

11. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Destek Tedavisi

Prof. Dr. Selvi AŞKAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner arteriyel basınçta yükselme ve bunun neticesinde sağ kalp yetmezliğiyle sonuçlanan, pulmoner arterlerde remodeling ve vazokonstriksiyonla karakterize ilerleyici pulmoner vasküler bir hastalıktır. PAH gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi durumunda, erken ölüme neden olabilir. PAH hastalarında tedavide hedef semptomlarda iyileşme ve klinik tablonun kötüleşme hızını yavaşlatmaktır. Özgül tedaviler sağ kalımı ve hastaneye yatış oranlarını düzeltse de tam bir iyileşme sağlanamayan PAH hastalarının tedavisi, genel önlemlerin ve destekleyici tedavilerinde içerisinde olduğu bütüncü bir tedavi stratejisi ile mümkündür. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliğine bağlı vücutta sıvı birikmesi, kalp ritm bozuklukları, arteriyel kan oksijen düşüklüğü, tromboemboli ve anemi durumları antikoagülan, diüretik, oksijen, digoksin ve demir gibi destek tedavilerini gerektiren durumlardır.

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vasküler yapıda oluşan kalıcı yapısal değişikliklere bağlı olarak, sağ kalımın ciddi oranda etkilendiği bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Zaman içerisinde çeşitli alt grupları ile fizyopatolojisi, moleküler mekanizmaları ve genetik özellikleri ayrıntılı olarak araştırılmış ve hedefe yönelik tedavi stratejileri oluşturulmuştur. PAH hastalarında genel tedavi hedefi, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini, sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirerek, mortaliteyi azaltarak hastayı düşük risk grubuna sokmaktır. Özgül tedaviler her ne kadar sağ kalımı iyileştirse de bu hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı esnasında ya da zaman içerisinde gelişen pulmoner vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve tromboz sonrasında sağ kalp yetmezliği gelişmektedir. Damarlarda oluşan yapısal

değişiklikler akciğerin difüzyon kapasitesini bozarak doku oksijenizasyonunun bozulmasına sebep olmaktadır. Yine bu hastalarda hastalık alt grubu ile ilişkili olarak ya da vasküler staza bağlı olarak trombose yatkınlık oluşmaktadır. Kronik bir hastalık olarak tanımlanan PAH hastalarında zaman içerisinde demir emiliminin bozulması demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Bütün bu ek durumlar PAH hastalarının tedavi takibinde kullanılan fonksiyonel kapasitesini ciddi oranda bozabilmektedirler. Bu yüzden bu hastalarda ESC/ERS klavuzları destekleyici tedaviye ilişkin önerilerde bulunmuşlardır (1,2) (Tablo 1).

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarının tedavi yaklaşımının önemli bir parçası da destek tedavilerdir (1,2). PAH hastalarında destekleyici tedavide ana yaklaşım ilkeleri hastanın mevcut risk durumu, öne-

Tablo 1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Destek Tedavi Önerileri (ESC/ERS 2022) (1).

Mevcut durum	Öneri sınıfı	Kanıt düzeyi
Mevcut tedavisi tamamlanmış PAH hastalarında denetimli egzersiz önerilir.	I	A
Psikososyal destek PAH hastalarında önerilir.	I	C
SARS-CoV-2, influenza, ve streptokok pnömonisi için aşılama önerilir.	I	C
Sağ ventrikül yetmezliği ve sıvı retansiyonu olan hastalara diüretik ilaçlar ile tedavi önerilir.	I	C
Uzun süreli oksijen arteriyel parsiyel oksijen basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında ise önerilir.	I	C
Uçak seyahatinde oksijen, arteriyel parsiyel oksijen basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında ise önerilir/endiğidir.	I	C
Demir eksikliği anemisi varlığında, demir durumunun düzeltilmesi önerilir.	I	C
PAH hastalarında anemi olmadan, demir eksikliği saptanması durumunda demir tedavisi düşünülebilir.	IIb	C
Genel olarak antikoagulan tedavi önerilmemektedir.Hasta odaklı kararlar alınabilir.	IIb	C
PAH hastalarında yüksek tansiyon, sol kalp yetmezliği ya da koroner arter hastalığı gibi ek hastalıklar eşlik etmedikçe Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEis), anjiyotensin 1 reseptör antagonistleri (ARBs), angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor(ARNIs), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor(SGLT-2is),beta blokerler ve ivadrabin önerilmemektedir.	III	C
Anestezi gerektiren işlemlerde risk ve yarar değerlendirmesi için multidisipliner konsültasyon yapılmalıdır.	IIa	C

rilene risk değerlendirme skorlarına göre belirlendikten sonra varsa ani bozulmanın olası ve düzeltilebilir nedenleri üzerinde durmak, sağ ventrikül basınç ve yüklenmelerini sınırlamak, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerini olabildiğince korumak ve sistemik arteriyel hipoksemi ile mücadele etmektir (3). PAH hastalarında destek tedaviler; aşağıdaki başlıkları içermektedir.

DIÜRETİKLER

Dekompanse sağ kalp yetmezliği gelişen PAH olgularında sistemik venöz basınç artışına bağlı olarak karaciğerde konjesyon, batında asit ve alt ekstremitelerde ödem gözlenmektedir. PAH'ta diüretik kullanımının değerlendirildiği hiçbir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamakla birlikte klinik deneyimler göstermişlerdir ki bu hastalarda elektrolit dengesi ve böbrek fonksiyonları takip edilmek koşulu ile diüretik tedavisi başlanması semptomatik yarar sağlayacaktır (1,2). Bu hastalarda tiazid ve tiazid benzeri diüretikler, loop diüretikler ve aldosteron antagonistleri kullanılabilir (4). Monoterapi ya da hastanın klinik durumuna göre kombinasyon şeklinde verilebilir (1) Daha önce 2015 ESC/ERS rehberinde minerolokortikoid antagonistleri öneri sınıfı IIa kanıt düzeyi C şeklinde yer alırken 2022 ESC/ERS

rehberinde bu konuda özel bir öneri bulunmamaktadır (1,2). Vazopressin antagonistleri ile ilgili olarak ise herhangi bir kanıt yoktur. Hangi diüretik, hangi dozda kullanılacağına hastanın klinik durumuna göre klinisyen karar vermelidir (1,5). Genel olarak bu hastalarda furosemide (loop diüretik) kullanılır. Diüretik vakalarda torsemide gibi daha iyi emilen loop diüretikleri veya aldaktone gibi potasyum tutucu diüretikler eklemek faydalı olabilir (6,7). Metolazone gibi tiazid diüretiklerinin beraber kullanılması etkili olabilir. Fakat elektrolit takibi sıkı olmalıdır. Diüretik kullanan hastalarda kardiyak debide azalma, böbrek ve karaciğer kanlanması bozulması, hipokalemi ile indüklenen aritmi ve metabolik alkaloz dikkate alınması gereken durumlardır. Diüretik tedaviye yanıt alınamayan hipotansif ve kalp debisi azalmış olgularda gerekirse sıvı, diyaliz veya ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılmalıdır. PAH hastalarının bir alt grubu olan eisenmenger sendromu olan hastalarda ise dehidratasyon ve hiperviskositeden dolayı diüretik kullanımından çekinilmelidir (8). ESC/ERS 2022 Pulmoner hipertansiyon kılavuzunda ödemi olan hastalarda PAH spesifik ilaçların yan etki oluşturabileceği, diüretik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (1,9).

ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında pulmoner endotelin işlev bozukluğundan kaynaklanan prokoagülan aktivite artışı ve fibronolitik fonksiyonların baskılanması tromboza eğilimin en sık nedenidir (10). PAH hasta grubu içerisinde bulunan bazı hastalıklarında kendi patagonezlerinde tromboz oluşumuna eğilim olması endoteli bozuk bir damar yatağında tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Vasküler bozukluk durumunda trombositlerden salınan prokoagülan, vazoaktif ve mitojenik medyatörler pulmoner vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenmeye katkıda bulunur (11). Bu hastaların immobil hastalar olmaları, sağ ventrikül yetmezliğine bağlı venöz staz varlığında bu hastalarda venöz tromboemboli riskini artırmaktadır (12). İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarında otopsi incelemelerinde vasküler tromboz prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Yalnızca İPAH, Hereditör PAH (HPAH) ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar olmakla birlikte bunlar genellikle geriye yönelik ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen verilerdir (2). İPAH hastalarında yapılan en geniş çalışmada antikoagülasyon tedavinin sağ kalıma yararı gösterilmiş olsa da bu çalışma başka çalışmalarla desteklenmedi (13). Son zamanlarda yapılan iki meta-analizde İPAH hastalarında sağ kalımda iyileşme olduğu sonucu ortaya çıksa da bu yayınlar metodolojik olarak uygun değildi (14,15).

PAH hastalarında vasküler yapının kırılabilirliği bu hastalarda kanama potansiyeli oluşturduğundan antikoagülasyon tedavi konusunda son kararı klinisyen verecektir (1,2). Özellikle fonksiyonel sınıfı yüksek intravenöz tedavi alan hastalarda kateterle ilişkili ek bir tromboz riski oluşacağından antikoagülasyon düşünülmelidir. Diğer hastalıklara bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAHA) hastalarında antikoagülasyonun faydaları ile ilgili belirsizlik mevcuttur. Australia kohort çalışmasında 132 skleroderma hastasında izlem sırasında antikoagülasyon tedavisi alanların sağ kalım avantajının olduğu gözlemlendi (16). Bunun aksine Compera ve Reveal kayıt çalışmalarında ise APAHA hastalarında antikoagülasyon tedavi ile sağ kalım oranlarının azaldığı gözlemlendi (13). Bu yüzden bu hastalarda antikoagülan önerilmemektedir. İPAH, HPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH alt gruplarında yapılan analizlerde sağ kalıma etkisi olacağından bu hasta gruplarında vaka bazlı bireysel risk fayda analizi yaparak antikoagülasyon kararı alınmalıdır (1,2,17). Fakat hastanın atriyel fibrilasyonu ve venöz

tromboembolisi varsa hastalık alt grubu ayırt etmeden antikoagülasyon tedavi verilmelidir.

OKSİJEN

Hipoksi, kardiyak ve pulmoner hastalıklarda sık karşılaşılan bir durumdur. Kardiyovasküler sistem, kardiyak output ve kan akımını kontrol ederek; solunum sistemi, oksijen basıncını dengeleyerek; hematolojik sistem, hemoglobin ile oksijeni (O_2) taşıma görevini üstlenerek dokuların oksijenlenmesini sağlamaktadır. Ventilasyon perfüzyon oranının bozulması, hipoventilasyon, difüzyon bozukluğu, oksijenin dokuya dağıtımında yetersizliğe neden olmaktadır. Pulmoner hipertansiyon hastalarında hastanın olduğu gruba göre bu mekanizmalardan birine bağlı olarak hipoksemi gelişebilmektedir. Hipoksemi parsiyel oksijen basıncının 80 mmHg'nın altına düşmesi olarak tanımlanır. Hipoksemi güçlü bir pulmoner vazokonstrüktördür. PAH gelişimi ve/veya ilerlemesine katkıda bulunur. Yine hipoksemi ile birlikte eritropoetin artar ve polistemiye neden olarak kan viskozitesinin ve pulmoner rezistansın artmasına neden olur. Grup 3 pulmoner hipertansiyon hastalarında tedavinin temel taşı oksijendir. Bu grupta KOAH gibi bazı hasta alt gruplarında pulmoner hipertansiyonda tedavisi kanıtlanmış tek tedavi seçeneği oksijendir (18). Bu hastalarda arteriyel kan O_2 basıncı sürekli olarak < 8 kPa (60 mmHg; ya da arteriyel O_2 saturasyonunu $< \%92$) olan hastalara > 8 kPa'lık bir arteriyel kan O_2 basıncı elde etmeleri için O_2 alması önerilmektedir (1,2,19) (Öneri I/Kanıt C).

Pulmoner hipertansiyonu olan KOAH hastalarında uzun süreli oksijen kullanımının sağ kalıma katkısının olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte diğer grup PAH hastalarında oksijen uygulamasının yararlı olduğunu gösteren randomize veri yoktur. Sağdan sola şanti olan ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ise her ne kadar oksijen pulmoner vasküler direnci (PVR) azaltsa da pulmoner hemodinamiye şant nedeni ile faydası olmayabilir. Yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada PAH hastalarında kardiyopulmoner egzersiz sırasında verilen oksijen ile maksimum egzersiz kapasitesinin arttığı gözlemlenmiştir (1,20). Bu pozitif etkisinden dolayı oksijen tedavisinin günlük aktivitelerdeki performansı artırabileceği ön görülmüştür. Egzersiz sırasında düzeltilebilir desatürasyonları olan ve semptomatik yarar gözlenen hastalara taşınabilir O_2 sistemleri önerilebilir. Hedef oksijen uykuda, istirahat ve egzersizde $\%90$ 'nın üzerinde olmalıdır (21). Çalışmalar göstermiştir ki uyku has-

talıklarından bağımsız olarak gece oksijen kullanan PAH hastalarında gündüz fiziksel aktivite performansı artmaktadır (20,21). Noktürnal O₂ tedavisinin ileri evre eisenmenger sendromunda hastalığın doğal seyirini etkilemediğini gösteren veriler vardır (1,22). Oksijen tedavisinin dehidratasyon, nazal kuruluk, burun kanaması, gece uyku bozuklukları gibi yan etkileri olsa da veriler hastaların egzersiz kapasitesi ile ilgili olumlu sonuçlar göstermektedir.

DİGOKSİN VE DİĞER KARDİOVASKÜLER İLAÇLAR

Bu hastalarda PAH spesifik ilaçlar dışında kullanılan kardiyovasküler ilaçlar ile ilgili olarak titiz, klinik çalışmalardan elde edilen veriler mevcut değildir (1). Digoksin kardiyak outputu düzelten ve kandaki nörohormonları azaltan kardiyak bir glikoziddir. Di-rençli sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda sağ ventriküle destek ve atriyel aritmilerin özellikle supraventriküler taşikardilerin tedavisi için kullanılır. İPAH hastalarında akut kardiyak outputu orta derece düzeltici etkisi olduğu bilinse de kronik kullanımda etkisi bilinmemektedir (23,24). Digoksin tedavisinin hem yararları hem kullanım zorlukları mevcuttur. Özellikle renal klirensi değişkenlik gösteren hastalarda toksisite açısından yakın takip gerektirir. PAH hastalarında diğer kardiyovasküler ilaçlardan anjiyotensin convertting enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör anatagonistleri, anjiyotensin reseptör-nep-rilisin inhibitörleri (ARNI), sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), beta-blokerler ya da ivabradine ile ilgili yeterli veri mevcut değildir (1). Bu ilaçlar hastada sol kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da aritmi gibi durumlar olmadıkça önerilmemektedir (1) (Öneri III/Kanıt C). Negatif inotropik etkisinden dolayı beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri PAH hastalarında zararlı olabilir (25). Geleneksel vazodilatatör olan kalsiyum kanal blokerlerinin vazoreaktivite testi pozitif olan İPAH ve HPAH hastalarında uzun süre kullanımının hemodinamik verilerde ve sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmişse de bu hasta grubu %10'u geçmemektedir (26). Bu hastalar zamanla ilaca yanıtı hale gelmektedirler. Özellikle APAH grubu hastalarda vazoreaktivite pozitiflik oranları %1'in altındadır (27). Eisenmenger sendromlu hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinin negatif inotrop etkileri ve sistemik vazodilatasyona bağlı sağdan sola şantın artması ciddi sorunlara yol açabilir. Skleroderma hastaları raynaud nedeni ile bu ilacı düşük doz alabilirler. Genellikle nifedipin ve diltiazem kullanılır. Negatif inotrop etkisinden dolayı verapamil önerilmez.

ANEMİ TEDAVİSİ

Pulmoner hipertansiyon hastalarında anemi kardiyovasküler performansı ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen oldukça yaygın bir durumdur. Çoğunlukla idiyopatik PAH hastalarında olmak üzere PAH hastalarının yaklaşık %40'ında demir eksikliği anemisi bulunmaktadır (28).

Pulmoner hipertansiyon hastalarında anemi, eksikliğin düzeyinden bağımsız olarak hastanın egzersiz kapasitesini ve sağ kalım süresini azaltır (1,29-32). Tüm PH hastalarının demir düzeyleri izlenmeli, eksiklik saptanırsa demir eksikliği giderilmelidir (1,33) (Öneri I/Kanıt C). Demir hemoglobin oluşumu için gereklidir. Toplumda en sık anemi nedeni mutlak demir eksikliği iken dünyada ikinci en sık görülen anemi nedeni fonksiyonel demir eksikliği olarak bilinen kronik hastalık anemisi (34). Demir eksikliği kan demir düzeyinin < 100 µg/L olması ya da kan ferritin düzeyinin 100-299 µg/L arasında olması ya da demir bağlama kapasitesinin < 20% altında olması olarak tanımlanmaktadır (1,35). Son zamanlarda pulmoner hipertansiyonun çeşitli formlarında demir eksikliği tedavisinin hastalarda egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hastaneye yatış oranlarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmişse (36,37), Çinde ve İngiltere'de yapılan randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'larda 56 idiyopatik ve ailesel PAH hastasında demir tedavisinin 6 dakika yürüme testi, hemodinamik parametreler ve MR (manyetik rezonans) görüntülerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir (32).

Pulmoner hipertansiyon hastalarında özellikle hipoksiye sekonder oluşan ya da pulmoner hipertansiyon oluşturan nedenin başlattığı inflamatuvar süreç; artan hemotopoeze ve sonrasında demir talebinde artışa neden olur (38). Demir dengesinin bozulması mitokondriyel hasara, reaktif oksijen radikallerinin artmasına, infamatuvar süreçlerin artmasına neden olarak pulmoner vasküler endotelial hasarın artmasına katkıda bulunur (39,40). Bu mekanik bağlantılara rağmen aneminin pulmoner hipertansiyonun bir sonucu olup olmadığı henüz net değildir. Anemisi olan pulmoner hipertansiyon hastalarında farklı anemi formları olduğu da bilinmektedir. Bu farklı anemi formları klinisyenleri zorlasada mevcut tedavi kılavuzları, bu hastalarda düzenli demir durumu değerlendirmesi ve demir takviyesi stratejilerinin uygulanmasını önermektedir (1,39). Bazı çalışmalarda, PAH hastalarında oral demir emiliminin bozulmasına bağlı mutlak anemi olduğu da gösterilmektedir; Bu

yüzden bu hastalarda intravenöz demir uygulanması tercih edilebilir (1,32,41). Ancak bu konu ile ilgili kontrollü çalışmalar mevcut değildir (1,2). Özellikle ciddi anemilerde (Hb değeri < 7 g/dL) IV tedaviler önerilmektedir (1,36,42-43). Fe²⁺ içeren oral ajanlar demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat genellikle yan etkilerinden dolayı az tolere edilir (1,36,44). Yeni oral bir formülasyon olan ferrik maltol ise ciddi PH hastalarında hafif ve orta anemilerde iyi tolere edilebilen etkin bir ilaç olarak sunulmaktadır (1,45). ESC/ERS 2022 klavuzu anemi olmadan demir eksikliği saptanan hastalarda demir replasman tedavisini öneri sınıfı IIb ve kanıt düzeyi C olarak önerse de (1) bir RKK'da anemi olmadan 12 hafta boyunca demir replasmanı uygulanan hastaların kliniğinde iyileşme olmadığı gözlenmiştir (46).

PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner hipertansiyon hastalarında nedenden bağımsız olarak egzersiz kapasitesinde kısıtlılık mevcuttur. Bu hastalarda egzersiz ile sağ ventrikül art yükünde artma ve buna bağlı olarak pulmoner arter basıncında yükselme ile karşılaşılır. Egzersiz ile oluşan desaturasyon periferik kas disfonksiyonlarına da neden olmaktadır. Denetimli egzersiz ve solunum rehabilitasyonları ile hastaya oksijen taşıma ve kullanma yeteneği kazandırılabilir (47). Avrupa solunum ve kardiyoloji derneği rehberi (2015) stabil pulmoner hipertansiyonlu hastalarda uzman kliniklerde denetimli ve yakın izlem ile egzersiz ve solunum eğitimini sınıf II kanıt B düzeyinde önermekteydi (2). On Avrupa ülkesinin katıldığı büyük randomize kontrollü bir çalışmada pulmoner rehabilitasyon uygulanan 116 PAH ve KTEPH hastasının 6 dakika yürüme testi, yaşam kalitesi anketlerinde, fonksiyonel sınıflarında ve peak VO₂ (oksijen tüketim hızı) değerlerinde iyileşme olduğu gözlemlendi (1,48). Fakat bu hastaların tümünün stabil hastalar olduğu dikkati çekti. Bu yüzden ESC/ERS 2022 pulmoner arteriyel hipertansiyon tanı-tedavi kılavuzunda bu hastalara tüm spesifik PAH ilaçlarını almış olmak ve stabil olmak koşulu ile pulmoner rehabilitasyonu tavsiye sınıfı I ve kanıt düzeyi C olarak önerdi (1). Pulmoner Rehabilitasyon (PR) programları multidisipliner olmakla birlikte en önemli bileşeni egzersizdir. PH hastalarında PR ile egzersiz kapasitesi ile birlikte yaşam kalitesinde arttığı gösterilmiştir (49,50). PR programları içerisinde hasta ve ailesinin eğitimi, beslenme, psikososyal değerlendirme ve destek tedavisi olmalıdır. Psikososyal destek 2022 ESC/ERS klavuzunda tavsiye sınıfı 1-kanıt düzeyi C şeklinde önerilmektedir (1). Semptom yönetimi, Nefes darlığı ile baş edebilme

yöntemleri, enerji koruma yöntemleri, ilaçları ve yan etkiler, akciğer nakli için hazırlık ve ileri bakım planlanması yapılmalıdır.

İMMÜNİZASYON

Pulmoner hipertansiyon hastalarında influenza, pnömokoklara karşı bağışıklama önerilir (51) (Öneri I/Kanıt C). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre, her türlü akciğer ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere altta yatan sağlık sorunları olan hastalar, SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında ciddi hastalık geliştirme riskinde artışa sahiptir (52). Bu nedenle PH hastalarının Covid-19 aşısı yaptırmaları önerilmektedir (1) (Öneri I/Kanıt C).

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Marius M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022; 00:1-114.
2. Galie M, Humbert M, Vachiery J, 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 Heart J*. 2016;37: 67-119.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
4. B.A.Maron, A.B. Waxman, A.R. Opatowsky, et al., Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials), *Am. J. Cardiol*. 2013;112: 720-725.
5. J.N. Cohn, Optimal diuretic therapy for heart failure, *Am. J. Med*. 2001;111: 577.
6. Galie 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;30:2493-2537.
7. Güllülü S. 1.Baskı. Türkiye/İstanbul. Pulmoner arteriyel hipertansiyon : Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Konvansiyonel Tedavi;2012.132-135.
8. Kaymaz C, Kucukoglu MS. Pulmoner hipertansiyon. 1.Baskı. Türkiye/İstanbul. Pulmoner arteriyel hipertansiyon :epidemiolojik veriler; 2012.s19-27.

9. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K46-K53.
10. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13 -S24
11. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451 - 458.
12. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
13. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129:57-65.
14. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403-2411.
15. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004757.
16. K. Morrisroe, W. Stevens, J. Sahhar, et al., Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme, *Arthritis Res. Ther.* 2017;19: 42.
17. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50: 1700740.
18. Ashutosh K, Dunskey M. Non invasive tests for responsiveness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale. *Chest* 1987; 92: 392-399.
19. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-498.
20. S. Ulrich, E.D. Hasler, S. Saxer, et al., Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial, *Eur. Heart J.* 2017;38: 1159-1168.
21. S. Ulrich, S. Keusch, F.F. Hildenbrand, C. et al., Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial, *Eur. Heart J.* 2015;36:615-623.
22. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.
23. S. Rich, M. Seidnitz, E. Dodin, D. et al., The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension, *Chest* 1998;114: 787-792.
24. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78 -S84.
25. H.A. Ghofrani, O. Distler, F. Gerhardt, M. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated recommendations of the cologne consensus conference 2011, *Int. J. Cardiol.* 2011;150:20-33.
26. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J.* 2011;37:665-677.
27. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 8-18.
28. Quatredeni M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, et al. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms Cells. 2021;10(2): 477.
29. Soon E, Treacy CM, Toshner MR, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011;66:326-332.
30. Van Empel VP, Lee J, Williams TJ, et al. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ.* 2014;23:287-292.
31. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790-2799.
32. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018;13:e0203396.
33. Cotroneo E, Ashek A, Wang L, et al. Iron Homeostasis and Pulmonary Hypertension: Iron Deficiency Leads to Pulmonary Vascular Remodeling in the Rat. *Circulation Research* 2016
34. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev* 2017;31(4):225-233.
35. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664-1672.
36. Ruiter G, Manders E, Happe CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulmon Circ* 2015;5(3):466-472.
37. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136(15):1374-1383.
38. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386-1391.
39. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(3):300-309.
40. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):717-726.

11. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Destek Tedavisi

41. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2014 Aug 1;175(2):233-9.
42. Li, S.Z.; Zhang, X.Y. Iron in Cardiovascular Disease: Challenges and Potentials. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021, 8, 707138. [CrossRef]
43. Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12: 1501-1512.
44. Kumar, S. B., Arnipalli, S. R., Mehta, P., et al. Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies. *Nutrients*, 2022;14(14), 2976.
45. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000616.
46. Howard LS, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:981-988.
47. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Medicine* 2012;359204: 10.
48. Mereles D, Ehlken N, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114: 1482-1489.
49. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med* 2015;15:40.
50. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015;8:1032-1043.
51. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:60-72.
52. Centers for Disease Control and Prevention. People at increased risk: and other people who need to take extra precautions. April 20, 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>)