

# PULMONER HİPERTANSİYON

**Dr.Gül Öngen**

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları**

## **Giriş**

Pulmoner hipertansiyon (PH) kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. İlk kez 1865 yılında A. Ayerza tarafından “pulmoner vasküler skleroz” olarak tanımlanmıştır. O tarihlerde “Ayerza Hastalığı” olarak da adlandırılmıştır. Daha sonra hastalığa neden olan bazı risk faktörleri tanımlanmış ve bu gruba “sekonder pulmoner hipertansiyon” denilmiştir. Herhangi bir riskin bulunmadığı grup ise “primer pulmoner hipertansiyon” olarak adlandırılmıştır. Son 25 yılda hastalığın fizyopatolojisi büyük oranda aydınlatılmış, dolayısı ile hastalığın sınıflaması değişmiş, tanı ve tedavisinde bazı gelişmeler olmuştur. İlk modern sınıflaması 1998’de yapılmıştır ve ilk tanı ve tedavi kılavuzu yayınlanmıştır. Bu ve bundan sonraki yıllarda güncellenen tüm sınıflamaların ortak ilkesi pulmoner hipertansiyona neden olan çok sayıdaki hastalığı, ortak fizyopatolojik özellikleri, ortak klinik bulguları ve ortak tedaviler açısından gruplamak olmuştur. En son güncellenen sınıflama ve kılavuz 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuz Türk Kardiyoloji Derneği tarafından dilimize çevrilerek yayınlanmıştır.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinin tarihçesine bakıldığında ise hastalığın, uzun yıllar, yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri, oksijen, digoksin ve diüretiklerle tedavi edilmeye çalışıldığı görülür. İlk modern tedavisi 1984 yılında prostosiklinlerle başlamıştır. Bunu 1996’da inhaler iloprost, 2002’den sonra da endotel reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin geliştirilmesi ile günümüzde ilaç seçenekleri artmıştır.

## **Pulmoner dolaşımın özellikleri**

Anatomik ve fizyolojik açıdan pulmoner dolaşımın sistemik dolaşımdan önemli farkları vardır. En önemli anatomik farkı arteriyollerin yapısındadır. Sistemik dolaşımda arteriyol duvarında kalın bir düz kas tabakası olmasına karşın, pulmoner dolaşımda damar duvarı düz kastan fakirdir. Bu nedenle perfüzyonun ve basınçların arttığı egzersiz gibi fizyolojik durumlarda pulmoner damarlar kolaylıkla genişleyebilir (edilgen vazodilatasyon) ve kan akımı artışına karşın pulmoner basınçlar yükselmez. Bir başka deyiş ile pulmoner dolaşım, direnci düşük bir dolaşımdır. Sistemik arteriyel dolaşımın aksine pulmoner dolaşımda prekapiller, kapiller ve post kapiller alanlarda direnç dağılımı eşittir ve büyük pulmoner arterlerin dirence katkısı çok azdır. Pulmoner arterlerin hipoksiye verdikleri yanıt da sistemik dolaşımdan

farklıdır. Sistemik dolaşımda hipoksiye yanıt vazodilatasyonken, pulmoner dolaşımda hipoksiye yanıt “vazokonstriksiyondur”. Akciğerler dışında hiçbir organda “hipoksik vazokonstriksiyon” olmaz. Bu özellik nedeniyle hipoksik koşullarda pulmoner basınç artar. Basınçların ayarlanması da her iki dolaşımda farklıdır. Sistemik dolaşımda basınç artışı merkezi sinir sistemi tarafından (beyin sapındaki barorefleks merkezi) düzenlenirken, pulmoner dolaşımda merkezi düzenleme sistemi yoktur. Vazodilatasyon ve yeni damarların dolaşıma açılması ile basınç artışı kontrol edilir. Özetle normal pulmoner dolaşım, basıncı ve direnci düşük, genişleyebilme yeteneği yüksek bir dolaşımdır. Normal koşullarda düşük basınçlara karşı çalışan sağ kalbin yapısı da, damar direnci ve basıncı yüksek sistemik dolaşıma karşı çalışan sol kalpten, çok farklıdır. Sağ ventrikül duvarı sola göre daha incedir. Bu nedenle sağ ventrikül atım hacmini oluşturabilmek için önyüke (preload'a) gereksinim duyar ve pulmoner basınç artışına hem dilate, hem de hipertrofiye olarak yanıt verir.

Normal ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) 20 mmHg, pulmoner damar direnci (PVR) ise 2.0 Woods ünitesidir.

## **Tanım**

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok etyolojik nedenin sonucunda oluşan, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB'nin 25 mmHg ve PVR'nin 3.0 Woods ünitesi üzerinde olması ile hemodinamik olarak tanımlanır. Pulmoner arter basıncındaki artış prekapiller ya da postkapiller alanlardaki patolojilere yol açan çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşur. Bozukluk düzeyinin ayırımı için pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) (“wedge”) ve kalp debisi (KD) ölçümü yapılmalıdır. Pulmoner arter basıncı yüksek ve PKUB ile KD normale bu prekapiller PH, PKUB da yükselmişse post kapiller PH olarak tanımlanır.

## **Etyolojik sınıflama**

Pulmoner hipertansiyon sınıflamasının ilkesi fizyopatolojik mekanizmaları, histopatolojik özellikleri, klinik bulguları ve tedavileri benzer olan hastalıkları gruplamaktır. Buna göre aşağıdaki 5 ana grup tanımlanmıştır.

- I. *Grup:* Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH),
- II. *Grup:* Sol kalp hastalıklarına bağlı PH,
- III. *Grup:* Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH
- IV. *Grup:* Kronik tromboembolik PH,
- V. *Grup:* Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörün neden olduğu PH.

“Pulmoner veno-oklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis” fizyopatolojik benzer özellikleri nedeniyle grup I’de yer almakla birlikte tedavisinin PAH’dan farklı olması nedeniyle PAH grubunun bir alt grubu (1°) olarak belirtilmiştir (Tablo 1). Sınıflamada yer alan I, III, IV ve V gruptaki hastalıklar prekapiller PH, grup II’deki hastalıklar ise postkapiller PH’ya neden olurlar.

## TABLO 1

### Fizyopatoloji

Yukarıdaki etyolojik sınıflamada söz edilen her grubun fizyopatolojisi farklıdır.

I grup, Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH): Pulmoner arteriyel hipertansiyon hemodinamik olarak prekapiller PH olup birçok mekanizmanın ortak sonucudur. Nasıl başladıkları henüz tam açıklanamamakla birlikte öne çıkan üç temel mekanizma -vazokonstriksiyon, arter duvarında yeniden biçimlenme (remodeling) ve in situ tromboz- pulmoner arter lümenini daraltarak PH’ya neden olurlar (Şekil 1). Pulmoner damar duvar hasarı, buradaki düz kas ve endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bunun sonucu olarak, normalde, fizyolojik gereksinimlere göre düzenlenen ve bir denge halinde olan vazokonstriktif ve proliferatif mediyatörlerle (*serotonin, endotelin-1 ve tromboksan*), vazodilatör ve anti-proliferatif etkiye sahip (*prostasiklin, nitrik oksit ve düz kas hücrelerinin potasyum kanalları*) mediyatörler arasındaki denge bozulur (Şekil 2). Serotonin, endotelin-1 ile tromboksanın etkinliğinin artması ve prostasiklin, nitrik oksit ile düz kas hücrelerinin potasyum kanalları etkinliğinin azalması sonucunda PAH gelişir. Damar duvarının intima ve adventisya tabakalarında proliferasyon, düz kaslarda hipertrofi ve pleksiform yapılar ve insitu trombozlar nedeniyle PVR artar ve PAB yükselir (Şekil 1).

*1° Pulmoner venooklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis:* Hemodinamik olarak post-kapiller PH’dır. Patolojik olarak intima kalınlaşması, pulmoner venlerde tekrarlayıcı trombüsler oluşturan ve klinik olarak pulmoner ödem ve PAB’ı yükselten ender bir hastalıktır. Gençlerde daha sıktır. Pleksiform arteriyopati dışında PAH’ın diğer histopatolojik bulguları vardır. Bu nedenle, hemodinamik tanımı ve tedavisi PAH’dan farklı olmasına karşın, PAH’ın alt grubu olarak sınıflanmıştır.

II grup, Sol kalp hastalıklarına bağlı PH: Sol ventrikül doluş basıncını ya da sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ortaya çıkan bir postkapiller pulmoner hipertansiyondur. Ülkemizde sadece sol atriyum basıncını yükselten mitral darlığı bu PH etyolojisinde hala yer alırken, genel olarak değerlendirildiğinde en sık rastlanılan neden sol ventrikülün sistol ve diyastol işlevlerindeki bozukluktur. Kalbin sol tarafından kaynaklanan PH’yı tek bir mekanizmayla açıklamak olanaklı değildir. Sorumlu mekanizmalar, *edilgen* (pasif) ve *etkin*

(aktif) olarak ikiye ayrılabilir. Sol ventrikül diyastol basıncındaki (ya da sol atriyumdaki) artışın pulmoner venlere oradan da pulmoner arterlere yansması ile ortaya çıkan pulmoner hipertansiyondan *edilgen* mekanizma sorumludur. Burada temel hemodinamik bozukluk pulmoner kapiller basıncın yükselmesidir. Pulmoner arter basıncındaki artış da bununla uyumludur. Bu nedendir ki ortalama PAB'dan ortalama pulmoner kapiller basıncın çıkarılması ile elde edilen transpulmoner basınç farkı 12 mmHg'yi geçmez. Bu durum sol ventrikül doluş basıncını azaltan tedavilere iyi yanıt verir.

Pulmoner hipertansiyona, *etkin* mekanizmaların devreye girmesi ile oluşan pulmoner arterlerdeki değişiklikler de katkıda bulunur. Alta yatan olaylar pulmoner arterlerdeki vazokonstriksiyon ve/ya da yeniden biçimlenmedir. Etkin mekanizmalar sonucunda pulmoner arter basıncında, pulmoner kapiller basıncındaki artıştan çok daha belirgin, orantısız bir artış olur. Transpulmoner basınç farkı 13 mmHg ya da daha fazladır. Pulmoner damar direnci de yükselmiştir. Etkin mekanizmaları tetikleyen ne olduğu, niye hastaların bir bölümünde etkileşirken öbürlerinde ortaya çıkmadığı tam olarak bilinmemektedir. Sol atriyumda ve pulmoner venlerde bulunan gerilme reseptörlerinin basınç artışı ile uyarılması pulmoner arterlerdeki vazokonstriksiyonun nedenleri arasında sayılabilir. Olay bunun ile sınırlı ise akut vazoreaktivite testine yanıt vardır. Ancak olguların bir bölümünde yeniden biçimlenme de görülür. Sol kalp bozukluklarında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, endotelin düzeylerindeki yükseklik ve genetik yatkınlık sorumlu tutulan mekanizmalardır. Neointima oluşması ve medya tabakasında kalınlaşma yeniden biçimlenmenin temel öğeleridir. Yeniden biçimlenme damar lümenini daraltan yapısal bir değişikliğe neden olduğundan bu aşamada akut vazoreaktivite testi olumlu sonuç vermez. Sol kalp hastalıklarının % 25-30'unda PH görülür.

III. grup, Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH: Pulmoner hipertansiyon en sık bu gruptaki hastalıklarla birlikte görülür. İleri KOAH hastalarının yaklaşık 2/3'ünde ekokardiyografi bulguları ile PH saptanmıştır. Bu grupta PAB genellikle orta veya hafif düzeyde yükselir ve pre-kapiller PH'dur. Çok ender olarak yüksek düzeylerde olabilir. Yüksek PH'dan KOAH'ı sorumlu tutmadan önce, eşlik etmesi olası, başka bir PH nedeni araştırılmalıdır. Akciğer hastalıklarına bağlı PH oluşmasından sorumlu birçok mekanizma olmakla birlikte en etkin mekanizma *hipoksik vazokonstriksiyondur*. Hipoksik vazokonstriksiyon aslında lokal ventilasyona uygun optimal perfüzyonun sağlanabilmesi için var olan fizyolojik bir mekanizmadır. Akciğerin hipoksik ünitlerinde 7 saniye içinde vazokonstriksiyon olur. Hipoksi düzelirse vazokonstriksiyon tamamen düzelir. Fakat hipoksi süresi uzarsa ya da tüm akciğere yaygınlaşırsa direnç gelişir ki, bu dönemde hipoksi düzeltilse de, vazokonstriksiyon kısmen düzelir. KOAH'da PH'dan vazokonstriksiyon dışında sorumlu

olan diğ er mekanizmalar ise; pulmoner kapiller yatak hasarı sonucu kapiller yatak alanın azalması, asidoz ve yine hipoksiye sekonder artan eritropoez sonucunda oluşan polisitemi ve bunun neden oldu ğ u kan akışkanlığının azalması, karbon diyoksit retansiyonu ve kronik hipoksiye sekonder pro-inflamatuar mediyatörlerin uyarılması ile oluşan damar duvarındaki “yeniden biçimlenmedir”. Yüksek bölgelerde yaşayanlarda oluşan “dağ hastalığı” olarak da bilinen PH’nın temel mekanizması da hipoksik vazokonstrüksiyondur.

Interstisyel akciğ er hastalıkları da PH’ya neden olabilen önemli bir grup akciğ er hastalığıdır. Interstisyel akciğ er hastalıklarında PH prevalansı % 32-%39 olarak bildirilmiştir. PH’nın genellikle parankim hasarı nedeniyle kapiller damar ağının kaybı sonucu olduğ una inanılır. Fakat son çalışmalar IPF hastalarında parankim hasarı ile PH arasındaki ilişkinin zayıf olduğ unu göstermiştir.

Uykuda solunum bozukluğu yaşayanların önemli bir bölümünde, PH’yı derin hipoksinin tetiklediğ i düşünölmektedir.

IV. Grup, Kronik tromboembolik PH (KTEPH): Kronik tromboembolik PH akut pulmoner embolinin geç komplikasyonudur. Akut PE geçiren hastalarda yaklaşık 30 gün içinde trombüsün tamamen erimesi ve damar perfüzyonunun normale dönmesi (rekanalizasyon) beklenir. Fakat hastaların % 0.1-3.8’inde trombüs tamamen erimez, organize olur ve bu duruma “kısmi rekanalizasyon” denir. KTEPH’in kümülatif insidansının akut PE’den 6 ay sonra % 1.0, 1 yıl sonra %3.1 ve 2 yıl sonra ise %3.8 olduğ u yeni bir çalışma ile gösterilmiştir. Kronik trombüsler mediya tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerini alan organize trombüsler, damar lümenini bazen tamamen, bazen kısmen tıkayarak, mekanik olarak kan akımına engel olur. Ayrıca oluşturdukları bantlar, ağsı yapılar da kan akımını yavaşlatır. Öte yandan tıpkı PAH patogenezinde olduğ u gibi, bazı damarlarda arteriyopati, in situ trombozlar ve yer yer de pleksiform yapılar da saptanmıştır. Bu yapıların KTEPH’in nedeni mi sonucu mu olduğ u henüz tam anlayışlamamıştır.

V. Grup, Mekanizmaları belirsiz ve / veya çok faktörlü PH: Bu grup PH da pre-kapillerdir ve PH oluşmasında mekanizmaları belirsiz birçok faktörün katkısı olduğ u düşünölmektedir.

## **Tanı**

Pulmoner hipertansiyon tanısı hastanın, hangi etyolojik grupta ve grubundaki hastalıklardan hangisi olduğ unun belirlenmesi gerekir. Bu amaca yönelik birçok testin yapılması sonucunda tanı konur. Dışlama yöntemi ile konulan bu tanıda yol gösterici olması bakımından 2009 ESC /ERS kılavuzundaki tanı algoritması izlenmelidir (Şekil 3.)

## **ŞEKİL 3**

Klinik bulgular: Pulmoner hipertansiyonun pre-klinik, semptomatik ve sağ kalp yetersizliği bulgularının belirginleştiği ileri dönem olmak üzere 3 klinik evresi vardır. Her döneme ait klinik bulgular farklıdır. Preklinik dönemde ne yazık ki erken semptomlar çok sildir ve bu dönemde hastalığın tanısı güçtür. Ancak bağ dokusu hastaları, konjenital kalp hastaları, genetik risk taşıyanlar vs. gibi risk grubundaki hastaların taranması sonucunda erken klinik bulguları saptamak olanaklıdır. Altta yatan hastalıkla orantısız efor dispnesi uyarıcı olmalıdır. Semptomatik dönemde hastalık kuşkusunu uyandıracak en önemli belirti efor dispnesi, halsizlik ve çabuk yorulmadır. Efor sırasında göğüs ağrısı ve senkop da görülebilir. Sağ kalp yetersizliğinin eklendiği ileri dönemde dinlenme konumunda bile hissedilen dispne, bacaklarda ödem ve asit bulguları eklenir. Dispne aynı zamanda PH'nın etyolojik sınıflamasında yer alan hastalıkların hemen hepsinin en özgün semptomudur. Bu nedenle dispne yakınması her zaman PH'yı çağırştırmamakta ve tanının gecikmesine yol açmaktadır. Altta yatan hastalıkla orantılı olmayan dispne ayırıcı tanısına her zaman PH'yı da düşünmek gerekir.

Dispnenin derecesine göre hastalık New York Heart Association (NYHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından fonksiyonel olarak sınıflanmıştır (Tablo 2). Fonksiyonel evre ile hastalığın prognozu, hemodinamik bulguları ve tedavi yanıtı arasında korelasyon vardır. Aynı zamanda PAH'da tedavi seçiminde fonksiyonel evre yol göstericidir (Şekil 4). Her fonksiyonel evreye göre kanıt düzeyleri netleşmiş ilk ve ikinci seçenek ilaçlar belirlenmiştir.

## **TABLO 2**

Fizik muayene bulguları: Pulmoner hipertansiyonun fizik muayene bulguları altta yatan hastalıkların bulguları ile birlikte dir. Pulmoner basınçların yükselmesi nedeniyle pulmoner (P2) ses sertleşir, pulmoner kapak erken sistolik üfürüm ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu varsa, S4 gallo duyulur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve büyümesi sonucunda palpasyonda parasternal vuru alınır. Sağ kalp yetersizliği ileri düzeye ulaşınca, holo-sistolik triküspit yetersizliği üfürümü, boyun venlerinde genişleme, periferik ödem ve asit bulgularına rastlanır.

Elektrokardiyogram: Hastalığın erken döneminde belirgin elektrokardiyografik değişiklikler yoktur. Hastalığın ilerlemesi ile sağ ventrikül yüklenmesine ilişkin bulgular saptanır. Bunlar: sağ aks deviyasyonu, sağ dal bloğu, ST çökmesi, V1-V3'de bifazik negatif T dalgası ve P-pulmonaledir. Ancak EKG bulgularının PH tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür.

Akciğer grafisi: Akciğer grafisinde erken dönemde önemli bulgular olmasa da PH düşünülen her hastada tanı ve ayırıcı tanı için mutlaka istenmelidir. PH'ya neden olan akciğer ve kalp hastalıklarına ilişkin bulguların saptanmasında ve hastanın etyolojik sınıflamada hangi grupta olduğunun belirlenmesinde de akciğer grafisinden yararlanır. Pulmoner hipertansiyonun geç

döneminde birçok önemli radyolojik bulgu elde edilebilir. Bunlar; ana pulmoner arter inen dalında genişleme, akciğerin üst alanlarında damar gölgelerinde kaybolma (budanmış ağaç) ve sağ atriyum ve sağ ventrikül büyümesidir. Bunun sonucunda kalp-göğüs oranı kalp lehine artmıştır.

Akciğer fonksiyon testleri: Akciğer fonksiyon testleri PH ayırıcı tanısında önemli bir testtir. Altta yatan ve PH'ye neden olan KOAH gibi obstruktif ya da intersitisyel hastalıklar gibi restriktif fonksiyon kusuru yapabilen hastalıkların tanısına yardımcı olur. Önemli ölçüde volüm kaybı olmadığı halde CO difüzyon kapasitesinin azalması PAH'ı akla getirmelidir. Ayrıca CO difüzyon kapasitesinin azalması kötü prognoz göstergesidir.

Altı dakika yürüme testi: Altı dakika yürüme testi (6DYT) hastanın fonksiyonel performansını objektif olarak belirlemeye yarayan bir testtir. Hem tanıda, hem de izlemde yararlanılan bir testtir. Yürüme mesafesi, hastalığın fonksiyonel evresi ve sağ kalımı ile doğru orantılıdır. Bu test hem hastanın fonksiyonel evresini belirlemek ve buna göre tedaviye başlamak için tedavi öncesinde, hem de tedavinin etkisini anlayabilmek için takip sürecinde periyodik olarak yapılmalıdır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi rutin bir tanı yöntemi değildir. Fakat olanak varsa yapılır ve doruk oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>max) ile kardiyak indeks (Kİ) ölçülür. (Tablo 3).

Ekokardiyografi: Ekokardiyografi (EKO) PH hastalığının kesin tanı yöntemi değildir. Fakat PH risk grubundaki hastaların taranması, klinik tanının desteklenmesi ve tanısı kesinleşmiş hastaların izleminde yararlanılması gereken, önemli, kolay ulaşılabilir, girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. EKO ile ölçülen triküspit geri akım hızı >3.4m/sn ve sistolik PAB >50 mmHg olması, PH tanısını kuvvetle destekler ve kesin tanı için sağ kalp kateterizasyon indikasyonu koydurur. EKO'da sistolik PAB 37-50 mmHg olanlarda, klinik olarak da PH düşünülüyorsa ileri inceleme yapılmalıdır. Bazı EKO bulgularından hastanın sağ kalımını kestirmek için de yararlanılır. Örneğin perikard sıvısının olması, TAPSE (tricuspid annuler plane systolic excursion)'nin < 15mm, sağ ventrikül Tei indeksinin >0.88 bulunması, sağ atriyum hacminin artması, sağ ventrikül çapının genişlemesi gibi EKO bulguları kötü prognoz göstergeleridir (Tablo3).

Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi: Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ve vazoreaktivite testi PH tanısını kesinleştirmek, etyolojisini belirlemek, prognozu kestirmek ve tedaviyi yönlendirmek için gerekli olan altın standart değerinde bir tanı yöntemidir. Pulmoner arter basıncı, PKUB ve sağ kalp basınçlarının ölçülmesine olanak sağlar. Ortalama pulmoner arter basıncı  $\geq 25$  mmHg olduğunda PH tanısı kesinleşir. Eğer PKUB  $\leq 15$  mmHg ise buna pre-kapiller;  $\geq 15$ mmHg ise post-kapiller PH denir. PAH hastalarında tedavi kararını belirlemek

amacı ile, SKK sırasında vazo reaktivite testi de yapılmalıdır. Akut vazodilatasyon etkisi olan nitrik oksit (NO), adenozin ya da iv prostasiklin ile yapılan bu test sonucunda ortalama PAB'ın en az 10 mmHg azalarak, 40 mmHg'ye ya da altına düşmesi halinde, test pozitif kabul edilir. Vazoreaktivite testi pozitif çıkan hastaların (tüm PAH hastalarının %12.6'si) kalsiyum kanal blokerinden yararlanma şansları vardır. Fakat klinik yarar geçici olabildiğinden, izlenmelidir. Test pozitif olanların ancak % 54'ünde (tüm PAH hastalarının % 6.8'i) klinik yarar kalıcı olmaktadır. Bunu dışında SKK ile kalp hemodinamisinin önemli göstergeleri olan kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı ve pulmoner arter direnç ölçümleri de yapılır.

### Biyobelirteçler

PH hastalarında sağ ventrikül yetersizliğini değerlendirmek ve izlemek amacı ile ürik asit, beyin natüretik peptit (BNP), atriyal natriüretik peptit, NT-pro-BNP, troponin I ve troponin T bu amaçla kullanılan biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçlerin hastalığın prognozu ile korelasyonunu gösteren araştırmalar vardır.

Ventilasyon- perfüzyon sintigrafisi: PAH hastalarında ventilasyon- perfüzyon sintigrafisi (V/Q) normal olabilir. V/Q sintigrafisi çoğunlukla KTEPH ayırıcı tanısı için kullanılır. Duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olduğundan KTEPH'de BT anjiyoya tercih edilir. Ventilasyon defektleri ile uyumlu olmayan lobar ya da segmentel perfüzyon defektleri saptanır. Normal ya da düşük olasılıklı sintigrafi KTEPH'i dışlamak için yeterlidir.

Diğer testler: Etiyolojik sınıflamada yer alan PH'a neden olabilen tüm diğer hastalıkların tanılarına özel tetkikler de yapılmalıdır. Bağ dokusu hastalıklarına özel serolojik testler (lupus için antikardiyolipin antikorları, HIV serolojisi, uyku apne sendromu için polisomnografi, porto-pulmoner hipertansiyon için karaciğer fonksiyon testleri, kalıtsal PAH tanısı için kemik morfolojik protein reseptör tip 2 (BMPR-2), aktivin reseptörü benzeri kinaz (ALK -1), endoglin genetik testler gibi.

### **TABLO 3**

### **Tedavi**

Pulmoner hipertansiyon tedavisi neden olan hastalığın PH etyolojik sınıflamasındaki yerine göre değişir. Birçok uzmanlık alanını ilgilendiren bir hastalık olması nedeniyle bu hastalar multidisipliner yaklaşımla incelenmeli, tedavi ve izlemleri PH merkezlerindeki deneyimli uzmanlarca yapılmalıdır. Ülkemizde İstanbul, Ankara ve İzmir'de bazı üniversite hastanelerinde bu ilkeler doğrultusunda çalışan PH merkezleri vardır.

Geleneksel destek tedavisi:



Pulmoner arteriyel hipertansiyonun geleneksel tedavisi diüretikler, sürekli oksijen tedavisi, oral antikoagülanlar (özellikle idiyopatik PAH hastalarına) ve digoksin ile yapılır. Fakat bu tedavinin hastanın sağ kalımına olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

*Diüretikler:* PH ileri döneminde sağ kalp yetersizliğinin artması ile periferik ödem, karaciğer konjesyonu ve asit bulguları ortaya çıkar. Bu dönemde diüretiklerin klinik yararı kanıtlanmıştır. Özellikle önerilen diüretik çeşidi ve dozu yoktur, hastaya göre karar verilmelidir.

*Oksijen tedavisi:* Arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak 60 mmHg'nin altında olan hastalara günde en az 15 saat süre ile oksijen desteği önerilmektedir. Güçlü kanıtlar olmasa da semptomatik yarar gösterilmiştir.

*Digoksin:* Atriyal taşikardileri olan hastalara ve İPAH hastalarına uygulanabilir.

*Oral antikoagülanlar:* Kalıtsal PAH, İPAH ve iştah kesici ilaçlara bağlı PAH'da oral antikoagülan indikasyonu kanıtlanmıştır. Bu olgularda var olan tromboz eğilimine yönelik bir tedavidir. Hedef INR aralığının 2-3 arasında olması önerilmektedir. Diğer PH gruplarında oral antikoagülanların kullanılmasını destekleyen güçlü kanıtlar yoktur.

*I.Grup-Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi:* Günümüz PAH tedavisi ile hastalığın klinik kötüleşme hızı yavaşlatılabilmekte ve sağ kalım kısmen uzatılabilmektedir. Gerçek anlamıyla PAH halen tedavi edilir değil, kontrol edilebilir bir hastalıktır. Bugün için PAH tedavisinin hedefleri, hastanın fonksiyonel evresini düzeltmek, klinik kötüleşmeyi durdurmak ya da iyileştirmek, yaşam kalitesini düzeltmek ve sağ kalım süresini uzatmaktır.

PAH fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerin artması sonucunda bu hedeflere yönelik yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar endotel reseptör antagonistleri (oral bosentan, ambrisentan, sitaksentan); prostanoidler (inhaler iloprost, subkutan/iv treprostinil ve iv epoprostenol) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir (oral sildenafil, tadalafil, vardenafil). Bu ilaçlarla yapılmış randomize kontrollü çalışmalarla, ilaçların her fonksiyonel evredeki etki ve güvenliği konusunda kanıtlar ve kanıt düzeyleri tanımlanmıştır. Tedavi kılavuzlarında her fonksiyonel evredeki hastaya önerilen ilaçlar, kanıt düzeylerine göre, gösterilmiştir (şekil 4).

#### ŞEKİL 4

*Kalsiyum kanal blokerler:* Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan en eski ilaçtır. Pulmoner arter düz kas hücresinde kalsiyum artışını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. PAH tanısı kesinleşmiş ve vazoreaktivite testi *pozitif* olan hastalara verilir ve tedavi yanıtı izlenir. Çünkü vazoreaktivite pozitif olan her hastada klinik yanıt alınamayabilir ya da yanıt kalıcı olmayabilir. Bu durumda hedefe yönelik ilaçlara geçilir. KKB'lerden (nifedipin, diltiazem, amlodipin) herhangi biri kullanılabilir. Taşikardisi olanlarda amlodipin tercih edilmelidir. İPAH hastaları için kanıtlanmış maksimum

dozlar; nifedipin için günde 120-240 mg, diltiazem için günde 240-720 mg ve amlodipin için ise günde 20 mg'dır. Tedavi düşük dozlarla başlanıp yavaşça artırılarak, tolere edilebilen en yüksek doza çıkarılır. Ağır sağ ventrikül yetersizliği ya da hipotansiyonu olan hastalarda KKB verilmemelidir.

Başlangıçta vazoreaktivite testi *negatif* olan hastalara tedavi algoritması doğrultusunda, hastanın fonksiyonel evresine uygun olan, kanıt düzeyi en yüksek olan PAH ilaçları ile tedavi edilmelidir. Bunlar:

*Fosfodiesteraz inhibitörleri:* Fosfodiesteraz inhibitörleri, cGMP'yi yıkan fosfodiesteraz tip-5'i inhibe ederek, NO yolağının etkinliğini arttırarak vazodilatasyon yaparlar. Ayrıca antiproliferatif etkileri de vardır. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil bu gruptan ilaçlardır. Ülkemizde sildenafil bulunmaktadır. 20 mg tablet formunda, oral bir ilaç olan sildenafil'in günlük dozu 60 mg'dır. Fonksiyonel evre II ve III olan hastalarda ilk seçenek ilaçlardan birisidir. Evre IV hastalarda ise kanıt düzeylerine göre ikinci seçenek ilaçlar arasındadır (şekil 4). Yan etkileri baş ağrısı, flushing ve epistaksisdir.

*Endotel reseptör antagonistleri:* Endotel reseptör antagonistleri (ERA), pulmoner damar düz kas hücreleri yüzeyindeki endotelin A ve/veya B reseptörlerini bloke ederek endotelin-1'in bu reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyon ve proliferasyon yapmasını engelleyen oral ilaçlardır. Bosentan, ambrisentan ve sitaksentan bu gruptan ilaçlardır. Bosentan endotelin-A ve B reseptörlerini antagonize eder. Ambrisentan ve sitaksentan ise sadece endotelin-A reseptörünü antagonize ederek vazodilatasyon oluşturur. Ülkemizde bugün için sadece bosentan bulunmaktadır. Erişkinler için bosentan dozu başlangıç tedavisi olarak, 4 hafta süre ile günde iki kez 62.5 mg'dır. Daha sonra günde iki kez 125 mg olmak üzere, günlük doz 250 mg'a yükseltilir. ERA'lar fonksiyonel evre II ve III olan hastalarda ilk seçenek ilaçlardan birisidir. Evre IV hastalarda ise kanıt düzeylerine göre ikinci seçenek ilaçlar arasındadır (şekil 4). Karaciğer enzimlerinde yükselme, hemoglobin düzeylerinde ve spermatogenezde azalma önemli yan etkileridir.

*Prostosiklin analogları:* Prostosiklinler ve analogları PAH tedavisinde kullanılan en eski ilaçtır. Siklik adenzin monofosfat üzerinden etki ederek pulmoner arter düz kas hücrelerinde gevşeme ve antiproliferatif etkileri yanı sıra güçlü bir trombosit agregasyonu inhibitörüdürler. İntravenöz epoprostenol, inhaler iloprost, subkutan/iv treprostnil ve beraprost bu gruptan ilaçlardır. Prostosiklin analogları fonksiyonel evre III ve IV hastalar için ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (şekil 4). Güçlü bir vazodilatör ilaç olan parenteral epoprostenol ülkemizde bulunmamaktadır. Epoprostenol kısa etkili (3-5 dakika) olması nedeniyle dakikada 2-4 ng/kg olmak üzere 24 saat sürekli infüzyon şeklinde uygulanır. Flushing, baş ağrısı, ishal bazı yan

etkileridir. Ülkemizde inhaler ve parenteral iloprost bulunmaktadır. İnhaler iloprost günde 6-9 kez olmak üzere 2.5-5 mg/inhalasyon dozunda kullanılır. Yan etkileri öksürük, hipotansiyon, flushing ve çene ağrısıdır.

PAH tedavisi başlanan her hasta 3 ay ara ile tedavinin yanıtı açısından izlenmelidir. Hastanın fonksiyonel evresindeki, 6 DYT ile saptanan yürüme mesafesindeki, biyobelirteç düzeylerindeki ve EKO ile ölçülen PAB düzeylerindeki değişimler ile hasta değerlendirilir. Tedaviden elde edilmesi hedeflenen yanıt fonksiyonel evrenin düzelmesi ve 6 dakika yürüme mesafesinin 380m ve üzerine çıkarak hemodinamik ölçütlerin düzelmesidir. Tek ilaç tedavisi ile hedeflenen yanıt elde edilmezse iki ya da üç ilaç birlikte yapılabilen “kombinasyon” tedavisine geçilmelidir. Günümüzde birçok kombinasyon çalışması yapılmış ve yapılmaktadır. Fakat henüz hangi kombinasyon tedavisinin daha iyi olduğuna ya da hangi hastalarda doğrudan kombinasyon tedavisi yapılması gerektiğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

İlaç tedavisinin başarısız ya da yetersiz olduğu ve zaman zaman senkop geçiren ileri dönem PAH hastalarında mortaliteyi önlemek amacı ile balon atriyal septostomi (BAS) yada transplantasyon gibi cerrahi tedavi yöntemleri düşünülmelidir. BAS ile sağ-sol interatriyal şant açılarak sağ atriyum ve sağ ventrikül basınçları azaltılır. Bu yolla sol ventrikül hemodinamisi düzeltilmiş olur.

Hedefe yönelik tedavi dışında hastaların destek tedavilere de gereksinimi vardır. Özellikle PAH hastalarının gebe kalması önlenmeli, kalmışlarsa da gebelik sonlandırılmalıdır. ERA’lardan Bosentan’ın oral kontraseptiflerin etkisini azalttığı unutulmamalıdır. Kronik ve yaşam kalitesini ileri derecede bozan, ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle hastaların çoğunun psiko-sosyal yönden de desteklenmesini gerekli kılar. Arteriyel oksijen basıncı 60 mmHg’nin altında olanlarda uçak yolculuğu oksijen desteği ile yapılmalı ve bu hastaların 1500-2000 m üzerindeki yüksekliklerde yaşamamaları önerilmelidir. İnfeksiyon PAH hastalarında mortaliteyi artıran bir risk olduğundan düzenli olarak influenza ve pnömoni aşılı yapılmalıdır.

*II. Grup- Sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisi:* Sol kalp hastalığına bağlı PH’nın tedavisi altta yatan kalp hastalığının tedavisidir. Kapak hastalıklarının tedavisi cerrahidir. Sol kalp yetersizliğinin ise standart ilaç tedavisi yeterlidir.

*III. grup, Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH tedavisi:* Akciğer hastalıklarına ve /veya hipoksiye bağlı PH tedavisi için neden olan hastalığın tedavisi çoğunlukla yeterli olur. Bu grupta PH’nın en sık nedeni KOAH’dır ve PAB hafif ya da orta düzeyde yükselir. Bronkodilatör tedavi, sürekli oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Sağ kalp yetersizliği eşlik ediyorsa ek olarak diüretik tedavi yapılmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıkları bir diğer önemli PH nedenidir. İnterstisyel hastalığın tedavisinin yeterli olmadığı olgularda PAH ilaçlarının etkisi halen araştırma konusudur ve tartışmalıdır.

IV. Grup- Kronik tromboembolik PH (KTEPH tedavisi): Kronik tromboembolik PH'da birincil tedavi cerrahi olarak trombüslerin çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavinin yapılabilmesi için de trombüsün lokalizasyonu, boyutu ve uzunluğu önemlidir. Endarterektomi ancak trombüsler proksimaldeyse, yani ana pulmoner arterlerden başlayarak periferde doğru yayılıyorsa yapılabilir. Distal trombüsler endarterektomi için uygun değildir. İşlem öncesi pulmoner anjiyografi gereklidir. Sonrasında hastalara oral antikoagülan tedavi verilmelidir. Cerrahi tromboendarterektomi güç ve mortalitesi yüksek bir tedavidir. Başarı, cerrahi ekibin deneyimi ile doğru orantılıdır. Distal trombüs varlığında ya da proksimal olmasına karşın hastanın opere edilmesi olanaksız olduğunda güncel ilaç tedavisi verilebilir.

V. Grup, Mekanizmaları belirsiz ve / veya çok faktörlü PH tedavisi: Pulmoner hipertansiyona neden olan hastalığın tedavisi çoğu kez yeterli olur.

**Kaynaklar:**

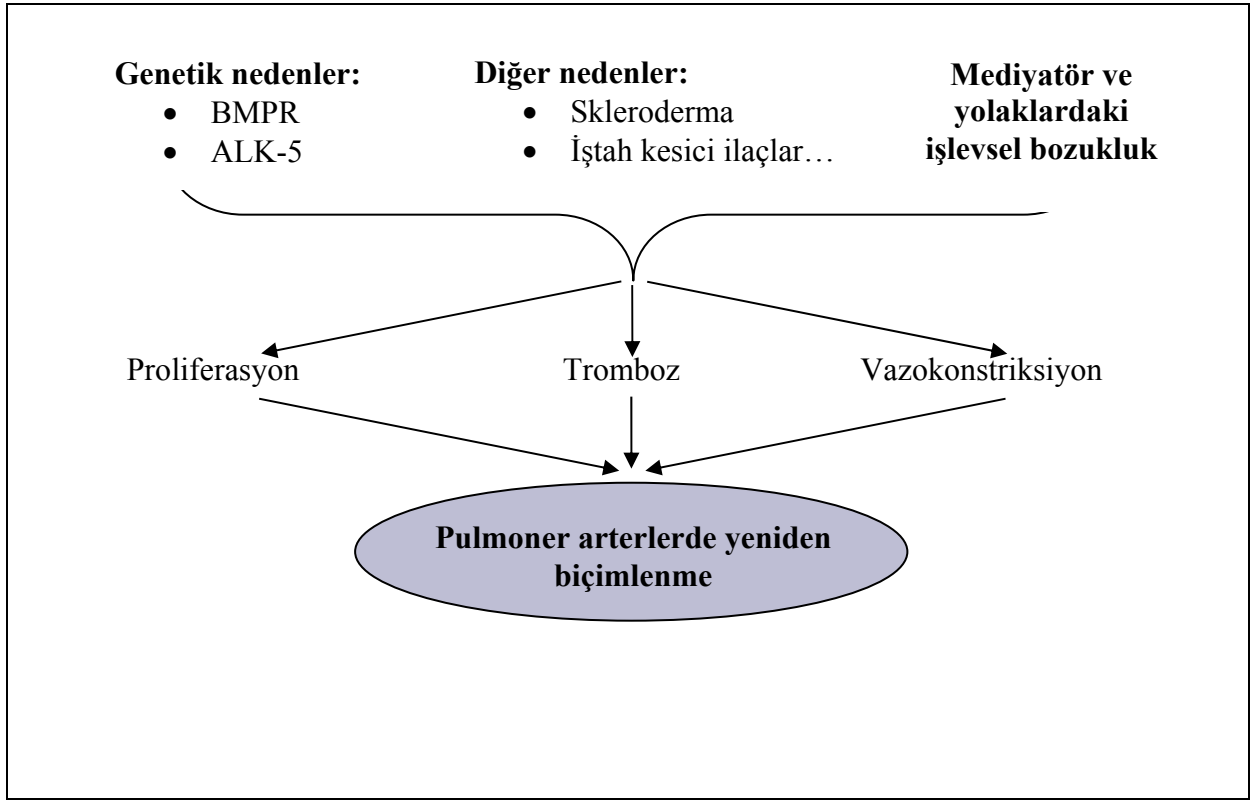
1. Benza RL,, Miller D et al. Predicting survival in pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; 122:164-172
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009;30, 2493-2537.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu.(ESC/ERS kılavuzunun çevirisi).*Türk Kardiyol Dern Arş Suppl* 8,2009.
4. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2004;25, 2243-2278.
5. Ghio S, *et al.* Prognostic relevance of echocardiographic assessment of right ventricle function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140:272-8,
6. Ghio, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricle geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011;107(4):628-32.
7. Lettieri CJ, Nathan SD, et al. Prevalence and out-comes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
8. McManus DD, De Marco T: Pulmonary hypertension. In: Crawford MH, ed. *Current diagnosis and treatment*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2009:352-370.

9. McLaughlin VV, Archer S L, Badesh DB, Barst RJ, et al. ACCP/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009.
10. Nathan SD, Shlobin OA, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:657-63.
11. Olschewski H, Seeger W, eds. Pulmonary hypertension. Bremen. International Medical Publishers, 2002.
12. Öngen G. Pulmoner hipertansiyon. İç Arseven O, ed. Temel akciğer sağlığı ve hastalığı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
13. Pengo V, Lensing AW, et al . incidence of choronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350, 2257-64.
14. Scharf SM, Iqbal M et al . hemodynamic charectarization of patients with severe emphyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-22.
15. Toshner M Tajsic T , Oerrell NW. Pulmonary hypertension:advences in pathogenesis and treatment. *British Medical Bulletin* 2010;94:21-32.

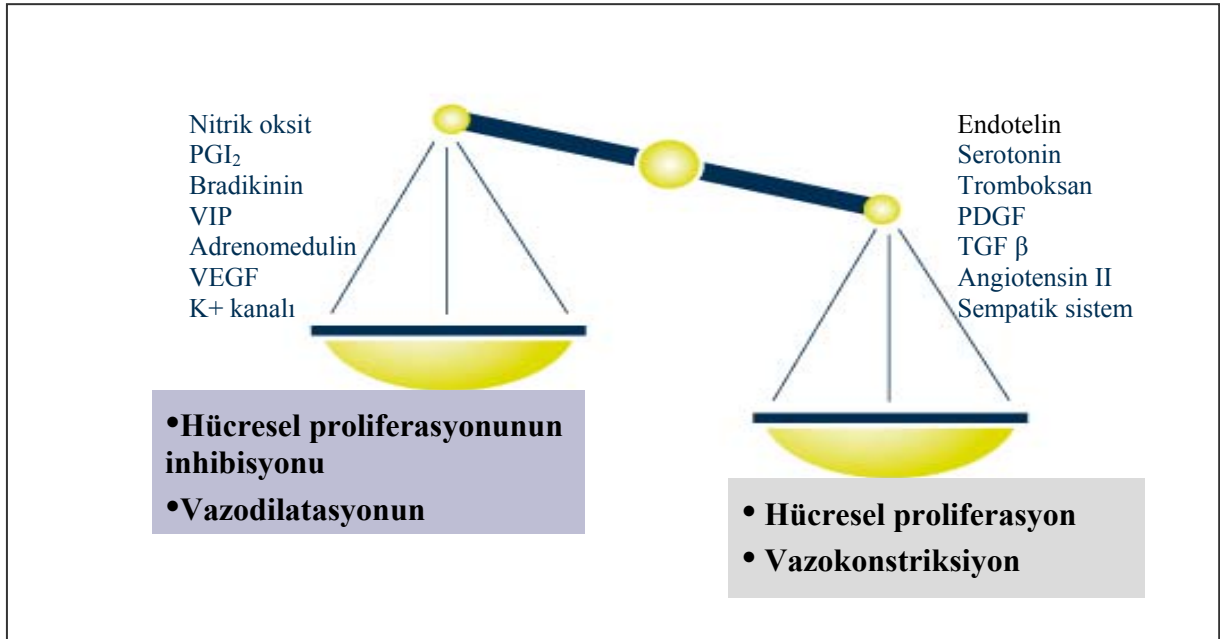
**Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (2008-Dana Point)**

<p><b>I. Grup: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Idiopatik PAH (İPAH)</li><li>• Kalıtsal PAH<ul style="list-style-type: none"><li>○ BMPR2</li><li>○ ALK1 ve endoglin</li><li>○ Bilinmeyen</li></ul></li><li>• İlaçlar ve toksinlere bağlı</li><li>• Diğer hastalıklara bağlı (APAH)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kollajenoz</li><li>○ HIV</li><li>○ Portal hipertansiyon</li><li>○ Konjenital kalp hastalığı</li><li>○ Şistozmiazis</li><li>○ Kronik hemolitik anemi</li></ul></li><li>• Yenidoğanın ısrarcı PH</li></ul> <p><b>1° Pulmoner venooklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis</b></p>
<p><b>II. Grup: Sol kalp hastalığına bağlı PH</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sistolik işlev bozukluğu</li><li>• Diyastolik işlev bozukluğu</li><li>• Valvüler hastalık</li></ul>
<p><b>III. Grup: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• KOAH</li><li>• İnterstisyel akciğer hastalıkları</li><li>• Obstrüksiyon ve restriksiyonun birlikte olduğu diğer akciğer hastalıkları</li><li>• Uykuda solunum bozuklukları</li><li>• Alveoler hipovantilasyon bozuklukları</li><li>• Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak</li><li>• Gelişimsel anormallikler</li></ul>
<p><b>IV. Grup: Kronik tromboembolik PH (KTEPH)</b></p>
<p><b>V. Grup. Mekanizmaları belirsiz ve / veya çok faktörlü PH</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemolitik bozukluklar: Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi</li><li>• Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyomatoz, nörofibrinomatöz, vaskülit</li><li>• Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları</li><li>• Diğer: Tümoral obstrüksiyon, fibroz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği</li></ul>
<p><i>ALK-1=Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; BMPR2=kemik morfojenik protein reseptörü tip 2 geni; HIV=insan bağışıklık eksikliği virüsü</i></p>

Şekil 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon fizyopatolojisi



Şekil 2. PAH fizyopatolojisinde rol alan mediyatörler ve etkileri



**Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun New York Heart Association (NYHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) göre fonksiyonel sınıflaması**

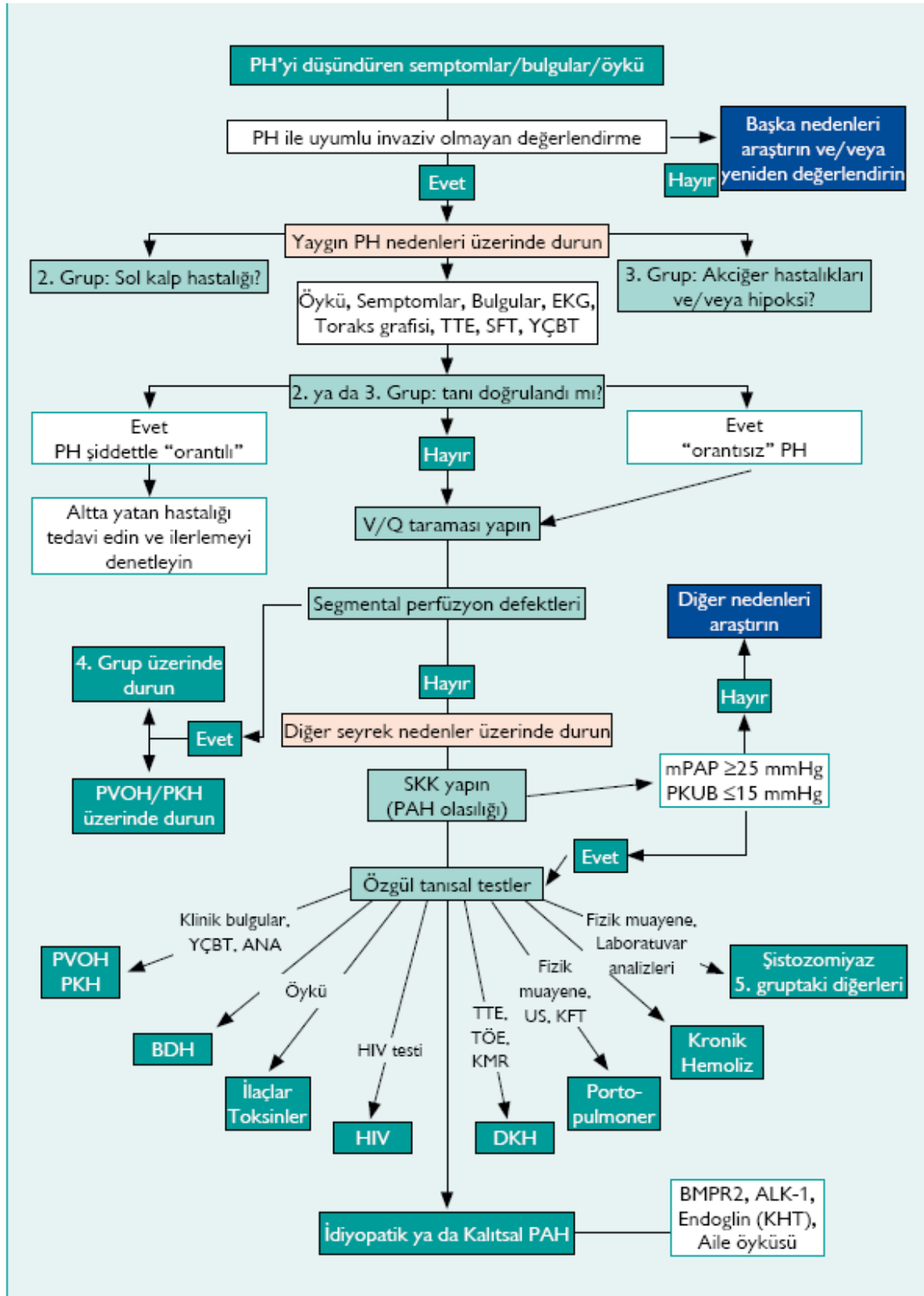
Sınıf	Semptom / Fonksiyonlar
NYHA/DSÖ I	Günlük olağan fiziksel aktivitede efor kısıtlaması yok.
NYHA/DSÖ II	Günlük olağan fiziksel aktivitede hafif dispne, yorgunluk, ya da göğüs ağrısı mevcut.
NYHA/DSÖ III	Hafif fiziksel aktivitelerde belirgin efor kısıtlaması, dispne, yorgunluk, ya da göğüs ağrısı mevcut.
NYHA/DSÖ IV	Hastanın her türlü fiziksel aktivitede semptomatik olması. Dinlenme konumunda bile dispne ve veya yorgunluk hissi ve sağ kalp yetersizliği bulgularının varlığı.

**Tablo 3. PAH'ta prognozu , hastalığın ağırlığını ve stabilitesini belirleyen etmenler (McLaughlin ve McGoon temel alınarak kullanılan ESC/ERS kılavuzundan alınmıştır)**

İyi prognoz	Prognozu belirleyen etmenler	Kötü prognoz
Yok	<b>Klinik sağ ventrikül yetersizliği bulguları</b>	Var
Yavaş	<b>Semptomların ilerleme hızı</b>	Hızlı
Yok	<b>Senkop</b>	Var
I, II	<b>Fonksiyonel Sınıf-DSÖ</b>	IV
Daha uzun(> 500m)	<b>6DYT</b>	Kısa (<300m)
Doruk oksijen tüketimi >15 mL/dk/kg	<b>Kardiyopulmoner egzersiz testi</b>	Doruk oksijen tüketimi <15 mL/dk/kg
Normal ya da normale yakın	<b>BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri</b>	Çok yüksek ve yükselmekte
Perikard sıvısı yok	<b>EKO bulguları</b>	Perikard sıvısı var
Sağ atriyum basıncı <8 mmHg, Kİ≥2.5L/dk/m <sup>2</sup>	<b>Hemodinamikler</b>	Sağ atriyum basıncı >15 mmHg, Kİ≤2.0L/dk/m <sup>2</sup>



Şekil 3. Pulmoner hipertansiyon tanı algoritması



Tanısal algoritma. ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA = antinükleer antikorlar; BMPR2 = kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2; DKH = doğumsal kalp hastalığı; KMR = kardiyak manyetik rezonans; BDH = bağ dokusu hastalığı; Grup = klinik grup (Tablo 4); KHT = kalıtsal hemorajik telenjiyektazi; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; TÇBT = yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT = karaciğer fonksiyon testleri; mPAB = ortalama pulmoner arteriyel basınç (mean pulmonary arterial pressure); PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH = pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; SFT = solunum fonksiyon testleri; PH = pulmoner hipertansiyon; PVOH = pulmoner venooklüzif hastalığı; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; TÖE = transözofareal ekokardiyografi; TTE = transtoraksal ekokardiyografi; US = ultrason; V/Q taraması = ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi.

Sekil 4. Pulmoner hipertansiyon tedavi algoritması

