

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Güncelleme

Dr. Fatma Dilek DELLAL (1), Dr. Rifat POSTA (1), Dr. Mehmet Fatih AKSOY (1), Dr. İskender DİK (2), Dr. Burhan BEDİR (3)

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), tedavi edilmediği takdirde hızla ilerleyerek sağ ventrikül yetmezliği ve ölüme yol açan, nadir ve yıkıcı bir hastalıktır. Tanı için en önemli basamak, şüphedir. Hastalığa erken tanı konması, hastada süriyi uzatan ve yaşam kalitesini iyileştiren bir takım tedavi seçeneklerinin uygulanabilirliği açısından önemlidir. PAH tanısı ve tedavisinde özellikle son on yıl içinde çok büyük atılımlar yapılmış olmasına rağmen daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Kullanımdaki ajanların kombinasyon tedavisi, gen tedavisi, yeni farmakolojik ilaçlar için yeni hedefler, cerrahi girişimlerden sonra sağ kalımın yükseltilmesi ve Sildenafil'in güvenliği ve etkinliği; ileri araştırmaların yapılabileceği önemli alanlardır. Bu derlemenin amacı, PAH tanısı ve tedavisindeki güncel konulara değinmektir.

Anahtar kelimeler: pulmoner arteriyel hipertansiyon, güncel tanı ve tedavi

SUMMARY

Updating n pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and destructive disease which rapidly leads to right ventricle failure and death, unless treated. The most important step for diagnose is suspicion. Early diagnose is important for performing treatment choices which can lengthen the survey and improving life qualities. In diagnose and treatment of PAH, although many advances have been done, especially in last ten years, more studies are required. Important research areas are; combination of agents in use, gene treatment, new goals for new drugs, improving the survey after surgical procedures and safety and activity of sildenafil. The aim of this article is to mention the current topics in the diagnose and treatment of PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, current diagnose and treatment

TANIM

PAH, sağ ventrikül yetersizliği ve ölüme sonuçlanan, artmış pulmoner arteriyel basınç ile kendini gösteren, nadir ve progresif bir hastalıktır.

Normal şartlarda istirahat Pulmoner arter (PA) sistolik basıncı 18-25 mm-Hg arasında değişir (ortalama 12-16 mm-Hg). PAH, ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mm-Hg, egzersizde 30 mm-Hg üzerinde olmasıdır. PAB 25-45 mm-Hg arasında olduğunda hafif, 46-65 mm-Hg olduğunda orta, >65 mm-hg olduğunda ciddi PAH'dan söz edilir.

EPİDEMİYOLOJİ

PAH 20-40 yaş arası genç kadınlarda daha sık görülür. Olguların yaklaşık %7'sinde otozomal dominant kalıtsal geçiş saptanmıştır. İdiyopatik ve ailevi PAH insidansı milyonda 1-2'dir. PAH bilincinin artması tespit oranlarında artışı getirmiş ve böylelikle PAH insidansı son 10 yılda artış göstermiştir. PAH'un prevalansını gösteren çalışma sayısı çok azdır. Tahminen tüm dünyada milyonda 1-2 kişinin etkilendiği bir prevalansa sahiptir.

SINIFLANDIRMA

İlk olarak 1998 yılında WHO tarafından yapılan tanısal sınıflandırma, 2003 yılında Venedik'te yapılan bir toplantıyla yeniden güncelleştirilmiştir. Son sınıflandırmadaki önemli yenilikler; primer pulmoner hipertansiyon

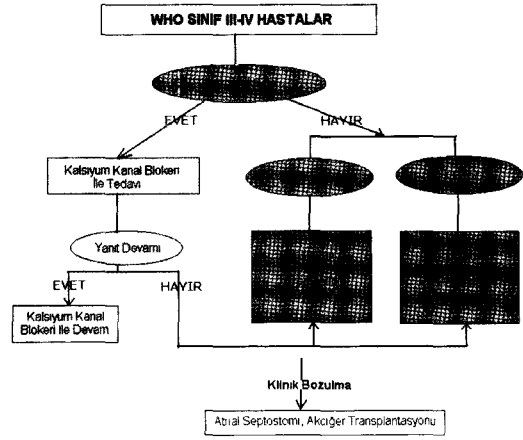
yon yerine idiopatik PAH teriminin kullanılması ve ailevi PAH'un ayrı bir kategoride değerlendirilmesidir. Ayrıca sekonder PAH yerine ilişkili durumlar terimi kullanılmıştır. Son sınıflama, Tablo-1'de gösterilmiştir.

FİZYOPATOLOJİ

Pulmoner arteriyel yatak; yüksek akımlı, düşük basınçlı ve düşük rezistanslı bir kapalı sistemdir. Bu durum, kas yapısı zayıf olan sağ ventrikülün yeterli kardiyak out-put'u sürdürmesini sağlar. Kardiyak out-put artışı gerektiren egzersiz vb. durumlarda daha önce kapalı olan yedek kapiller yatağın açılması ile pulmoner kapillerler artan kan akımına uyum sağlarlar.

Normal istirahat pulmoner arter tonusu, endojen vazodilatör ve vazokonstriktörlerin dengesine dayanır. Bu endojen maddelerin çoğu istirahat vasküler tonüsün yanında düz kas hücre proliferasyonu, trombosit agregasyonu ve vasküler yeniden şekillenme üzerine de etki eder. Nitrik oksit (NO) ve Prostaglandin (PGI₂), güçlü bir endojen vazodilatördür. PGI₂'in antitrombotik etkisinin yanında düz kas hücre proliferasyonunu engelleyici etkisi de vardır. Endotelin (ET), NO'den 100 kat güçlü ve uzun etkili bir vazokonstriktördür (1). Yanı sıra vasküler hücre hipertrofisi, inflamasyon ve nörohumoral aktivasyon ile doğrudan ilişkilidir (2,3,4).

PAH'da NO ve PGI₂ düzeyleri azalırken, ET ve trombosan (TX) düzeyleri artar (5,6,7,8). Pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde K kanal fonksiyon bozuklukları or-



tur (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Ailevi PAH'dan sorumlu genetik defektin %10 oranında idiopatik PAH'da da rastlandığı görülmüştür.

Portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve anoreksik ajanlar PAH'a yol açabilir (14, 15, 16, 17, 18). İştah basıkılayıcı ilaçlar (fenfuramin ve deksfenfluramin gibi amfetamin türevleri) 3 aydan fazla kullanıldığında pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişimini 30 kat arttırırlar (14). Tropik bölgelerde yetişen bir bitki olan crotalaria bitkisi ve toksik şok sendromu da PAH gelişiminde suçlanmış-tır.

Bazı kongenital kalp hastalıklarında pulmoner kan akımındaki kronik artış, PAH gelişimine yol açar.

Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu nadir bir hastalıktır. etkin fetal dolaşım için yüksek pulmoner rezistans gerekir. Ancak bu durum doğumdan sonra da sürerse kalıcı fetal kanallar yoluyla (ductus arteriosus) pulmoner-sistemik şant gelişir (19,20), akciğerler bypass edilir ve sistemik arteriel hipoksemi gelişir.

KLİNİK

Hastalığın erken aşamalarında semptomlar nonspesifik olduğundan hastalığı tespit etmek zordur. Tanı yaklaşık 3 yıl gecikmektedir. PAH'daki patolojik değişikliklerin çoğu hastalık kayda değer ölçüde ilerlemeden ciddi ve hemen tanımlanabilen semptomlara yol açmaz. En sık görülen semptom progresif efor dispnesidir. Dispne dışında yorgunluk, senkop, presenkop, göğüs ağrısı, çarpıntı, öksürük, hemoptizi ve nadiren büyüyen pulmoner arterin sol rekürren laringeal siniri sıkıştırması sonucu ses kısıklığıdır. Hastalık ilerledikçe günlük aktiviteler giderek kısıtlanmaya, rahatsızlık hissi artmaya başlar. Özellikle efor esnasında olmak üzere dispne kısıtlayıcı olmaya başlar. Ciddi PAH olan vakalar ani ölüme meyillidir.

1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
- İdiopatik PAH
- Ailevi PAH
İlişkili:
- Bağ dokusu hastalıkları
- HIV ilaçları ve toksinleri
- Portal hipertansiyon
- Anoreksijenler
- Konjenital kalp hastalığı
- Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu
- Ciddi venöz ve / veya kapiller tutulum
2. Sol Kalp Hastalığına İkincil Pulmoner Hipertansiyon (en sık pulmoner venöz hipertansiyon sebebidir.)
3. Akciğer Hastalığı / Hipoksemiyle İlgili Pulmoner Hipertansiyon (KOAİ, uyku apne sendromu, interstiyel akciğer hastalıkları, yüksek rakım)
4. Kronik Tromboembolik / Embolik Hastalığa Bağlı Pulmoner Hipertansiyon
5. Diğer (sarkoidoz, histiositoz, lenfanjiomatoz, pulmoner artere bası...)

taya çıkar. Endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve düz kas hücre proliferasyonuna ve bu patolojik üçlü pulmoner vasküler disfonksiyon, oklüzyon ve tromboembolizm sonucu progresif PAH'a neden olur. Şekil-1'de PAH'ın fizyopatolojik algoritması gösterilmiştir.

PAH gelişiminde genetik faktörler de rol oynar. Kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ve aktivin benzeri kinaz-1 (ALK-1) reseptör mutasyonları ve serotonin taşıyıcı gen polimorfizmleri, PAH ile ilişkili bulunmuş-

Fizik muayene hastalığın erken evrelerinde çoğunlukla normaldir. Klasik PHT bulguları sadece sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül yetersizliği geliştiğinde görülür. Bu bulgular; ikinci kalp sesinin şiddetlenmesi, triküspit regürjitasyon üfürümü, sağ ventriküler üçüncü kalp sesi, juguler venöz distansiyon, boyunda venöz a dalgası, hepatik konjesyon ve hepatomegali, periferik ödem ve assittir.

TANI

Sporadik vakalarda ilk ipucu, sağ ventrikül hipertrofisi gösteren anormal göğüs röntgeni veya EKG bulgusudur. Her ikisi de geç bulgulardır. EKG’de PHT’a sekonder sağ ventrikül yetersizliği / hipertrofisi / yüklenmesi ve sağ aks deviasyonu görülürken akciğer grafisinde pulmoner arter (PA) çapında artış (sağ ana PA >16 mm, sol ana PA>18 mm) ve periferik akciğer alanlarında vaskülaritede azalma (oligemi), kardiyomegali, lateral grafide anterior kardiyak sınırdan öne çıkıntılanma (tümseklenme) olur.

Klinik olarak PAH’tan şüphelenilirse bir sonraki adım transtorasik ekokardiyografi (TTE)’dir. Triküspit yetersizliği akımından sağ ventrikül sistolik basıncının doppler ile ölçülmesi, PA basıncını verir. Ayrıca sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu bulguları saptanabilir. Sağ atriyal ve ventriküler morfoloji, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon, valvüler fonksiyon ve morfoloji değerlendirmesinde ve intrakardiyak veya intrapulmoner şantların ekarte edilmesinde önemlidir (21). TTE hastalığın takibinde de kullanılır.

Ancak TTE’nin doğruluğu, sağ kalp kateterizasyonu (RHC) ile karşılaştırıldığında tartışmalıdır. TTE, RHC ile kısmen koreledir ve hastaların neredeyse %50’si TTE ile yanlışlıkla PHT hastası olarak sınıflanabilir (22,23). Noninvaziv yöntemlerle tanımlanan PHT tanısı olsun veya olmasın, klinik olarak PHT’dan şüphelenilen hastalarda RHC düşünülmelidir. PAH tanısında altın standart, RHC’dir. RHC; sağ atriyal basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak atım ve mikst venöz oksijen saturasyonlarının direkt ölçümlerine olanak sağlar. PHT’un kalp kökenli sebeplerinin dışlanmasında önemli rol oynar.

RHC’nin önemli bir ögesi, PHT’lu hastalarda vazodilatör yanıtı ölçmek için vazoreaktivite testine olanak sağlamasıdır. Vazoreaktivite testi için tavsiye edilen ajanlar, inhale NO, epoprostenol ve intravenöz adenoindir. Kabul edilebilir en düşük yanıt, ortalama PA basıncında 10 mm-Hg’dan fazla düşüştür (24). Pulmoner vasküler dirençte anlamlı düşüş olan (genellikle >%20-30) ve sistemik hipotansiyon olmadan PAB’nın düştüğü ve beraberinde kardiyak debinin değişmediği veya arttığı hastalarda

vazoreaktivite testi pozitif kabul edilir. Test amaçlı olarak kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması doğru değildir. Vazoreaktivite testi pozitif olanlara tedavi olarak kalsiyum kanal blokeri başlanabilir.

PAH’lu hastalarda solunum fonksiyon testi, çoğunlukla akciğer diffüzyonunda orantısız azalma (DLCO, PAH’da öngörülenin %50’sidir) ve hafif-orta restriktif bozukluk gösterir. DLCO’daki bozulma benzer semptomatik sol kalp yetersizliğine göre daha fazladır ve etkin pulmoner vasküler alan kaybını yansıtır (25).

Akciğer bilgisayarlı tomografisi pulmoner damar yatağının tromboemboli açısından incelenmesi ve parankimal hastalığın özelliği ve derecesinin değerlendirilmesinde faydalıdır.

Akciğer sintigrafisi özellikle ana pulmoner arterde cerrahi olarak çıkarılabilecek (tromboendarterektomi) büyük, uzun ömürlü organize pıhtıları değerlendirmede oldukça yararlıdır.

Tablo-2: WHO’ nun PAH fonksiyonel sınıflaması

Sınıflar	Semptomlar
Sınıf I	PHT hastası, fakat aktivitede sınırlanma yok Normal fizik aktivite dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkopa yol açmaz.
Sınıf II	PHT hastası, fakat fizik aktivitede çok az sınırlanma var. Dinlenme esnasında şikayet yoktur ancak normal fizik aktivite dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkopa yol açar.
Sınıf III	PHT hastası, fakat fizik aktivitede belirgin sınırlanma var Dinlenme esnasında şikayet yoktur ancak hafif fizik aktivite belirgin dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkopa yol açar.
Sınıf IV	PHT hastasında semptom olmadan fizik aktivite yapılamaz Hastada sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Dinlenme esnasında dispne ve yorgunluk mevcuttur ve hafif fizik aktivite belirgin rahatsızlığa yol açar.

WHO’nun PAH fonksiyonel sınıflandırması (26), klinik evrelemeye medikal tedaviye yanıtı değerlendirilmede kullanılır (Tablo-2). Sınıf I’den IV’e ilerleme, sağ kalp yetersizliğinin kliniğe yansımalarıdır. Sınıf I hastalarda tanı genellikle tesadüfen konulur. Çoğu hasta sınıf II-IV’te ventrikül disfonksiyonu geliştikten sonra başvurur.

Hastanın fonksiyonel kapasitesinin daha objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan bir test olan 6 dakika yürüyüş testi, tedavi öncesi egzersiz kapasitesinin ilk ölçümü için önemli olup, maksimum egzersiz testi esnasında pik oksijen kullanım hacmi ile koreledir ve bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. 332 metreden daha az yürüme mesafesi, azalmış sağkalım ile beraber izlenir (20).

Uyku çalışmaları, tutarlı klinik görünümü olan hastalarda klinik olarak önemli uyku apne sendromunun PAH’tan ayrılması için önemlidir.

PHT gelişimi için yüksek risk oluşturan hastalıklara sahip bireyler, PHT açısından öncelikli olarak taranmalıdır. Yüksek risk grubu; sistemik-pulmoner şant olan konjenital kalp hastalıkları (Eisenmenger Sendromu oluşturanlar), ailede PAH öyküsü, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon / karaciğer hastalığı, kollagen doku hastalığı (özellikle skleroderma ve sistemik lupus eritematozus) ve bazı anoreksik ajan kullanımınıdır.

TEDAVİ

PAH tedavisinde amaç; vazodilatasyon, antiproliferasyon, trombosit inhibisyonu, sağ ventrikül fonksiyonunun güçlendirilmesi ve ikincil nedenlerin düzeltilmesidir.

Tedavide kullanılan konvansiyonel ajanlar; oksijen, diüretikler, antiaritmikler (digoksin, amiodaron) ve warfarindir. Spesifik tedavide ise PI analogları, ET reseptör antagonistleri ve kullanımı henüz deneysel aşamada olan fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılabilir. PAH tedavisinde tekli ilaçla düzelme yoksa kombine tedavi denenmelidir.

Venedik 2003 PAH toplantısında kabul gören PAH altın standart tedavi algoritması Şekil-1’te ve güncel tedavi seçenekleri Tablo-3’te özetlenmiştir.

Nedeni ne olursa olsun PHT ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan tüm hastalara diüretik, digoksin ve / veya amiodaron ve warfarin tedavisi uygulanmalıdır (C düzeyi kanıt) (27,28).

Sürekli oksijen tedavisi sadece doku hipoksisini ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu azaltarak pulmoner vasküler rezistans, PA basıncı ve afterload’ı düşürür; bunun sonucunda sağ ventrikül disfonksiyonunun düzelmesini sağlayabilir. Oksijen gibi warfarin tedavisinin de mortali-

te oranını düşürdüğü kanıtlanmıştır (27,29, 30). INR’nin 1,5-2,5 arası olması, terapötik kabul edilir (30).

Kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nifedipin), vazoreaktivite yanıtı pozitif olan hastaların yaklaşık %10’unda PA basıncını azaltmıştır (31, 32, 33). Ne yazık ki kalsiyum kanal blokeri kullanabilen küçük grup hastaların yine küçük grubu (%10’u) efektif olarak tedaviye devam edebilmektedir, çünkü hastaların büyük çoğunluğunda bir süre sonra etkinliği azalır. Vazoreaktivite testi negatif olan hastalara ve vazoreaktivite testi yapılmadan ampirik olarak kalsiyum kanal blokeri başlamak kontrindikedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin PAH hastalarında kullanımı sistemik hipertansiyon hastalarıyla karşılaştırıldığında daha zor uygulanabilir bir dozaj gerektirdiği gözükmemektedir (günlük 700 mg.dan fazla diltiazem veya 180 mg. nifedipin).

Nitrik oksit, selektif bir pulmoner vazodilatördür (34). İnhalasyonla uygulanır ve yarı ömrü dakikalarla ölçülecek kadar kısadır. Pulmoner hipertansif durumların tedavisinde “tarama vazodilatörü” olarak yararlı görünmektedir (35). Uygulama yolu ve kısa etki süresi nedeniyle sürekli tedavinin zorluğu dolayısıyla tedavide tercih edilmemektedir.

Halen PAH tedavisinde FDA tarafından onaylanmış üç ilaç vardır: Epoprostenol, treprostinil ve bosentan.

Prostasiklin analogları: PI’in vasküler endotel bozukluklarını ve PAH’taki hiperkoagülelabileteyi geriletmediği gösterilmiştir (36,37). Yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve kısa dönem sağkalımı sınıf III ve IV hastalarda iyileştirmiş (A düzeyi kanıt), akciğer transplantasyonunu geciktirmiştir (38,39,40).

Bir PI analogu olan Epoprostenol, yakın zamana kadar PAH’un tek kesin medikal tedavisi olarak kalmıştır (41,42). Yarı ömrünün dakikalarla ölçülebilecek kadar kısa olması nedeniyle sürekli intravenöz infüzyonla verilebilmesi ve yüksek maliyeti, kullanımını sınırlamıştır.

İloprost, beraprost ve treprostinil diğer PI analoglarıdır. Sırasıyla inhalasyon, oral ve subkutan infüzyon yollarıyla kullanılırlar. Treprostinilin sınıf II ve IV hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır (B düzeyi kanıt). Sınıf III semptomlu hastalarda oral ajanların bulunması dolayısıyla treprostinil sınıf IV semptomlu ve epoprostenol kullanımı kontrindike olan hastalar için saklanmalıdır. İloprost B düzeyi kanıtlı sınıf III ve IV hastalarda tedavide kullanılabilir. İloprostla inhalasyon sıklığı, beraprostla absorpsiyon değişiklikleri, treprostinil ile infüzyon bölgesindeki lokal toksisite sınırlayıcı unsurlar olmuştur. Ancak tüm bu ajanlar klinikte etkin bulunmuşlardır ve seçilmiş hastalarda etkin tedavi alternatifleri oluşturmuşlardır (43).

Endotelin reseptör antagonistleri: ET’in ET-A ve ET-B olmak üzere iki tip reseptörü vardır. ET-A vazokon-

Tablo-3:PAH’da Tedavi Seçenekleri

Tedavi	Endikasyon	Kontrindikasyon	Yorum
Antikoagülasyon (Warfarin)	Pulmoner arter trombozunun önlenmesi	Kollagen doku hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır	İdiyopatik / alevli PAH’da sağkalımda artış
Oksijen	Akciğer hastalığı ile ilişkili hastalarda Erişkin nokturnal desaturasyonu, düşük konsantrasyon oksijen tedavisiyle (2 L/dk) ile tedavi edilebilir	Vazokonstriksiyona yol açtığından dikkatli kullanılmalı ve yakın takip edilmelidir	İleri PAH’da tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır.
Destekleyici Medikal Tedavi: Diüretikler ve Digoksin	Sağ kalp yetersizliğinde. Digoksin medikal tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalarda kardiyak debiyi arttırmaktadır.	Yaşlılarda olası toksisiteye karşı dikkatle kullanılmalıdır	Sağ kalp yetersizliğinde sıvı yuku semptomlarının giderilmesinde altın standarttır.
Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)	PA basıncını azaltır, sistemler üzerine olumlu etkisiyle mortaliteyi düşürür. Sağ ventrikül disfonksiyonunda amlodipin düşünülmelidir. Tedaviye hastanede başlanmalı ve kan basıncı, oksijen saturasyonu ve egzersiz toleransına göre doz ayarlaması dikkatlice yapılmalıdır.	Vazoreaktivite testi yapılmadan başlanmamalıdır. Testin negatif olduğu hastalarda oral KKB fayda sağlamadığı gibi yan etki de yapabilir. Kardiyak indeksi <2,1 L/dk/m ² ve/veya sağ atrium basıncı 10 mmHg’ya eşitse KKB kullanılmaz	Pozitif vazoreaktivite ve kalıcı KKB yanıtı veren hasta oranı ancak %10’dur.
Prostaglandin Analogları	Tüm PAH formlarında pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesi, endotel hücre hasarı ve hiperkoagülelabilitenin azaltılması.	Maliyet yüksek. Anı kesildiğinde rebound PHT gelişebilir KKB tedavisi kesilmelidir. Semptomlar tekrarlarsa PI dozu artırılmalıdır.	İlk prognostik fayda sağlayan tedavi seçeneğidir. Karmaşık ve güç bir tedavidir. Uzmanlaşmış merkez gerektirir
Endotelin Reseptör Antagonisti	WHO sınıf III-IV semptomları gösteren idiyopatik ya da bağ dokusu hastalığıyla ilişkili PAH’ın tedavisinde.	Gebelik, orta-ciddi karaciğer bozukluğu, siklosporin ve glibenklamid, bosentana duyarlılık.	Klinik ve hemodinamik düzelme sağlayarak sağkalımı uzattığı gösterilmiştir

triktör etkilerinden sorumluyken ET-B NO aracılı vazodilatasyondan sorumludur (44). Her iki reseptör de PA düz kas proliferasyonuna yardımcı olur (45).

Bosentan ET-A ve ET-B reseptörlerinin ikisine de etkili olup, sınıf III PAH hastalarının tedavisinde onaylanmış tek oral nonselektif ET reseptör blokeridir (A düzeyi kanıt). Prognozu iyileştirdiği, sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır. Sınıf IV hastalarda da kullanılabilir (B düzeyi kanıt). Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak adına sınıf I ve II hastalarda da kullanımı sözkonusu olabilir. Bosentan tedavisi alan tüm hastalarda karaciğer fonksiyonunun yakın takibi gerekmektedir (46). Hepatotoksisite durumunda ilaç kesilmelidir. Hasar reversibldir.

Sitaksentan gibi ET-A selektif reseptör antagonistleri henüz deneme aşamasındadır (47).

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Bir fosfodiesteraz-V inhibitörü olan sildenafilin terapötik önemine ilgi artmıştır. Vazodilatör etkisini c-GMP üzerinden gösterir. Akut vazodilatör olarak NO'e benzer özellikleri vardır ve pulmoner vasküler direnci benzer şekilde düşürür. Sistemik kan basıncı etkilenmez. PAH'ta klinik ve hemodinamik düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (48,49,50). PAH'ta ilk basamak tedavi olmaktan ziyade ek tedavi olarak uygulanmasının gerekliliği yönünde çalışmalar mevcuttur.

Cerrahi tedaviler: Maksimum tıbbi tedaviye rağmen tekrar eden senkop veya sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda veya akciğer transplantasyonuna geçiş olarak palyatif tedavi sağlamak amacıyla atrial septostomi kullanılabilir (24). İntraatrial septum üzerinde bir balon veya bıçak yardımıyla intrakardiyak sağdan sola şant oluşturulur. Kardiyak debinin düzeltilmesi ile (sağdan sola şantın artması ile) sistemik oksijen saturasyonu azalsa da sistemik oksijen iletimi artırılır (51).

Kronik tromboembolik hastalıkla birlikte olan PHT'da pulmoner tromboendarrektomi ilk seçenek tedavidir. Trombüs çıkarılmayacak kadar distaldeyse akciğer transplantasyonu düşünülebilir.

Tüm tıbbi ve cerrahi tedavilere rağmen sonuç alınmayan PAH hastalarında son seçenek olarak akciğer-kalp transplantasyonu düşünülür.

PROGNOZ

PPH için ortalama sürvi, tanı konulduktan sonra 2,9 yıl olarak bulunmuştur. Ani ölüm, PPH'a bağlı ölümlerin %10-15'ini oluşturmakla birlikte prognozu büyük ölçüde PHT'un derecesi ve sağ kalp disfonksiyonu belirler. WHO sınıf I-II hastalarda ortalama yaşam süresi 4,9 yıl, Sınıf III'te 2,6 yıl, Sınıf IV'te 6 aydır (41). Akciğer transplantasyonu sonrasında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir (52).

KAYNAKLAR

- 1- **Yanagisawa M, Kurihara H, Kumira et al.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-15
- 2- **Levin ER, Epstein FH (ed.).** mechanism of disease: endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63
- 3- **Sullivan CC, Du L, Chu D, et al.** Introduction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TI-E2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12331-66
- 4- **Yun S, Junbao D, Limin G, et al.** The regulating effect of heme oxygenase/carbon monoxide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;306:523-9
- 5- **Kpalevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al.** Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry and responsiveness to vascular agents. *Circulation* 1989;80:1207-21
- 6- **Rubin LJ.** Therapy of pulmonary hypertension:the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1308-9
- 7- **Kamata S, Kamiyama M, Usiu N, et al.** Is adreno-medullin involved in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Pediatr Surg Int* 2004;20:24-6
- 8- **Galie N, Manes A, Branzi A.** Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardio Dis* 2003;45:213-24
- 9- **Rich S, Dantzker DR, Ayers SM, et al.** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23
- 10- **Lloyd JE, Butler MG, Foround TM, et al.** Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:93-7
- 11- **West J, Fagan K, Steudel W, et al.** Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. *Circ Res* 2004;94:1109-14
- 12- **Thomson Jr, Machado RD, Pauciulo MW, et al.** Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension is associated with germline mutations in BMPRII, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000;37:741-5
- 13- **Du L, Sullivan CC, Chu D, et al.** Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:500-9
- 14- **Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al.** Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *International Primary Hypertension*

- Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609-16
- 15- **Gurtner HP.** Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1995;27:160-71.
 - 16- **Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al.** Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1335-62
 - 17- **Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al.** Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1178-85
 - 18- **Barbarinia G, Barbaro G.** Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS* 2003;17 (Suppl 1):S46-50
 - 19- **Granton JT, Rabinowitch M.** Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2002;20:441-57
 - 20- **Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al.** Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testin. *Am J Respir Med* 2000;161 (2 pt 1): 487-492.
 - 21- **McGoon MD.** The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:493-508,ix
 - 22- **Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al.** Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:735-740
 - 23- **Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, et al.** Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8:1051-1054
 - 24- **Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998.** Rich S. ed. Evian, France:September 6-10, 1998. previously available at: www.who.int/ncd/cvd/pph.html. Archived at:http://www.tracleer.com/tracleer_website/27260API.pdf. Accessed July 1,2003
 - 25- **Keogh AM, McNeil KD, Williams T, et al.** Pulmonary arterial hypertension:a new era in management. *MJA* 2003;178:564-7
 - 26- **The New York Heart Association.** Diseases of the heart and blood vessels; nomenclature and criteria for diagnosis, 6th edn. Boston: Little Brown and Co.,1964
 - 27- **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.** Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
 - 28- **Kanemoto N.** Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987;114:407-13
 - 29- **Tiep BL.** Long-term home-oxygen therapy. *Clin Chest Med* 1990; 11: 505-521
 - 30- **Rich S, Brundage BH.** High dose calcium-channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-141
 - 31- **Rich S, Brundage BH.** High dose calcium-channel blockers on the survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med.* 1992;327:76-81
 - 32- **Sitbon O, Humbert M, Ios V, et al.** Who benefit from long-term calcim-channel blocker (CCB) therapy in primary pulmonary hypertension (PPH). *Am J Crit Care* 2003;167:A440
 - 33- **Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, et al.** Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004;98.225-34
 - 34- **Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al.** Inhaled nitric oxide, a selektive pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-2047
 - 35- **Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al.** Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Ctit Care Med* 1995; 151: 384-389
 - 36- **Ono F, Nagaya N, Okamura H, et al.** Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic tromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003;123:1583-8
 - 37- **Clapp LH, Finney P, Turcato S, et al.** Differential effects of prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2002;2:194-201
 - 38- **Hache M, Denault A, Belisle S, et al.** Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 3: 642-9
 - 39- **Kerr KM, Rubin LJ.** Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary tromboendarterectomy for chronic tromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 319-20
 - 40- **McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.** Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82
 - 41- **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayers SM, et al.** Survival

- in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9
- 42- Nazzareno G, Seeger W, Naeije R, et al.** Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl S): S76-88.
- 43- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH.** Prostacyclin for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002994
- 44- Weber C, Schmitt R, Birnboeck H, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:124-137
- 45- Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al.** ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:398-405
- 46- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al.** Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358: 1119-1123
- 47- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J.** Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest.* 2002; 121: 1860-1868
- 48- Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al.** Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1207-13
- 49- Michelakic ED, Tymchak W, Noga M, et al.** Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9
- 50- Leuchte HH, Schwaiblmair M, Braumgartner RA, et al.** Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-6
- 51- Barst RJ.** Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. *Thorax.* 2002; 55: 95-96
- 52- Trulock EP.** Lung and heart-lung transplantation: overview of results. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001; 22: 479-488