol altına alınmasında kullanılabilir. Sık toksikasyona sebep olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Oksijen: Hipoksemi güçlü bir pulmoner vazokontriktördür ve PH gelişimi ve/veya ilerlemesine katkıda bulunur. Oksijen KOAH hastalarından elde edilmiş verilere dayanılarak arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak 60 mmHg altında olduğunda, hastalara günde en az 15 saat boyunca 60 mmHg üzerinde bir arteriyel kan O₂ basıncı elde etmek için O₂ uygulanması tavsiye edilmektedir.¹⁶

Özgül ilaç tedavisi

Kalsiyum kanal blokerleri: KKB'ler vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek vazodilatasyon yapmaktadırlar. İPAH patogenezinde vasküler düz kas hipertrofisi, vazokonstriksiyon önemli yer tutmaktadır. İPAH hastalarının yaklaşık %10-20'si vazoreaktif özellikte olup,

KBB tedavisine olumlu yanıt vermektedir.¹⁷ İPAH tedavisinde en çok kullanılan KKB'leri nifedipin, diltiazem ve amlodipindir.¹⁷ Tedaviye düşük dozla başlanıp hastanın tolere edebildiği en yüksek doza çıkılmalıdır. Nifedipin günde 180-240 mg, diltiazem ise günde 720-960 mg uygulanmakta olup, amlodipin dozunda ise 20-30 mg'a kadar çıkılmaktadır. Tedavi etkinlik ve yan etkiler açısından yakından takip edilmeli ve tedavinin 3.-4. ayında SKK'da yinelenmelidir. Hastanın kontroldeki fonksiyonel kapasitesinde semptomlarında düzelme olmuyorsa diğer tedavilere geçilmesi planlanmalıdır. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da bu değerlendirmede negatif sonuç alınan hastalarda KKB tedavisi başlanmamalıdır.

Prostanoidler: Prostaglandin bu grubun en önemli medyatörüdür. Vasküler endotel hücreler tarafından üretilen prostaglandinin vazodilatör, antiproliferatif, sitoprotektif, trombosit agregasyonu inhibisyon etkisi mevcuttur.¹⁸ PH'da prostaglandin üretiminde ve metabolizmasında bozulma tespit edilmiştir.¹⁹ Epoprostenol sentetik prostaglandin türevidir olup, PH tedavisinde kullanılmaktadır. Epoprostenol yarı ömrünün kısa olması ve oda şartlarında uzun süre kalamaması nedeniyle IV infüzyon şeklinde verilmektedir. İPAH hastalarında devamlı IV poprostenol infüzyonu ile semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği iyileştirmiş, kısa dönemde sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.²⁰ Epoprostenol tedavisi günde 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlatılmalı ve doz, yan etkiler (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı, çene ağrısı, kateter yeri enfeksiyonu) göz önünde tutularak artırılmalıdır. Kronik yüksek doz poprostenol uygulanmasının diğer bir yan etkisi ise yüksek debili kalp yetersizliğidir. Optimum doz hastadan hastaya değişir ve genellikle dakikada 20 ile 40 ng/kg olup, bu doza 6 aylık sürede ulaşılır. Epoprostenol infüzyonu aniden kesilmesi rebound PH'ye ve hastalık semptomlarının ağırlaşmasına sebep olabilmektedir. İloprost diğer prostaglandin analogu olup iv, oral ve aerosol kullanımları mevcuttur. İnhalasyon kullanımının seçici kullanım ve daha az yan etki özelliği mevcuttur. Yarı ömrünün kısa olmasından dolayı günde 6-12 kere 2,5-5 mg/inhalasyon, medyan doz 30 mg olarak kullanılmaktadır. Genelde, inhale iloprost iyi tolere edilmekte olup, en sık görülen yan etkiler, kızarma ve çene ağrısı olmuştur. Treprostinil bir diğer poprostenol analogu olup, oda sıcaklığına dayanıklı olmasından dolayı hem IV hemde subkütan yoldan kullanımı mevcuttur.

Subkütan treprostinil tedavisi dakikada 1-2 ng/kg dozunda ve doz, yan etkiler (uygulama yerinde ağrı, kızarma, baş ağrısı) ortaya çıkana kadar yükseltilmelidir. Optimal doz hastadan hastaya değişmektedir ve çoğunlukla dakikada 75-150 ng/kg/dk arasındadır. Beraprost oral olarak kullanılabilen ilk prostaglandin analogudur. İPAH'lı 58 hastayı içeren çalışmada 3 yıllık beraprost tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.²¹ PH tedavisinde genel yaklaşım olarak oral tedavilerin kullanımı takibinde hastanın fonksiyonel kapasitesi düşük ise parenteral prostaglandinlere geçilmektedir. Fonksiyonel kapasitesi NYHA 4 olan hastalarda en güçlü kanıtı olan ilaç poprostenoldür. Fonksiyonel kapasitesi NYHA 3 olan hastalarda ciltaltı treprostinil, IV poprostenol, inhale iloprost kullanımı önerilmektedir. Her iki hasta grubunda ayrıca oral fosfodiesteraz inhibitörleri ve endotelin reseptör blokerleri beraber kullanılabilir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Vasküler endotel hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (GMP) özgül fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibisyonu yaparak hücre içi cGMP düzeyini artırır. Artan cGMP düzeyleri vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon oluşturarak pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili olurlar. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır.²² Sildenafil ve tadalafil bu grupta kullanılan fosfodiesteraz inhibitörleridir. 278 PH hastasını kapsayan SUPER (sildenafil use in pulmonary hypertension) çalışmada günde üç kez 20, 40 ya da 80 mg sildenafil tedavisi uygulanan hastalarda egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda iyileşme olduğu doğrulanmıştır.²³ PHIRST çalışmasında 406 PH hastasında günde bir kez 5, 10, 20 ya da 40 mg tadalafil uygulanmasıyla egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda azalma olduğu tespit edilmiştir.²⁴

Endotelin reseptör antagonistleri: Endotelin-1 (ET-1) güçlü vazokonstriktör ve mitojenik özelliğe sahiptir. PH da ET-1 düzeylerinin yüksek olarak tespit edilmesi endotelin reseptör antagonistlerinin PH tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. ET-1 reseptörleri ET-A ve ET-B olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. ET-A reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon ve proliferasyonu uyarmakta olup, ET-B reseptörleriyle vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yaparak bifazik etkiye sahiptir. Bosentan ET-A ve ET-B reseptör antagonisti olup, NYHA FK 2 olan PAH hastalarında yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesini artırdığı, semptomlarda azal-

maya neden olduğu gösterilmiştir.²⁵⁻²⁶ Bosentan günde iki kez 62,5 mg dozunda başlatılmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Bosentan kullanımıyla hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış olabilmekte bu nedenle aylık karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. Sitaxentan selektif ET-a reseptör antagonisti olup sitaxentan kullanan NHYA FK 2-3 olan PH'li hastalarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda azalma tespit edilmiştir. Günde 100 mg tek doz kullanılmaktadır. Aylık karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. Warfarin ile etkileşime girerek INR değerini yükseltebileceği için warfarin dozunun azaltılması gerekmektedir.²⁷ Ambrisentan diğer ET-A reseptör inhibitörüdür. NHYA FK 2-3 olan hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. İlaç başlangıç dozu günde 5 mg olup hasta tolere edebiliyorsa 10 mg'a çıkılması önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisi: Kombinasyon tedavisi endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, prostanoidler gibi PH'ye özgü ilaçlarda birden çok ilacın birlikte kullanılmasıdır. PH'a özgü tekli ilaç tedavisi kullanmasına rağmen tedaviye cevap vermeyen bazı hasta gruplarında kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bosentan ile sildenafil kombinasyonu kullanan hastaların 6 dakika yürüme testinde anlamlı düzelme olduğu tespit edilmiştir.²⁸ Bosentan tedavisinin epoprostenol kombinasyonları ile yapılan çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınmıştır.

Atriyal septostomi: Atriyal septostomi sağ atriyum, SğV end diyastolik basıncı azaltmak için kullanılmaktadır. İlaç tedavisine yanıt vermeyen NHYA FK 4 sağ kalp yetersizliği bulunan hastalar bu işlemten yarar

görmektedir.²⁹ Başlangıçta ortalama sağ atriyal basınç değeri >20 mmHg, dinlenme halinde O₂ saturasyonu ise <%80 olan son evre PH hastalarında balonlu atriyal septostomi uygulanmamalıdır.

Pulmoner tromboendarterektomi: Tedavi kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ana lob büyük segment arterlerdeki trombotik yapının çıkartılmasına dayanmaktadır. Pulmoner endarterektomi yapılan PH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu tespit edilmiştir.³⁰

Akciğer transplantasyonu: Akciğer transplantasyonu tek veya çift akciğer ve/veya kalp transplantasyonu ile birlikte yapılmaktadır. Transplantasyon için sağ ventrikül diyastol sonu basıncı >15 mmHg, NHYA FK 3-4, ortalama PAB >40 mmHg, PVR>900 dyn/cm olmalıdır.³⁰

Prognoz

PH'nın etyolojik olarak birçok sebebi mevcut olup, sebebi ne olursa olsun ilerleyici ve sinsi bir hastalıktır. İleri evre hastalarda mortalitesi çok yüksektir. PAH tanısı konulduktan sonraki basamak, hastanın kliniğinin ağırlık derecesinin belirlenmesidir. Bunun için klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirmeler yapılmalıdır. DSÖ'nün belirlediği fonksiyonel sınıflar sağkalım olasılığının güçlü bir göstergesidir. DSÖ FS I veya II hastalarda tedavi edilmediğinde 4 yıllık sağkalım %50'nin altındadır. DSÖ FS III veya IV hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %60'ın altındadır. Hafif semptomatik hastalarda bile, PAH tedavi edilmediğinde hızla kötüleşmektedir. Egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi, RV yetersizliği bulguları İPAH'da kötü prognozu gösteren bulgulardır.

Kaynaklar

1. Gali N, Hoeper MM, Humbert M, 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.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-23
3. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med 2009;179:615-21
4. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680-4
5. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004; 23:637-48.

6. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187-9.
7. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
8. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosifescu V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105-11.
9. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:78
10. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9.
11. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
12. Bendayan D, Hod M, Oron G, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206-10.
13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7
14. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199
15. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
16. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8
17. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
18. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890-6
19. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-37
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
21. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
22. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105-113.
23. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005;353:2148-57.
24. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903
25. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
26. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
27. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049-56
28. Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1343-52.
29. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131: 977-83.
30. Manes A, Marinelli A, Palazzini M, et al. Pulmonary arterial hypertension. Part 2: Medical and surgical treatment. *G Ital Cardiol (Rome)* 2009;10:366-381

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 25.12.2012

Kabul Tarihi: 27.02.2013

Yazışma Adresi: Hasan Gök, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

e-posta: hasangok2000@yahoo.com