

10. Grup 1 Dışı Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH/Grup 1) Tedavisi Kullanımı

Doç. Dr. Sami DENİZ

SBÜ, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH)'nın tedavisi ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Sol Kalp Hastalıkları (SKH)'na bağlı PH'da birçok tedavi denenmesine rağmen PH spesifik tedavi endike değildir. Akciğer Hastalıklarına bağlı PH'da da benzer şekilde birçok tedavi randomize kontrollü çalışmalarla etkinliği incelenmiş olup, bu grup hastalarda da PH-spesifik tedavi önerilmemektedir. Etiyolojisi belirsiz grupta ise birçok farklı hastalık yer almaktadır. Bu gruptaki hastalar, hastaların yönetimi açısından, bu konuda uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

GİRİŞ

Pulmoner Hipertansiyon (PH)'da özellikle son on yılda giderek tedavi seçeneklerinin artmasıyla birlikte, tedavisi halen, bireyselleştirilmesi, tedavi kararı ve multidisipliner yaklaşımı içermesi açısından, karmaşık bir süreci içerir. Bu gruplarda yer alan hastalarda PH'a yaklaşımda primer olarak altta yatan hastalığın optimal tedavisi önem taşımaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon terimi ile, grup 1'deki hastalara atıfta bulunulurken kullanıldığından ve beş grubun tümü anlatıldığında PH terimi kullanıldığından dolayı, konu anlatımı dahilinde PH terimi kullanılmıştır.

SOL KALP HASTALIKLARINA BAĞLI PH (GRUP 2)'DA PH-SPESİFİK TEDAVİ

Sol kalp hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon (PH-SKH), PH'nın en sık görülen şeklidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda PH varlığı daha kötü so-

nuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu grupta yer alan PH hastaları için çok sayıda tedavi araştırılmış olup, bugüne kadar önemli fayda gösterilmemiştir (1).

Tüm hastalarda özellikle grup-1 PH'da olduğu gibi; fiziksel aktivite, gözetim altında rehabilitasyon, gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi, elektif cerrahi, enfeksiyondan korunma, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmanlık, destek tedavi (oral antikoagülanlar, diüretikler, O₂, digoksin) gibi genel yaklaşımlar sekonder PH'da da düşünülmelidir (2).

Sol kalp hastalıklarına bağlı PH tedavisinin temel dayanağı, kanıta dayalı ilaç tedavilerinin (esas olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için) kullanımına, gerektiğinde diüretiklerle sıvı atılımına, kardiyak resenkronizasyon tedavisi, iskemik kalp hastalığı ve kalp kapak hastalığını tedavi etmek için

uygun olan cerrahi veya transkateter müdahaleler dahil cihaz tedavilerine odaklanarak altta yatan sol kalp hastalığının optimize yönetimini içermelidir (3). Sol kalp hastalığının tedavisi, sol kalp dolum basınçlarını azaltmayı amaçladığından, bu yaklaşımın açık bir gereksesi vardır. Diürez ve diğer farmakolojik tedavi ile yeterli sıvı atılımı, sol taraf basınçları azaltmak için kritik öneme sahiptir ve pulmoner konjesyonun azaltılması da pulmoner vasküler fonksiyonu iyileştirebilir (4). Kombine post- ve pre-kapiller PH olan hastalarda, sol kalbin konjesyonunu önlemek, sağ ventrikül üzerindeki aşırı pulsatil ve dirençli art yükü azaltır, bu da pulmoner damar ağının zamanla yeniden şekillenmeyi tersine çevirebileceğini düşündürür. Örneğin; perkütan valvüloplasti uygulanan romatizmal mitral darlığı olan hastalarda yürütülen çalışmada, başlangıçtaki PH şiddetine bakılmaksızın altı ayda ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) normalize edilmiştir (5).

Tedavi için sistemik vazodilatör verilmesi kalp transplantasyonu için seçilmiş adaylarda PH'nin vazoreaktif olduğunu değerlendirmek için endikedir ve bu test en çok bu hasta grubunda çalışılmıştır. Diğer hastalarda sistemik vazodilatör kullanımı tartışmalıdır (3). Dörtüyziki hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, vazoreaktivite testi için uygunluk kriteri taşıyan 140 hastanın 38'i pozitif test sonucu olarak değerlendirilmiş. Çok değişkenli analizde, < 70 mmHg'lik bir diyastolik kan basıncı, > 5 Woods birimindeki pulmoner vasküler direnç (PVR) ve < 1.2 mL/mmHg'lik pulmoner arter kompliyansı, bağımsız olarak vazodilatör testine zayıf yanıtla ilişkilendirilmiş (tümü $p < .001$). Bu çalışmada; SKH-PH olan hastalarda, düşük pulmoner arter kompliyansı, yüksek PVR ve düşük diyastolik kan basıncı, akut vazodilatör uyarısına yanıtızlığı tahmin ederken, kötü sağ ventrikül fonksiyonu kötü bir prognozu tahmin ettiği sonucuna varılmıştır (6).

Bu grupta yer alan hastalara uygulan PAH-spesifik tedavi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Epoprostenol ile 471 hasta üzerinde yürütülen randomize kontrollü çalışmada (RKÇ); epoprostenol alan hastalarda sağkalımın azalmasına yönelik güçlü bir eğilim nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Kronik intravenöz epoprostenol tedavisi, yürüme mesafesi, yaşam kalitesi veya morbid olaylarda iyileşme ile ilişkili olmadığı ve artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıf (FS) 3-4 kalp yetmezliği olan 1613 hasta çift kör rando-

mize edilmiş, bir gruba plasebo diğer gruba bosentan uygulanmış. Bosentan, her iki çalışmada da dokuz ayda klinik durumu etkilemediği ($p= 0.928$ ve $p= 0.263$) gösterilmiş. Takip sırasında, plasebo grubunda 173 hasta ve bosentan grubunda 160 hasta ölmüş (HR: 0.94; %95 GA: 0.75 ila 1.16). Bosentan, şiddetli kronik kalp yetmezliği olan hastaların klinik seyrini veya doğal seyrini iyileştirmede ve önemli miktarda sıvı toplanmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır (8). Sol kalp hastalığına bağlı PH olan, diyastolik basınç gradyanı ≥ 7 mmHg ve PVR >3 WU olan 63 hasta, 12 hafta boyunca masitentan 10 mg ($n= 31$) veya plaseboya ($n= 32$) randomize edilen bir çalışmada 12. haftada, plaseboya kıyasla, masitentan grubu PVR'de, ortalama sağ atriyal basınçta veya pulmoner arteriyel uç basıncında (PAUB) hiçbir değişiklik saptanmamış; kardiyak indekste anlamlı olmayan bir artış (tedavi etkisi 0.4 (%95 CI 0.1-0.7) L-dakika-1.m-2) ve NT-proBNP'de (0.77 (0.55-1.08)) azalma gözlenmiş. Yan etkiler ve ciddi yan etkiler, plaseboya kıyasla masitentan grubunda sayısal olarak daha sık gözlenmiş. Masitentan ile tedavi edilen hastaların, plaseboya kıyasla önemli ölçüde sıvı tutulumu olasılığı niceliksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (9).

Sildenafille yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da ağırlıklı olarak belirgin etki saptanmamıştır. Otuzdört hasta üzerinde yürütülen plasebo kontrollü RKÇ'de; sildenafil ile fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PD5İ), sekonder PH ile sistolik kalp yetmezliği hastalarında egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği sonucuna varırken (10), 216 hastada aynı metodolojide yürütülen çalışmada; plasebo ile karşılaştırıldığında, 24 hafta boyunca sildenafil uygulaması ile PD5İ, egzersiz kapasitesinde veya klinik durumda anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmadığı sonucuna varılmıştır (11). Elli iki hastada yürütülen bir diğer RKÇ'de ise; sildenafil ile tedavi, ağırlıklı olarak izole post-kapiller pulmoner hipertansiyonu olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda PAB'ı düşürmemiş ve diğer invaziv hemodinamik veya klinik parametreleri iyileştirmemiştir (12).

Sistolik sol ventrikül disfonksiyonunun neden olduğu SKH-PH olan 201 hasta, 4 paralel kolda 16 hafta boyunca oral plasebo veya riociguat (günde üç kez 0.5, 1 veya 2 mg) ile çift-kör randomize edilen çalışmada; PAB'ı düşürmemesine rağmen, riociguat iyi tolere edilmiş ve kardiyak indeks ile pulmoner ve sistemik vasküler direnci iyileştirmiştir (13). Dört yüz yetmiş yedi hastanın üzerinde yürütülen plasebo kontrollü RKÇ'da ise; vericiguat alan hastalarda, sol

atrial volüm ve NT-pro-BNP'de değişim saptanmazken yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak; mevcut kanıtlara dayanarak, SKH-PH'da rutin kullanım için PH hedefli tedavi endike değildir (1,2). Kardiyak hastalıklarda kullanılan ilaçların uygun şekilde optimize edilmesi, sağ kalp kateterizasyonu yapılacaksa hastanın övolemik durumda olması gerekmektedir. Sol kalp hastalığına bağlı PH'da, PH için değerlendirilmeden önce, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), pulmoner emboli (PE), kronik tromboembolik hastalık (KTEH) gibi hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Kalp nakli ve/veya sol ventrikül destek cihazı implantasyonu için aday olan hastalar dışında, PH-SKH'de vazoreaktivite testinin önemi ve rolü güncel bilgilerin ışığında belirsizliğini korumaktadır (2).

AKCİĞER HASTALIKLARINA VE/VEYA HİPOKSİYE BAĞLI PH (GRUP 3)'DA PH-SPEŞİFİK TEDAVİ

Kronik akciğer hastalığına (KOA), interstisyel akciğer hastalığı veya overlap sendromları veya hipoksemiye neden olan durumlara (örneğin; OUAS, alveolar hipoventilasyon bozuklukları) bağlı PH'sı olan hastalar, bu grupta sınıflandırılmaktadır. Bu grupta en sık olarak KOA, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve amfizemle birlikte pulmoner fibrozis (KPFA) olduğu durumlardır (2). Ek olarak; sarkoidoz, grup-5'te yer almakta ancak göreceli olarak sık görülmesi nedeniyle bu grupta ele alınacaktır.

Grup-2 PH için yukarıda bahsedildiği gibi; altta yatan hastalığın uygun tedavisi ve eşzamanlı sol kalp disfonksiyonu, uykuda solunum bozukluğu ve kronik tromboembolik hastalık gibi diğer potansiyel katkıda bulunan faktörleri belirlemek ve yönetmenin yanı sıra genel yaklaşım olarak sigaranın bırakılması, aşılama, fiziksel aktivite, oksijen ve diüretikler gibi tedavilerde gözönünde bulundurulmalıdır (15,16).

Pulmoner hemodinamik üzerinde çok az etkiye sahip olmasına ve pulmoner dolaşımın patolojik lezyonlarını tersine çevirmemesine rağmen hipoksemili hastalarda, alveolar hipoksinin uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ile düzeltilmesi, PH'yi düşürmek için en mantıklı müdahale gibi görünmektedir (17). Eğer hastalarda sıvı tutulumu var ise, diüretiklerin uygulanması düşünülebilir. Antikoagülanların rutininde kullanımı ve digoxin gibi inotropik ajanlarında altta yatan atriyal fibrilasyon veya sol kalp yetmezliği gibi durumlar yoksa kullanımı önerilmemektedir. Yararı kanıtlanmadığı gibi beklenebilir olası zararları söz konusu olabilir. Çünkü digoxin pulmoner vazo-

konstriksiyona neden olarak PH'ı ağırlaştırabilirken yanı sıra hipoksemi ve diüretik kaynaklı hipokalemi durumunda digoksin toksisite riski artar (18).

Bu grup hastalarda sağ kalp kateteri (SKK) nadiren gerektirir. Eğer, önemli PH şüphesi varsa, transplantasyon için sevk, klinik araştırmalara veya kayıtlara dahil edilme ve hastanın yönetimi SKK sonuçlarından büyük olasılıkla etkilenecekse, kronik akciğer hastalarında SKK yapılmalıdır.

SKK şu durumlarda düşünülebilir:

a. Solunumsal yetmezliğe atfedilemeyen klinik kötüleşme, ilerleyici egzersiz kısıtlaması ve/veya gaz değişimi anormallikleri,

b. Doğru bir prognostik değerlendirme için (19).

Bu grup hastalarda son 20 yılda PH için bir çok ilaç denemeleri olmuştur. KOA'ya bağlı sekonder PH'sı olan 40 hasta, üç aylık bir süre boyunca oksijen ya da oksijenle birlikte pulse inhale nitrik oksit verilmek üzere randomize edilen çalışmada, tek başına oksijen ile karşılaştırıldığında, nitrik oksit ve oksijenin birlikte inhalasyonu, oPAB'da (27.6 mmHg'den 20.6 mm Hg'ye, $p < 0.001$) ve pulmoner vasküler basınçta önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu RKC, KOA'ın uzun süreli tedavisinde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini gösteren ilk kontrollü çalışmadır (20).

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, ağır veya çok ağır KOA'lı 30 hasta, 12 hafta boyunca bosentan veya plasebo almak üzere atanan hasta grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında, 12 hafta boyunca bosentan ile tedavi edilen hastalar, 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) ile ölçülen egzersiz kapasitesinde anlamlı bir gelişme göstermezken (ortalama \pm sd 331 ± 123 'e karşı 329 ± 94 m) akciğer fonksiyonunda, oPAB'da, maksimum oksijen alımında veya bölgesel pulmoner perfüzyon paterninde de değişiklik gözlenmemiş. Buna karşılık, bosentan verilen hastalarda arteriyel oksijen basıncı düşmüş, alveolar-arteriyel gradyan artmış ve yaşam kalitesi önemli ölçüde bozulmuştu (21). Onsekiz ay boyunca 16 KOA'lı hastaya uygulanan bosentan ile yürütülen açık etiketli RKC'de, bosentan tedavisi ile, oPAB'da $37 + 5$ 'ten $31 + 6$ mmHg'ye ve PVR'de $442 + 192$ 'den $392 + 180$ 'den cm^2 'ye ve BODE indeksi $6.6+2.8$ 'den $5.5 + 3$ U'e düşerken, 6DYM'de $256 + 118$ 'den $321+122$ m'ye artarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş. Etki, GOLD evre III ve IV'teki hastaların %30'unda en belirgin olarak saptanmış. Evre IV'teki hastaların çoğu düzelmemiş, ancak tüm hastalarda tedavi za-

man içinde hemodinaminin ilerleyici kötüleşmesini durdurmuştu (22).

Çift-kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada, ağır KOAH'lı 37 hasta 12 hafta boyunca sildenafil veya plasebo uygulanmış. Çalışmayı tamamlayan sildenafil kolunda 15 ve plasebo kolunda 18 toplam 33 hastada; sildenafil alan hastalarda (6DYM'de medyan değişiklik 190 m), plasebo kullanıcılarına kıyasla (0 m, $p < 0.05$) anlamlı bir artış gözlenmiş. Pulmoner arter basıncı üç ay sonra sildenafil grubunda önemli ölçüde azalırken, plasebo grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmamış (23). Bir diğer aynı metodolojik özelliklere sahip 51 KOAH'lı hasta üzerinde yapılan çalışmada, giderek artan sıklıkla endurans testi kazanımları, 6DYM ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında farklılık gözlenmezken arteriyel oksijenasyon ve advers olayların ölçümleri her iki grupta da benzer olarak bildirildi (24). Ağır ve çok ağır 113 KOAH hastalarında 12 hafta boyunca tadalafil veya plasebo verilen RKÇ'da, tadalafilin pulmoner vazodilatasyon yapmasına rağmen yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini düzeltmediği gözlenmiş (25). Bir diğer benzer çalışmada 20 mg sildenafille karşılaştıran plasebo uygulanan 16 haftalık KOAH'lı hastalar üzerinde yürütülen RKÇ'de ise sildenafil ile tedavinin, gaz değişimi üzerinde önemli bir etki olmaksızın, PVR'i azalttığını ve BODE indeksini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği raporlanmıştır (26).

İnterstisyel akciğer hastalığına sekonder PH'da da benzer çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF)'li 119 hastada yürütülen RKÇ'de sildenafil alan hastalarda plaseboya kıyasla, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu olan İPF'li hastalarda egzersiz kapasitesinin daha iyi korunmasını sağladığı ve sildenafilin ek olarak yaşam kalitesini de iyileştirdiği belirlenmiştir (27).

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ve IPF'li 60 hastada yürütülen RKÇ'de, 16 hf boyunca bosentan ve plasebo grupları arasında invaziv pulmoner hemodinamik parametrelerde, fonksiyonel kapasite veya semptomlarda hiçbir fark olmadığı ve bosentan'ın PH ve fibrotik idiyopatik interstisyel pnömoni hastalarda kullanımını desteklemediği sonucuna varılmıştır (28). Ambrisentanın tedavisinin değerlendirildiği RKÇ'de, hastalar; pulmoner hipertansiyonu olan 68 DSÖ FS-3 hasta, sol kalp hastalığı olan 25 Sınıf-2 hasta, PH'sı olmayan ancak PKUB'ı yüksek olan 21 hasta ve 374 basınçları normal olan hastalar olmak üzere dört gruba ayrılmış ve 48 hafta sonra kontrol SKK yapılmış. DSÖ Grup 3 PH ile ilişkili IPF'si olan

hastalar, PH olmayan hastalara kıyasla gaz değişimi ve egzersiz kapasitesinde bozulmaya ve hastaların ek olarak %9'unda subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun hemodinamik kanıtı saptanmış. Pulmoner arter basınçları, kohortun çoğunda bir yıl boyunca sabit kalmış (29).

İdiopatik interstisyel pnömonisi olan 147 hasta üzerinde yapılan 26 haftalık bir diğer plasebo kontrollü RKÇ'de riociguat uygulanmış. Riociguat, artan ciddi yan etkiler, mortalite ve olumsuz bir risk: fayda oranı ile ilişkilendirilmiştir. Yanısıra riociguat 26 haftada plaseboya karşı 6DYM'yi iyileştirmemişti (30).

Sarkoidoz tanılı 11 aylık takip süreli, 22 hastada yapılan retrospektif vaka serisi çalışmasında; 12 hastaya bosentan, bir hastaya epoprostenol ve 9 hastaya sildenafil uygulanmış. Altı dakika yürüme testi, PAB'ında anlamlı olumlu değişim saptanmış ve bir ve üç yıllık nakilsiz sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %74 olarak belirlenmiştir (31). Açık etiketli, sol kalp disfonksiyonu olmayan 15 sarkoidoz hastası ile yapılan prospektif çalışmada, sarkoidoz ilişkili PH'lı hastalarda yaşam kalitesi ve pulmoner hemodinamide iyileşmeler saptanmış (32). Açık etiketli prospektif 21 hastada yapılan çalışmada, 6DYM, borg dispne skalası, brain natriüretik peptid (BNP), DLCO ve yaşam kalitesinde (SF-36) anlamlı değişim saptanmazken, fonksiyonel sınıfta ve Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (yazarlar örneklem büyüklüğüne bağlamış) iyileşme tespit edilmiştir.

Yine bu çalışmada çalışmadan ayrılma oranı ambri-sentanın iyi tolere edilememesine bağlı olarak yüksek oranda gözlenmiştir (33). Retrospektif vaka serisi 33 sarkoidoz hastası ile yapılan çalışmada, PD5Eİ, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) veya kombinasyonu uygulanmış. Altıncı ayda, 6DYM, serum BNP seviyeleri ve ekokardiyografide medyan triküspit anüler düzlem sistolik ekstansiyonu (TAPSE) anlamlı olarak iyileşme göstermiş. Fonksiyonel sınıf 14 hastada düzelmiş. İki hastada sildenafil (n= 1) veya bosentan (n= 1) atfedilen ve alternatif PH tedavilerine geçiş gerektiren yan etkiler gelişmiş, 10 hasta ex olurken bir hastaya, hedefe yönelik tedavilerin başlamasından 13.5 (3-37) ay sonra akciğer nakli yapılmış (34). Yirmialtı sarkoidoz ilişkili PH'lı hastalarda yapılan retrospektif vaka serisi çalışmasında, prostosiklin, oral vazodilatör veya kombinasyonu uygulanmış. Kalp debisi, kalp indeksi ve PVR'de iyileşme, prostosiklin ile tedavi edilen hastalarda fonksiyonel sınıf ve nTpro-BNP seviyelerinde de iyileşmeler saptanmıştır.

tanmış. İki yılda, 8'i prostosiklin grubunda olmak üzere 15 hasta hayatta kalmış ve beş yılda, 5'i prostosiklin grubunda olmak üzere yedi hasta hayatta kalmış. Pulmoner hipertansiyonu olmayan sarkoidozlu hastalarla karşılaştırıldığında PH'si olan hastalarda sağkalım önemli ölçüde azalırken, bu grup hastalarda prostosiklin tedavisinin kullanımının artan mortalite ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmış (35).

Hipoventilasyona bağlı PH'da yapılan retrospektif bir çalışmada hastalara noninvasif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmış ve hemodinamik ve egzersiz kapasitesinde olumlu değişimler saptanmış (36). Prospektif tanımlayıcı tek merkez bir çalışmada, obezite hipoventilasyonu olan 30 hastaya NIMV uygulanmış ve NIMV ile tedavi, altı ayda pPAB'da bir azalma ve 6DYM'de artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (37). Yüksek irtifaya bağlı PH'da 14 sağlıklı dağcı üzerinde yürütülen RKÇ'de, uygulanan sildenafilin gaz değişimini ve sistemik kan basıncını korurken, istirahat ve egzersiz sırasında hipoksik PH'yı azalttığı sonucuna varılmıştır (38). Bir diğer RKÇ'de, yüksek irtifaya bağlı PH'da sildenafilin, PAB'ını azalttığı, 6DYM'ni artırdığı gözlenmiştir (39).

Bu gruptaki hastalara genel yaklaşım hasta bazında değerlendirilmelidir. Hafif obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı olan, yapısal veya hava yolu anormallığı olmayan ve klinik olarak anlamlı PH ile başvuran hastalarda grup 1 ve 3 olup olmadığı bir tanısal ikilem olmaya devam etmektedir.

Daha şiddetli obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalığı ve eşlik eden daha az şiddetli PH olan hastalar, bu grubun çoğunluğunu temsil eder. Mevcut veriler, bu hastalarda PAH onaylı ilaçlarla tedaviyi desteklememektedir.

Daha şiddetli obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalığı ve şiddetli PH'si olan hastalar (mPAP \geq 35 mmHg) kötü prognoza sahiptir ve bireyselleştirilmiş hasta bakımı için hem PH hem de kronik akciğer hastalıkları konusunda uzman bir merkeze sevk edilmelidir.

Son dönem obstrüktif ve/veya restriktif akciğer hastalıkları ve ilişkili PH'si olan hastalarda mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyon desteği gibi yaşamı koruyucu önlemler, yalnızca transplantasyona köprü olarak düşünülmelidir. Bu grupların herhangi birindeki hastalar, diğer her şey başarısız olursa ve uygun adaylarsa, yönetim algoritmasının bir parçası olan akciğer transplantasyonu için aday olabilir (19).

Lenfanjiolyomyomatozide (LAM) pulmoner venlerde LAM hücrelerinin proliferasyonu venöz obstrüksiyona neden olabilir ve hemoptiziyle presente olabilen PH'ya yol açabilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada, oral PH tedavisi alan altı hastada, oPAB 33 ± 9 mmHg'den 24 ± 10 mmHg'ye yanısıra PVR'de de anlamlı düşüş tespit edilmiş. Genel hayatta kalma olasılığı iki yılda %94 olarak saptanmış. LAM'lı hastalarda hafif pulmoner fonksiyon bozukluğu olsa bile hafif hemodinamik şiddette prekapiller PH oluşabilir. PAH tedavisi, LAM ile ilişkili PH'de hemodinamikleri iyileştirebilir sonucuna varılmıştır (40). Bir diğer çalışmada ise, LAM-PH'lı hastalarda sirolimus tedavisi alan 10 hastada oPAB 57.0 ± 12.6 mmHg'den 35.2 ± 11.1 mmHg'ye düşmüştür. Çalışma, LAM-PH'lı hastalarının zayıf pulmoner fonksiyon ve hipoksemi sergilediğini ve sirolimus tedavisinden fayda görebileceği ileri sürülmüştür (41). Lenfanjiolyomyomatozis ilişkili PH ile birkaç vaka bildirmiş varken, bu konuda yapılmış bir RKÇ yoktur.

Sonuç olarak; akciğer hastalıklarına bağlı PH'si olan çoğu hasta için, önemli fayda sağladığı gösterilmediğinden ve yan etkilerle ilişkili olabileceğinden, PH spesifik tedavi önerilmemektedir.

BELİRSİZ VE/VEYA ÇOK FAKTÖRLÜ MEKANİZMALARA SAHİP PH (GRUP 5)'DA PH-SPESİFİK TEDAVİ

Mekanizması belirsiz ve/veya birçok nedene bağlı olan PH grubu etiopatolojisi çeşitli birçok hastalığı kapsar. Bu hastalıkların ortak bir özelliği PH mekanizmalarının tam olarak anlaşılmasındadır. Bu hastalıklara pulmoner vazokonstriksiyon, proliferatif vaskülopati, dışarıdan bası, içeriden tıkanma, yüksek debili kalp yetersizliği, damarların tıkanması ve sol kalp yetersizliği neden olabilir (2). Bu grup hastalarda yapılmış bir RKÇ yoktur. Bu grupta yer alan hastalıklar; kronik hemolitik anemi (orak hücre hastalığı, beta talasemi veya sferositoz) ve miyeloproliferatif bozukluklar gibi hematolojik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner Langerhans histiyositoz X, nörofibromatozis, Gaucher hastalığı ve glikojen depo hastalığı dahil sistemik veya metabolik bozukluklar, düzeltilmiş veya düzeltilmemiş soldan sağa intrakardiyak veya ekstrakardiyak şantlar, karmaşık doğuştan kalp hastalıkları, kronik böbrek hastalığı veya fibrozan mediastinit dahil diğerleri olarak gruplanırlar. Bu grupta tespit edilen PH nadirdir, bunlar arasında en iyi çalışılan orak hücreli anemi (OHA) ilişkili PH'dır. Bu gruba yeni eklenen segmental PH ise, PH'nin tüm akciğerden ziyade akciğerin segmentlerinde geliş-

mesini ifade eder. Doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda görülebilir ve PAH ile belirgin benzerlikleri vardır (42). Yirmialtı OHA-PH hastada bosentan uygulanan plasebo kontrollü RKÇ'de, her iki çalışmada da (ASSET-1 ve 2), plaseboya kıyasla bosentan ile kardiyak outputta anlamlı olmayan artışlar, bosentan ile PVR'de anlamlı olmayan düşüşler gözlemlendi (43). Bir diğer RKÇ'da ise, subkutan prostasiklin-analog tedavisi iyi tolere edilmiş ve etkili olduğu görülmüştür (44). On iki hastanın değerlendirildiği OHA-PH hastalarında uygulanan sildenafil ile tedavi güvenli ve PH ve egzersiz kapasitesinde iyileşmeler tespit edilmiş (45). Uzun dönem sildenafil etkinliğini değerlendiren 36 OHA-PH tanılı hastalarda yürütülen retrospektif çalışmada, median kullanım süresi 25 ay ve fonksiyonel sınıfta anlamlı olumlu değişim saptanmış (46).

Yirmidokuz pulmoner langerhans hücreli histiositosis (PLHH) ilişkili PH hastalarını değerlendiren çalışmada, 11 hastaya ERA, beş hastaya PDEİ, beş hastaya prostanoid, 8 hastaya diğer PAH-spesifik tedavi uygulanmış. Bu hasta grubunda, PAH tedavileri, oksijenle kötüleşme veya pulmoner ödem olmaksızın hemodinamiği iyileştirdiği ve fonksiyonel sınıf, tanımlanan tek prognostik faktör olarak belirlenmiş (47). Ayrıca, diğer küçük hasta serileri ve vaka raporları pulmoner antihipertansif tedavilerin faydalı etkilerini sundu; ancak standart tedavi olduğu kanıtlanmamıştır ve çok deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Fibrozan mediastinit (FM), mediastinal visserayı kaplayan mediastindeki fibröz dokunun proliferasyonundan kaynaklanır ve bu da mediastinal bronko-vasküler yapıların sıkışmasına neden olur. Pulmoner hipertansiyon, pulmoner kan damarlarının dıştan basısının neden olduğu FM'nin ciddi bir komplikasyonudur. Bu grup hastalarda yapılmış bir çalışma yoktur ancak birkaç vaka literatürde paylaşılmış olup, bu grup hastalarında oldukça deneyimli merkezlerde takip edilmesi gerekmektedir.

Pulmoner hipertansiyon kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda sık görülen bir komorbitedir. Daha da önemlisi, PH varlığı, KBY'li hastalarda artmış hastaneye yatış ve mortalite riski ile ilişkilidir (48). Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)-PH'da PH'ye özgü tedavinin etkisini açıklayan çok az veri vardır. Çoğu skleroderma ile ilişkili PH (ve böbrek hastalığı) veya kronik tromboembolik PH (yani grup 1 ve 4 PH) olan SDBH için diyaliz tedavisi gören 18 hastayı kapsayan bir retrospektif çalışmada, hipotansiyon belirgin yan etki olarak ra-

porlansa da PAH-spesifik tedavi ile PH başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (49).

Sonuç olarak; bu grup hastalarda PH varlığı araştırılmaldır ve her hastalığın PH'a neden olma mekanizmalarını benzememesi, literatürde bu grup hastalarda yürütülen RKÇ olmaması nedeniyle, hastaların yönetimi açısından, bu konuda uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alambri AK, Ma CL, Ryan JJ. Left Heart Disease-Related Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin.* 2022;40(1):69-76. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.007.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903-975.
3. Krishan U, Horn E. Pulmonary hypertension due to left heart disease (group 2 pulmonary hypertension) in adults. 2022. Available: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-left-heart-disease-group-2-pulmonary-hypertension-in-adults>
4. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, et al. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:1161.
5. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, et al. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:942.
6. Ghio S, Crimi G, Houston B, et al. Nonresponse to Acute Vasodilator Challenge and Prognosis in Heart Failure With Pulmonary Hypertension. *J Card Fail.* 2021;27(8):869-876.
7. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am. Heart J.* 1997;134(1):44-54.
8. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail* 2017; 5:317.
9. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51.
10. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116:1555.
11. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status

10. Grup 1 Dışı Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH/Grup 1) Tedavisi Kullanımı

- in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268.
12. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36:2565.
 13. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128:502.
 14. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRA-TES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017; 38:1119.
 15. Ryu JH, Frantz RP. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): Treatment and prognosis. Available: [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-lung-disease-and-or-hypoxemia-group-3-pulmonary-hypertension-treatment-and-prognosis#:~:text=Patients%20with%20pulmonary%20hypertension%20\(PH,3%20PH%20\(table%201\).](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-lung-disease-and-or-hypoxemia-group-3-pulmonary-hypertension-treatment-and-prognosis#:~:text=Patients%20with%20pulmonary%20hypertension%20(PH,3%20PH%20(table%201).)
 16. Sugarman J, Weatherald J. Management of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2021; 17(2): 124-133.
 17. Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2021; 178:132-151
 18. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1976.
 19. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Res J* 2019 53: 1801914
 20. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-93.
 21. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-28.
 22. Valerio G, Bracciale P, Grazia DA. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15-21
 23. Rao RS, Singh S, Sharma BS, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53: 81-85.
 24. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982-992.
 25. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 293-300.
 26. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 166-174.
 27. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699-1708
 28. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208-217
 29. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370-1377.
 30. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. RISE-IIP: riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: OA1985.
 31. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009; 135: 1455-1461.
 32. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 110-120.
 33. Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 139-145.
 34. Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 82-90.
 35. Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, et al. Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest* 2015; 148: 1055-1062.
 36. Held M, Walthelm J, Baron S, et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156-165.
 37. Castro-Anon O, Golpe R, Perez-de-Llano LA, et al. Hemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012; 17: 1269-74.
 38. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169-177.
 39. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 683-687.
 40. Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 630-40.
 41. Wu X, Xu W, Wang J, et al. Clinical characteristics in lymphangiomyomatosis-related pulmonary hypertension: an observation on 50 patients. *Frontiers of Medicine* 2019; 13, (259-266).

42. Rubin LJ, Hopkins W. Clinical features and diagnosis of pulmonary hypertension of unclear etiology in adults . Available <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-of-unclear-etiology-in-adults>
43. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149(3):426-35.
44. Weir NA, Saiyed R, Alam S, et al. Prostacyclin-analog therapy in sickle cell pulmonary hypertension. *Haematologica*. 2017; 102(5): e163-e165.
45. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br j Haematol* 2005;130(3):445-53.
46. Cramer-Bour C, Ruhl AP, Nourae SM, et al. Long-term tolerability of phosphodiesterase-5 inhibitors in pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2021;107(1):54-62
47. Le Pavec J, Lorillon G , Jais X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142(5):1150-1157.
48. Thenappan T. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease: a hemodynamic characterization. *Pulm Circ.* 2017; 7(3): 567-568.
49. Hopkins W, Golper TA, Beathard GA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease. Available: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-patients-with-end-stage-kidney-disease>