

Bölüm 92

PULMONER HİPERTANSİYON

Necmettin KORUCUK¹

1.GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon; pulmoner arterial hipertansiyon ve benzer birkaç vasküler hastalıkları da kapsayan bir tanımlamadır. Sağ ventrikülden çıkıp akciğerlere giden pulmoner arterde kan basıncının yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). İlerleyen zamanla birlikte sağ kalp yetmezliğine ve erken ölüme neden olabilen bu hastalık ciddi bir klinik sorun olmaktadır. Başlangıçta tipik olarak eforla ortaya çıkan şikayetler olmakla birlikte ilerleyen dönemlerde sağ ventrikül yetmezliği geliştikten sonra nonspesifik berlitleri ortaya çıkabilmektedir (2). Nadir bir hastalık olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun milyonda 15-50'sini etkilediği gösterilmiştir (3).

2.TANIM

Pulmoner hipertansiyon (PH); ilk kez Dr.Ernst von Romberg tarafından 1891 yılında tanımlanmış olup progresif pulmoner vasküler direnç artışına bağlı olarak sağ kalp yetmezliği ve erken ölüme yol açmasıyla karakterize, günlük aktivitelerde kendini nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi semptomlarla belli eden karmaşık bir hastalıktır (3,4).

Pulmoner hipertansiyon yıllardır istirahat, supin pozisyonunda sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (3). En son yapılan 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda normal oPAB değerinin

$14 \pm 3,3$ mmHg, normalin üst limitinin ise yaklaşık 20 mmHg olduğu dile getirilmiştir (5). Bu değer >20 mmHg olması anormal basınç artışını göstermektedir ve bu durum pek çok klinik tablonun sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Pre-kapiller PH ise oPAB >20 mmHg, pulmoner arteriyel uç basıncı (PAUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVD) ≥ 3 WU olarak tanımlanmıştır (5).

3.SINIFLANDIRMA

İlk defa 1973 yılında Cenevre'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından düzenlenen uluslararası 1. pulmoner hipertansiyon konferansında klinik sınıflama yapılmıştır (4). Daha sonra 1998 yılında Fransa'da yapılan 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ve 2003'te İtalya'da yapılan 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda benimsenen Evian-Venice sınıflandırması; PH saptanan farklı klinik durumları çeşitli özelliklerine göre beş gruba ayırmıştır (6). 2008 yılında Kaliforniya'da yapılan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ise bu sınıflandırmanın genel yapısı korunarak bazı alt gruplarda düzeltmeler yapılmıştır (7). 2015 yılında çıkarılan Avrupa PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunda ise güncelleme yapılmıştır (3). En son 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ise bu klinik sınıflandırmada kalsiyum kanal blokörlerine yanıt verebilen vazoreaktif hastalara alt grup tanımlanmıştır. Ayrıca ilaçlara ve toksinlere bağlı PH grubu güncellenmiş olup pulmoner veno-oklüzif hasta-

¹ Uzman Doktor, Memorial Antalya Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Antalya, TÜRKİYE, necmettinmd@gmail.com

enzimi bulunduğundan bu grup sık kullanılmaktadır. Ayrıca sıklıkla kombinasyon tedavilerinde kullanılabilirler. Sildenafil ve tadalafil bu grup ilaçlardır.

Endotelin reseptör antagonistleri; endotelin1 güçlü bir vazokonstriktif ve mitojen ajandır. Oral yolla kullanılabilen bosentan hem endotelin-a hemde endotelin-b reseptörlerini bloke edilmektedir. Başlangıçta düşük doz başlanıp giderek doz artırımı yapılır ve akciğer enzimlerinin takibi aylık olarak gereklidir. Macitentan oral kullanılan bir diğer ajandır. SERAPHIN çalışmasında morbidite ve mortaliteyi azalttığı fonksiyonel kapasitede iyileşme sağladığı gösterilmiştir (37). Sık yan etkileri arasında nazofarenjit, anemi ve ödem sayılabilir. Ambrisentan selektif olarak endotelin-1 tip a reseptör antagonistidir. ARIES 1 ve 2 çalışmalarında hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve hemodinamik durumu ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (38). Sitaksentan bu grupta yüksek hepatotoksik yan etkileri nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir.

Guanilat siklaz uyarıcıları; Riociguat bu grup içinde yer alan tek oral ajandır. Nitrik oksit etkilerini taklit ederek etki gösterir. CHEST-1 çalışması ile kronik tromboembolik PH hastalarında onay almıştır (39). PATENT-1 çalışmasında ise grup 1 PAH hastalarında olumlu etkileri gösterilmiştir (40).

9.3. Girişimsel ve Cerrahi Pulmoner Hipertansiyon Tedavileri

Atriyal septostomi; sağ ventrikül diyastolik basıncının düşürülmesi ile fayda sağlar. ileri evre hastalarda uygulanabilen bu yöntem ağır kalp yetmezlikli ve tekrarlayan senkopları olan hastalarda kontraendikedir.

Akciğer transplantasyonu; akciğer transplantasyonu tek başına veya kalp nakli ile beraber yapılmaktadır.

Pulmoner tromboendarterektomi; büyük segmentli arterlerde organik olmuş trombotik materyalin çıkartılmasıdır. Kronik tromboembolik vakalarda bu işlemden sonra egzersiz kapasitesi artar, hemodinamik parametreler iyileşir ve sağ ventrikül üzerindeki yük azalır.

Anahtar kelimeler; Pulmoner hipertansiyon, Pulmoner arteriyel hipertansiyon

KAYNAKÇA

- Goldberg AB, Mazur W and Kalra DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:405-417.
- Prins KW and Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2016;34:363-74.
- Galie N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ESR guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015.
- Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med.* 2008;3:1-4.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
- 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;30:2493-537.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328:1732-9.
- Yoshiyoshi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation.* 1991;84:2280-5.
- Galia N, Hoeper M, Humbert M, et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu (editör: Türk Kardiyoloji Derneği). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009(8);1-46.
- International PPHC, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000;26:81-4.
- Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S32-42.
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:336-43.
- Montani D, Seferian A, Savale L, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev.* 2013;22:244-50.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
- Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal

- defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-7.
18. Puthiyachirakkal M and Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr*. 2013;1:23.
19. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
20. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-62; discussion 1462-4.
21. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31.
22. Orem C. Epidemiology of pulmonary hypertension in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:11-16.
23. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945-55.
24. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519-31.
25. Adusumalli S and Mazurek JA. Pulmonary Hypertension Due to Left Ventricular Cardiomyopathy: Is it the Result or Cause of Disease Progression? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:507-513.
26. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD*. 2017;14:484-489.
27. Kaymaz C, Kucukoglu S, Sagin SG, et al. The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. *Circulation*. 2012;126:1261-1268.
28. SIMURG. <http://www.tkd.org.tr/duyurular/simurg-kayit-calismasi-oncesi-20-kardiyoloji>. Erişim tarihi: 5.10.2018.
29. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2018.
30. Corciova FC and Arsenescu-Georgescu C. Prognostic factors in pulmonary hypertension. *Maedica (Buchar)*. 2012;7:30-7.
31. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
32. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018.
33. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. 1995;48(5):890-896.
34. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
35. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329.
36. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. Effects of bepraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1496-1502.
37. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818.
38. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019.
39. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329.
40. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340.