

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 2

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

**Bağ Dokusu Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon
Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon
Tanı ve Tedavi**

Editör :

Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş

Yazarlar :

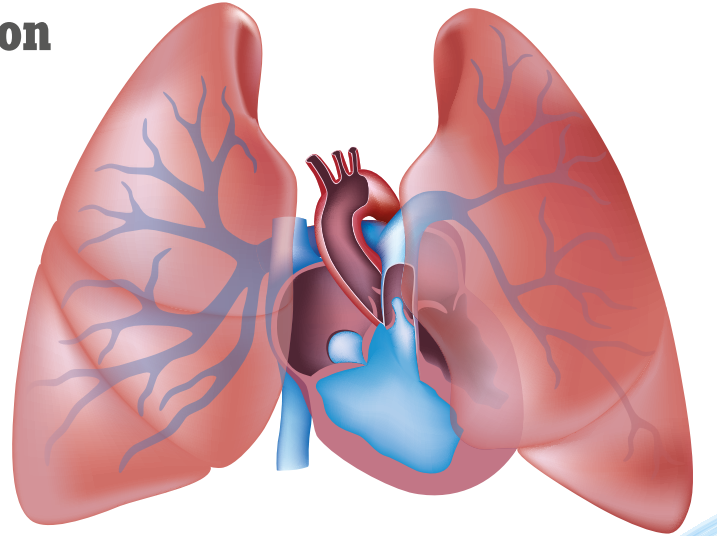
Uzm. Dr. Mustafa Erdoğan, Prof. Dr. Gülen Hatemi

Doç. Dr . Ali Akdoğan

Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen

Doç. Dr. Aylin Pıhtılı, Arş. Gör. Dr. Gökhan Altan,

Prof.Dr. Nigar Gülfer Okumuş





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 2

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş

Yazarlar : Uzm. Dr. Mustafa Erdoğan¹, Prof. Dr. Gülen Hatemi²
¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği
²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Ali Akdoğan,
Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Aylin Pıhtılı¹, Arş. Gör. Dr. Gökhan Altan¹, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş¹
¹İstanbul Tıp Fakültesi , Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Baskı : Seçil Ofset
100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi
4. Cad. No: 77 Bağcılar / İSTANBUL
Tel: 0212 629 06 15
www.secilofset.com
Sertifika No: 44903

Baskı Tarihi : Aralık 2021

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-010

İletişim Adresi : Kuzguncuk Mahallesi, İcadiye Cd. No:3, 34674 Üsküdar/İstanbul

ÖNSÖZ

Pulmoner hipertansiyon sebebi bilinmeyen ya da çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan; pulmoner vasküler yatağın özellikle küçük damarlarını tutan , ilerleyici ve ölümcül bir hastalık grubudur. Son yıllardaki gelişmeler eşliğinde hastalık hakkındaki bilgi birikimimizin artmasına rağmen; grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) alt grupları arasında yer alan bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH ve sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyondan sonra en sık görülen akciğer hastalıklarına bağlı ortaya çıkan grup 3 pulmoner hipertansiyon; hem tanı hem de tedavi yaklaşımı açısından bizleri zorlamaktadır.

Bu sayımızda güncel bilgiler eşliğinde bu iki gruptaki tanı ve tedavi seçeneklerini toparlamaya çalıştık. Günlük pratiğinize ışık tutması dileğiyle katkıda bulunan tüm hocalarımıza teşekkür eder, keyifli okumalar dilerim.

Prof. Dr. N. Gülfer Okumuş



NE ile YOLA ÇIKTIĞINIZ

FARK YARATIR

OPSUMIT başlangıç kombinasyonu pulmoner vasküler rezistansta iyileşme sağlamıştır¹

26 haftada PVR'de

%50 azalma

Referans: 1. Chin KM et al. Presented at ATS 2020; abstract A2928.

OPSUMIT KÜB Özeti

OPSUMIT® mg film kaplı tablet.

Bileşim: Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir. Terapötik endikasyonlar: OPSUMIT, monoterapi veya kombinasyon halinde, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** OPSUMIT, yemede birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır. Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize giren hastalarda OPSUMIT kullanımı önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NUS) 3 katından fazla ($> 3 \times \text{NUS}$) olan hastalarda başlatılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. **Geriatrik popülasyon:** 65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan), yüksek hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri ($> 3 \times \text{NUS}$ değerinde AST ve/veya ALT). **Özel kullanımı uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer fonksiyonu; Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya $> 3 \times \text{NUS}$ aminotransferaz düzeyleri olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. OPSUMIT başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu; Diğer ERA'lar da olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobinin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSUMIT'in başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobinin konsantrasyonunun ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Pulmoner veno-ödem; Masitentan PAH hastalarına uygulanırken pulmoner ödem belirtileri meydana gelirse pulmoner veno-ödemli hastaların kullanımı değerlendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı; OPSUMIT tedavisi yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun öneri verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanılmadan sonra başlatılmalıdır. Kadınlarda, OPSUMIT tedavisi sonlandırıldıktan sonra 1 ay boyunca gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken tespiti edilmesi için OPSUMIT tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör. rifampisin, sırt kantaron, karbamazepin ve fenitoin) kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, ritonavir ve sakınavir) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalar; Böbrek yetmezliği olan hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşamaya riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobinin izlenmesi düşünülmelidir. **Yardımcı maddeler:** Laktöz monohidrat (şeker kaynağı). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilaç kullanmamları gerekir. Soyadan aşırı duyarlılığı olan hastalar OPSUMIT kullanmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Masitentan ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksozot pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentanın sildosporin A, sildenafil ve varfarin ile klinikte etkileşimi yoktur. Günde bir kez 10 mg masitentan oral kontraseptif farmakokinetiklerini (1 mg noretisteron ve 35 mikrogram etinil östradiol) etkilememiştir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X'dir. **Gebelik dönemi:** Masitentanın gebelerde kullanımı ilişkin veri yoktur. Laktasyon: OPSUMIT emzirme sırasında kontrendikedir. **Üreme yeteneği/fertilite:** Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. Spermatogenezde kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit, baş ağrısı ve anemidir. Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ila orta şiddettedir. Çok yaygın görülen bronşit, nazofarenjit, anemi, baş ağrısı, ödem, sıvı tutulumu ve yaygın görülen olaylar farengit, grip, idrar yolu enfeksiyonu, hipotansiyon, nazal konjesyon, yaygın olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ayrıca lökosit ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. **Doz aşımı ve tedavisi:** OPSUMIT, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyaliz etkililiği düşüktür. **Geçimsizlikleri:** Geçirdiği değildir. **Raf ömrü:** 60 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda beyaz, opak PVC/PE/PVdC/Alüminyum folyo blister. (KDV dahil perakende satış fiyatı ve onay tarihi: 10.799,18 TL, 20.02.2021) **Ruhsat tarihi ve numarası:** 07.10.2015 ve 2015/804 KÜB onay tarihi: 17.02.2021 **Üretim Yeri:** Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Italya. **Ruhsat sahibi ve adresi:** Johnson and Johnson Şişli Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul Türkiye. Telefon: 0216 538 20 00 **Reçete ile satılır. SGK Geri ödeme koşulları:** Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Madde 4.2.30.A'da belirtilen kullanımları ilkelere doğrultusunda geri ödenmektedir. Hasta katılım payından muafittir. Daha geniş bilgi ve Kısa Ürün Bilgisi için firmamıza başvurunuz.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA PULMONER HİPERTANSİYON TARAMA YÖNTEMLERİ

Uzm. Dr. Mustafa Erdoğan¹, Prof. Dr. Gülen Hatemi²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Pulmoner hipertansiyon (PH) bağ dokusu hastalıklarında, özellikle de sistemik sklerozda mortalite ve ciddi morbiditeye yol açabilen önemli bir komplikasyondur. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), farklı serilerde sistemik sklerozlu hastaların %8-19'unda bildirilmektedir. Sistemik sklerozlu hastalarda tüm ölümlerin %26'sının PAH'a bağlı olduğu düşünülmektedir. PAH'ı olan sistemik skleroz hastalarında 3 yıllık mortalite %56 iken, PAH'ı olmayan hastalarda 3 yıllık mortalite %94 olarak bildirilmektedir.

PH yakın zamana kadar dinlenme sırasında sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg artması olarak tanımlanırdı. Son yıllarda bu eşik değerin 21 mmHg'ya çekilmesinin bu hastaların daha erken yakalanması ve daha etkin tedavisi için önemli bir adım olacağı tartışılmaktadır. PAH'ın hemodinamik tanımı, diğer nedenlerin yokluğunda pulmoner arter kama basıncının (PAWP) <15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVR) >3 woods birimi (WU) iken oPAB'nın ≥ 25 mmHg olmasıdır. oPAB için normalin üst sınırı 20 mmHg olarak kabul edildiğinden, PH tanımı uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Sınırdan PH olarak adlandırılan 21-24 mmHg oPAB değerine sahip hastaların oPAB <20 mmHg olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, 2018 yılında 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu sırasında, oPAB ≥ 21 mmHg ve PVR ≥ 3 eşik değeri ile yeni bir PAH tanımı önerilmiştir. Ek olarak, PVR için normalin üst sınırının da 2 veya 3 WU olması tartışılan bir konudur.

PH, klinik, hemodinamik, patofizyolojik özelliklere ve tedavi stratejilerine göre beş gruba ayrılır. PAH olarak da adlandırılan Grup 1 PH, parenkimal akciğer hastalığı ve kronik tromboembolizm gibi diğer prekapiller PH ile ilgili durumların yokluğunda prekapiller PH'dir. Diğer PH grupları ise; grup 2 PH yani sol kalp hastalığına bağlı, grup 3 yani akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı, grup 4 yani kronik tromboembolik ve diğer nedenlere bağlı pulmoner arter obstrüksiyon kaynaklı PH ve grup 5 yani belirsiz ve/veya birden çok faktöre bağlı PH'dır.

Grup 1 PH veya PAH da etiyolojiye göre idiyopatik PAH ve diğer durumlarla ilişkili PAH olmak üzere iki ana alt gruba ayrılabilir. İdiyopatik PAH, milyonda 5-52 arasında hesaplanan prevalansı ile Avrupa ve Kuzey Amerika gibi şistozomiyazisin endemik olmadığı bölgelerde en sık görülen Grup 1 PH tipidir. Diğer durumlarla ilişkili PAH'ı olan hastalar arasında, bağ dokusu hastalığı en yaygın ilişkili hastalıktır. Sistemik skleroz da bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH içinde en büyük grubu oluşturur. PAH'da 5 yıllık sağkalım oranı %48-58 olarak bildirilmektedir. Endotelin reseptör antagonistleri (ERA) (ambrisentan, bosentan, masitentan), prostasiklinler (epoprostenol, iloprost, treprostinil), PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil), çözünür guanilat siklaz uyarıcıları (riociguat) ve IP reseptör agonistleri (selexipag) son yirmi yılda geliştirilmiş ve hala üzerinde çalışılmakta olan PAH'a özgü tedavi modaliteleridir.

SSc multisistem bir hastalıktır ve PAH'ın yanı sıra sol kalp hastalıkları, interstisyel akciğer hastalığı, kronik tromboembolik hastalık ve pulmoner veno-oklüzif hastalık da tek başına veya katkıda bulunan faktörler olarak pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Tedavi stratejisi her biri için farklı olacağından, altta yatan durumun ayırıcı tanısı çok önemlidir. PAH'a özgü tedavi, PAH'lı hastaların sağkalımında iyileşme sağlarken, bu ajanların eşlik eden sol kalp hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda öngörülemez etkileri olabilir ve hatta pulmoner veno-oklüzif hastalığı olan hastalarda tehlikeli olabilir.

Erken tanı ve tedavinin bu hatalarda daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf (WHO-FC) I-II'deki hastalarda prognoz, WHO-FS III-IV'teki hastalara göre daha iyi olup 3 yıllık sağkalım sırasıyla %50 ve %20'dir. Hastalar, hastalığın erken evrelerinde çoğunlukla asemptomatiktir. Uygun tarama yapılmazsa çoğu hastaya ancak semptomatik hale geldikten sonra, genellikle DSÖ-FS III-IV olduktan sonra teşhis konur. Sistemik sklerozlu hastalarda, sistematik bir PAH tarama programı ile rutin klinik uygulamayı karşılaştıran bir çalışmada sistematik PAH saptama programının, PAH hastalarının daha erken teşhis edilmesini ve daha iyi bir prognoza sahip olmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, semptomatik olmasalar bile, sistemik skleroz hastalarının PAH açısından düzenli olarak taranması, bu durumun optimal yönetimi için birçok merkezde rutin uygulama haline gelmiştir. Ancak bu hastalar için optimal tarama stratejisinin nasıl olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur.

Sağ kalp kateterizasyonu, PH tanısı için altın standart tanı aracıdır. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle, PH olasılığı yüksek olan hastalarda uygulanması daha doğrudur. Sağ kalp kateterizasyonu için aday olan hastaları belirlemek için invaziv olmayan tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en fazla kullanılan 3 tanesi Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Solunum Derneği'nin (ESC/ERS) tarama algoritması, DETECT algoritması ve Avustralya Skleroderma Grubu (ASIG) tarafından önerilen algoritmadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Solunum Derneği'nin (ESC/ERS) tarama algoritması, semptomların yanı sıra transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulgularına dayanmaktadır. DETECT, çok uluslu bir çalışma grubu tarafından geliştirilen ve solunum fonksiyon testleri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), telenjektazi varlığı, anti-sentromer antikoru, serum N-terminal proBNP'ye dayanan iki aşamalı bir algoritmadır. İlk aşamada NT-proBNP, yüksek ürik asit seviyeleri ve elektrokardiyografide (EKG) sağ aks sapması, ardından ikinci aşamada TTE ile ölçülen triküspit regürjitasyon hızı (TRV) ve sağ atriyum alanı yer almaktadır. DETECT algoritmasının pratik kullanımı için web tabanlı bir program geliştirilmiştir (<http://govuk.co.uk/home.html>). Avustralya Skleroderma Grubu (ASIG) tarafından önerilen üçüncü bir tarama yöntemi ise NT-proBNP, solunum fonksiyon testleri ve DLCO sonuçlarına dayanmaktadır.

Bu algoritmaların her birinin diğerlerine üstün olan yönleri vardır. Örneğin PAH'ın erken evrelerinde hastalar asemptomatik olabilir. Dispne, ESC/ERS algoritmasının bir ögesidir, ancak DETECT ve ASIG algoritmalarının bir ögesi değildir. Diğer taraftan DETECT çalışmada hastalık süresi üç yıldan az olan ve $DLCO \geq \%60$ olan hastalar dışlanmış ve $DLCO \geq \%60$ olan hastalarda PAH prevalansının %1.2 olduğu varsayılmıştır. Diğer taraftan ESC/ERS'nin bir parçası olmayan, ASIG ve DETECT'te yer alan NT-ProBNP seviyesi, bu iki algorithmada kalp hastalığının daha fazla yanlış pozitif sonuçlara neden olmasına yol açabilir. Bu nedenle ASIG ve DETECT ile pozitif, ancak ESC/ERS algoritması ile negatif olan hastalar kardiyak tutulum açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bu 3 tarama algoritması için belli bir kohortta birbirleri ile karşılaştırmalı olarak sensitivite, spesifisite ve fizibilitelerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır.

Bu algoritmaların geliştirilmesinde kullanılan çalışmalarda DETECT ve ASIG algoritmaları için ESC/ERS algoritmasına göre daha yüksek duyarlılık ve daha düşük özgüllük bildirilmiştir. ASIG tarafından yürütülen ve ASIG algoritmasını ESC/ERS ve DETECT algoritmalarıyla karşılaştıran bir çalışma ise, ASIG algoritması için daha yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirmiştir. Bu retrospektif çalışma, PH açısından yüksek risk taşıyan hastalar arasında yapılmıştır. DETECT algoritmasını ESC/ERS ile karşılaştıran başka bir retrospektif çalışmada, sağ atriyum alanı verilerinin olmaması nedeniyle DETECT algoritmasının modifiye edilmiş bir versiyonu kullanılmıştır. Bu şekilde modifiye edilmiş DETECT algoritması ile, sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısı konulan hastaların tümünü yakalanmıştır. Her iki çalışmada da karşılaştırma için önceki ESC/ERS algoritması ve geleneksel PH eşik değeri kullanılmıştır.

Bu PAH algoritmalarının bir diğer önemli sorunu, interstisyel akciğer hastalığı ve sol kalp hastalığı olan hastalarda uygulanmaları sırasında ortaya çıkmaktadır. Çünkü bu algoritmalar oluşturulurken interstisyel akciğer

hastalığı ve sol kalp hastalığı olan hastalar dışlanmıştır. Bu yaklaşım, örtüşen pulmoner hipertansiyon tiplerine sahip hastalarda bu algoritmaların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Ancak, bu yöntemlerin hepsi eski tanıma, yani oPAB için 25 mmHg'lık sınıra göre geliştirilmiştir, 21 mmHg eşik değeri için validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, sistemik sklerozda PH tanısının erken konulabilmesi için, asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalara, hangi yöntemle olursa olsun yıllık düzenli taramanın yapılması tedavi başarısını arttıracaktır.

Kaynaklar:

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. 2013;62(25 Supplement):D34-D41.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, 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). 2015;46(4):903-75.
3. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. 2010;137(2):376-87.
4. Peacock A, Murphy N, McMurray J, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. 2007;30(1):104-09.
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. 2013;62(25 Supplement):D51-D59.
6. Anand V, Roy SS, Archer SL, et al. Trends and outcomes of pulmonary arterial hypertension-related hospitalizations in the United States: Analysis of the nationwide inpatient sample database from 2001 through 2012. 2016;1(9):1021-29.
7. Thenappan T, Shah S, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. 2010;35(5):1079-87.
8. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. 2011;139(6):1285-93.
9. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. 2015;192(9):1111-17.
10. Denton CP, Yee P, Ong VH. News and failures from recent treatment trials in systemic sclerosis. *European journal of rheumatology* 2020 doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19187 [published Online First: 2020/07/23]
11. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. 2003;62(11):1088-93.
12. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. 2005;52(12):3792-800.
13. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. 2014;73(7):1340-49.
14. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. 2010;69(10):1809-15.
15. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. 2009;48(3):304-08.

16. Members WC, McLaughlin VV, Archer SL, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. 2009;119(16):2250-94.
17. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. 2013;62(25 Supplement):D42-D50.
18. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension. 2018;6(3):168-70.
19. Hatano S, Strasser T, Organization WH. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973: World Health Organization 1975.
20. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. 2018;197(4):509-16.
21. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. 2013;65(4):1074-84.
22. Bae S, Saggar R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. 2012;71(8):1335-42.
23. Hoeper M. The new definition of pulmonary hypertension: Eur Respiratory Soc, 2009.
24. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. 2013;65(9):2412-23.
25. Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. 2012;64(9):2995-3005.
26. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. 2013;31(2 Suppl 76):31-6.
27. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. 2013;42(4):1083-91.
28. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. 2011;63(11):3522-30.
29. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. 2007;30(6):1103-10.
30. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. 2006;173(9):1023-30.
31. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2019;28(153) doi: 10.1183/16000617.0023-2019 [published Online First: 2019/08/02]
32. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32(3):228-37. doi: 10.1097/bor.0000000000000711 [published Online First: 2020/03/25]
33. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. 2006;48(12):2546-52.
34. GALIE N, HUMBERT M, VACHIERY J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: web addenda. 2015

35. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. 2012;14(3):R143.
36. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. 2015;17(1):7.
37. Soukup T, Pudil R, Kubinova K, et al. Application of the DETECT algorithm for detection of risk of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a Czech tertiary centre. 2016;55(1):109-14.
38. Jaafar S, Visovatti S, Young A, et al. Impact of the revised haemodynamic definition on the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2019;54(2) doi: 10.1183/13993003.00586-2019 [published Online First: 2019/06/15]
39. Pignone A, Mori F, Pieri F, et al. Exercise Doppler echocardiography identifies preclinic asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. 2007;1108(1):291-304.
40. Humbert M, Coghlan JG, Khanna DJERR. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. 2012;21(126):306-12.

KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARINDA PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Doç. Dr. Ali Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) uygun tedavi edilmediği durumda, hızla sağ kalp yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan klinik tabloya yol açan prekapiller pulmoner hipertansiyon (PH) nedenlerinden biridir. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH tüm PAH hasta grubunun % 20 -25'ini oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda, PAH tedavisinin idiopatik PAH'lu hastalara benzer şekilde yapılması önerilmekle birlikte tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi daha zor ve uzun dönem tedavi başarısı daha düşüktür (1).

Kollajen doku hastalıkları hemen her organ fonksiyonunu etkileyebilen sistemik hastalıklardır. Birbirlerine semptom, bulgu ve organ tutulumları açısından benzerlikler gösterebilir de klinik seyirlerinde önemli farklılıklar vardır. Batı yarımkürede kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarının % 90'ından fazlasını sistemik skleroz (SSc), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mikst bağ dokusu hastalıklarına (MBDH) sahip bireyler oluşturmaktadır (2). Tolumda en sık görülen sistemik inflamatuvar hastalık olan romatoid artrit PAH görülme sıklığında belirgin artış olmadığı öne sürülmüştür (3). SSc'de PAH prevalansı yeni yapılan bir meta-analizde % 6.4 olarak bildirilmiştir (4). SLE'de farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda PH prevalansı % 0.5-17.5 arasında saptanmıştır (5). Bu hastalıklarda sol kalp ve akciğer hastalıklarına ikincil PH veya kronik tromboembolik PH açısından risk artışı bulunsa da PAH'un ciddi PH'un en sık nedeni olduğu düşünülmektedir. SSc ilişkili PAH'un prognozunu diğer kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH'a göre daha kötü olması klinik seyrin her hastalıkta farklı olduğuna dikkat çekmektedir (2).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi

Günümüzde PAH tedavisi, uygun ayırıcı tanı yapılan hastaların, hedefe yönelik, erken ve agresif tedavi edilmesi prensiplerine dayanmaktadır (6). PAH tedavisinde destek tedavi uygulamaları dışında, endotelin, nitrik oksit veya prostaglandin yolları üzerine etkili PAH spesifik ajanlar olarak adlandırılan ilaç grubu ve kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır. PAH tedavisinin hedefi hastaları mümkün olabildiğince mortalite açısından düşük risk içerecek durumda tutabilmek olmalıdır. Bu amaçla PAH spesifik ajanların farklı yollara etkili olanlarının başlangıçta ya da hedefe ulaşamadığında kombinasyonlar şeklinde kullanılması, erken agresif tedavi prensibi olarak tanımlanmaktadır. Yeterli yanıt alınamayan hastaların hızla akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokörlerine yanıt veren hastalar iyi prognoza sahip özel bir alt grubu oluşturur. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH tedavisinde kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olmadıkları düşünülmektedir (1,6). PAH spesifik ajanların monoterapi olarak kullanıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlar kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında tedavi başarısının idiopatik PAH hastalarına kıyasla daha düşük olduğu yönündedir. Kombinasyon tedavileri ile kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında da idiopatik PAH'lu hastalara benzer etkinlik elde edilmesi umut vericidir (7,8). Başlangıçta veya ardışık kombine ilaç tedavileri ile elde edilen başarılar ardından başlangıçta ikili (endotelin reseptör antagonisti (ERA) + fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE inh)) ile üçlü kombinasyon (ERA + PDE inh + IP reseptör agonisti) tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada birincil sonlanım noktasına ulaşamaması tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesinin önemini vurgulamaktadır (9).

Dikkat edilmesi gereken noktalar

A-Tarama

Sistemik sklerozda tarama sonrası PAH tanısı alan hastaların prognozunun semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı alan hastalara göre daha iyi olması bu hasta grubunda asemptomatik hastalarda yapılacak değerlendirme- nin önemini ortaya koymuştur. Günümüzde SSc ve SSc spektrumu olan hastaların (SSc özellikleri gösteren MKDH ve diğer bağ dokusu hastalıkları) asemptomatik olsalar da PH açısından yıllık olarak taranmaları öne- rilmektedir. Diğer kollajen doku hastalıklarında açıklanamayan PH ilişkili semptomların varlığında değeri- lenme yapılmalıdır (10) .

B- Ayırıcı tanı

Pulmoner arteriyel hipertansiyon kollajen doku hastalıklarının mortalitesi yüksek bir tutulumu olmakla birlikte tek PH nedeni değildir. İnterstiyel akciğer hastalığı başta olmak üzere solunum sistemini hastalıkları, ejeksiyon fraksiyonu düşük ya da korunmuş kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, böbrek yetmezliği, hemolitik anemi veya kronik pulmoner tromboemboli gibi birçok farklı PH nedeni olabilecek klinik tablonun kollajen doku hastalıkları seyrinde görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Pulmoner hipertansiyon tanısı için kullanılan ana hemodinamik parametre olan ortalama pulmoner arter basın- cının düşürülmesi, ideal pulmoner vasküler direnç değeri üzerine süregelen tartışmalar ile PH'un erken tanısı amaçlanırken; çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalıklarda ayırıcı tanı yapılabilmesi güçleşmektedir (11, 12). Düşük hemodinamik sınır değerler kullanıldığı durumda ölçüm hataları yanlış kararlar alınmasına neden olabilir. İki kez sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen SSc hastalarında; pulmoner kapiller kama basıncı için elde edilen değerlerin % 30 hastada yer aldıkları PH grubunda değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (13).

C- Başlangıç tedavisi

Güncel PAH tedavisinde başlangıç kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstün olduğu düşünülmektedir (1.6). Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH'un kötü prognoza sahip, tedavi yanıtı düşük hastalardan oluştuğu göz önüne alındığında bu hasta grubunda başlangıç kombinasyon tedavisi kullanmak akla yatkındır. Diğer taraftan kollajen doku hastalıkları ilişkili birçok hastanın monoterapi önerilen hasta grubu (Tablo-1) özellikleri taşımaları dikkat edilmesi gereken noktalardan birisidir (6). Sol kalp veya akciğer hastalıkları ilişkili PH has- talarında PAH spesifik ajan tedavisi olumsuz sonuçlar doğurabilir. SSc, SLE gibi sistemik hastalıklarda izole PAH hastası bulmak nadirdir. PAH tanısı olan bir hastada birlikte olan kalp, akciğer hastalığının ağırlığı dik- katle değerlendirilmelidir. Her kollajen doku hastalığı ilişkili PAH hastasının pulmoner veno oklüsif hastalık açısından risk altında olduğu akılda tutulmalıdır (14). Dahası bu hasta grubunda diabetes mellitus, hipertansi- yon, koroner arter hastalığı gibi komorbid durumların sıklığının artmış olduğu unutulmamalıdır. Kollajen doku hastalarında PAH tedavisine uygun bir ayırıcı yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Sol kalp hastalığı veya interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda PH tedavisi önemli araştırma konularından biridir. Kollajen doku hastalarını da içeren, interstisyel akciğer hastalığına ikincil PH gelişen hastalarda inhale treprostinil ile yapılan çalışma sonuçları bu alanda doktorların beklentilerini arttırmıştır. Ancak bu çalışmanın kısa süreli, primer sonlanım noktasının altı dakika yürüme mesafesinde değişim olan ve önemli oranda hasta- nın çalışmadan ayrıldığı göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekir (15). Yine bir guanilat siklaz stimülatörü olan verisigat ile kalp yetmezliğinde elde edilen başarı ilgi uyandırmıştır (16).

Tablo- 1 Monoterapi önerilen PAH'lu hasta grubu

5-10 yıldır stabil olan, düşük riskli PAH hastaları
 > 75 yaş ve multiple risk faktörleri olan (HT, DM, AF, KAH, obezite)
 PVOD / PKH şüphesi olan
 HIV, portal HT, düzeltilmemiş KKH ilişkili PAH
 PAH hastası:
 - WHO fonksiyonel sınıf I
 - Pulmoner vasküler rezistans < 4 WU
 - Ortalama pulmoner arter basıncı < 30 mmHg
 - Sağ ventrikül ekokardiografik olarak normal
 Komorbidite varlığı (ciddi karaciğer hastalığı gibi)

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, HT:hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, AF: atrial fibrilasyon, KAH: koroner arter hastalığı; PVOD: pulmoner veno oklüzif hastalık, PKH: pulmoner kapiller hemanjiomatozis HIV: *human immunodeficiency virüs*, KKH: konjenital kalp hastalığı, WHO: *World Health Organization*

D- Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavi yanıtı değerlendirilmesinde hastaların klinik özellikleri, efor kapasiteleri, laboratuvar, görüntüleme ve hemodinamik verileri birlikte kullanılmalıdır. Değerlendirmenin mümkün olduğunca fazla parametre ile yapılması hastaların risk grubunun doğru belirlenebilmesini kolaylaştıracaktır (1). Elde edilen veriler arası çelişkili sonuçların giderilebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında önerilen parametreler hastalıkların sistemik doğası gereği ek kısıtlılıklar içerir. Örneğin perikardial efüzyon varlığı PAH için kötü prognostik bir gösterge iken aynı zamanda bu kollajen doku hastalıklarının en sık görülen kalp tutulum şekillerinden biridir, altı dakika yürüme mesafesi kas – iskelet sistemi sorunlarından etkilenebilir. Bazı skorlama sistemleri geliştirilirken kollajen doku hastalıkları grubu dışlanmıştır veya risk değerlendirilmesi idiopatik PAH'lu hastalarda olduğu kadar başarılı değildir (17,18). Bu kısıtlılıklar günlük pratik uygulamalarda göz önüne alınmalıdır. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

E- Akciğer transplantasyonu için değerlendirme

Uygun tedaviye yanıt alınamayan tüm PAH hastalarında akciğer transplantasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Kollajen doku hastalıklarına ikincil PAH hastalarında gerçekleştirilen akciğer transplantasyonu başarısı idiopatik PAH hastalarından farklı değildir. PAH dışında diğer organ sistemlerinde ciddi fonksiyon kayıplarının olması transplantasyon başarısını düşüren önemli faktörlerden birisidir. Kalp veya böbrek fonksiyonlarında yetersizliği olan hastalarda transplantasyon sürecinde daha fazla sorunla karşılaşılabilceği aşıkardır. Diğer taraftan SSc hastalarında sık görülen tekrarlayan dijital ülserler, kontrolsüz gastroözofageal reflü; infeksiyon gelişme riskini arttırarak transplantasyon aşamasında ciddi sorunlara neden olabilir. Hastaların daha önce veya halen kullandıkları immünsüpresif ilaçlar göz önüne alınması gereken diğer bir noktadır. Bunlar ve benzerleri gibi birçok kollajen hastalıklarına özgü özellikler açısından; transplantasyon adayları dikkatle değerlendirilmelidir. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastaları arasında uygun transplantasyon adaylarının belirlenebilmesi için kriterler oluşturulmaya çalışılmaktadır (19) .

İmmünsüresif tedavinin kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH tedavisinde yeri var mı?

İnflamasyon PAH patogenezinin önemli bileşenlerden biri olarak kabul edilmektedir (1). Doku, organ fonksiyon kayıplarına neden olan; kontrolsüz, yüksek dereceli inflamasyon varlığı kollajen doku hastalıklarının ka-

rakteristik özelliklerinden biridir. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında immünsüpresif tedavinin yeri ilgi çekici konular arasındadır. SLE ve MKDH ilişkili PAH hastalarında, tek başına veya PAH spesifik ajanlar ile birlikte kullanılan immünsüpresif tedavinin başarılı olduğu bildirilmiştir. İmmünsüpresif tedavinin erken dönem, hemodinamik parametreleri görece iyi, aktif hasta grubunda daha etkin olduğu düşünülmektedir (20). Bu hasta grubunun bir kısmında PAH nedeni klasik vaskülopatiden farklı olarak pulmoner küçük damar vaskülitisi olabilir. SSc ilişkili PAH hastalarında immünsüpresif tedavinin etkisiz olduğu düşünülmekle birlikte yeni yayınlanan bir çalışmada PAH spesifik tedaviye eklenen anti-DC 20 antikor tedavisinin katlı sağlayabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (21).

İnflamatuvar süreç üzerine etkili ajanların PAH tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hücre dışı aktivin tip IIA reseptörü olan sotatercept ile PAH hastalarında ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (22).

Sonuç

Yıllar içerisinde PAH tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. İdiyopatik PAH hastalarının beklenen yaşam süresi belirgin olarak uzamıştır. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarında arzu edilen sonuçlar henüz elde edilememiştir. Bu hasta grubunda PAH tanı, tedavi ve takibinde multidisipliner yaklaşımın başarı şansımızı arttıracak aşıkardır. Kollajen doku hastalıkları ilişkili PAH hastalarından elde edilecek bilgi,PAH patogenezinde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 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(1):67-119.
2. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapı F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(2):151-7.
3. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jaïs X, Cottin V, Launay D, Habib G, Bourdin A, Jevnikar M, Savale L, Rottat L, Simonneau G, Sitbon O, Humbert M, Allanore Y. Association between Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Hypertension: Data from the French Pulmonary Hypertension Registry. Respiration. 2018;95(4):244-250..
4. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021;20(1):102713
5. Huang D, Cheng YY, Chan PH, Hai J, Yiu KH, Tse HF, Wong KL, Fan K, Li YW, Ng WL, Yim CW, Wong CJ, Tam LS, Wong PCH, Wong CY, Ho CH, Leung AMH, Mok CC, Lam H, Lau CS, Cheung T, Ho C, Law SWY, Chan EW, Yin LX, Yue WS, Mok TM, Evora MA, Siu CW. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. ERJ Open Res. 2018;4(1):00135-2017.
6. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801889.

7. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1219-1227.
8. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, Lang IM, McLaughlin V, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapon VF, Hoeper MM. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602493.
9. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, Hoeper MM, Martin N, Mathai SC, McLaughlin VV, Perchenet L, Poch D, Saggarr R, Simonneau G, Galiè N. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1393-1403.
10. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904.
11. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019;53(3):1900038.
12. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, Gorenflo M, Harutyunova S, Lorenz HM, Nagel C, Theobald V, Lichtblau M, Berlier C, Ulrich S, Grünig E, Benjamin N, Distler O. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):370-378.
13. Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Steen VD. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm Circ*. 2018 ;8(2):2045893218757404..
14. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170056.
15. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, Allen R, Feldman J, Argula R, Smith P, Rollins K, Deng C, Peterson L, Bell H, Tapon V, Nathan SD. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(4):325-334
16. Li Q, Li Z, Li T, Wang Y, Feng J, Lu C. Efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmazie*. 2021;76(10):488-493.
17. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889.
18. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740.
19. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jais X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillevin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Dartevelle P, Humbert M, Mussot S; Working Group on Heart/Lung transplantation in systemic sclerosis of the French Network on Pulmonary Hypertension. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med*. 2014 ;43(10 Pt 2):e345-63.

20. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):521-31.
21. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, Keyes-Elstein L, D'Aveta C, Szychala M, White RJ, Hassoun PM, Torres F, Sweatt AJ, Molitor JA, Khanna D, Maecker H, Welch B, Goldmuntz E, Nicolls MR. Safety and Efficacy of B-Cell Depletion with Rituximab for the Treatment of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(2):209-221.
22. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1204-1215.

GRUP III PULMONER HİPERTANSİYON

Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Kronik akciğer hastalıklarının pek çoğunda, pulmoner arter basıncının (PAB) artışı sık karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle kronik akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), tüm PH nedenleri arasında ikinci sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyon tarama çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında, PH olgularının dörtte birinin bu grupta yer aldığı görülmektedir.

Dünya sağlık örgütü tarafından yapılan en son sınıflamaya bakıldığında ise Grup III PH alt grubunda yer almaktadırlar (Tablo 1). Grup III de yer alıp PH'ye yol açan kronik akciğer hastalıkları ve mekanizmaların detayı Tablo 2 de özetlenmiştir. Kronik akciğer hastalıkları içerisinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve uykuda solunum bozuklukları PH'ye yol açan en sık hastalıklardır. Sarkoidoz ve Langerhans hücreli histiyositozis Grup V PH'de yer alırlar.

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflamasında Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon

3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksemiyle ilişkili PH

- KOAH
- İnterstisyel akciğer hastalıkları
- Miksed akciğer hastalıkları
- Uykuda solunum bozukluğu ile giden hastalıklar
- Alveolar hipoventilasyon
- Yüksek irtifada uzun süreli yaşam
- Gelişimsel anormallikler

Kronik akciğer hastalıklarına bağlı PH; hastalarda azalmış fonksiyonel kapasite, artmış komplikasyonlar ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Ancak bugüne kadar elde edilen veriler bu hasta grubunda ortaya çıkan PH'nin mortalitenin gerçek nedeni mi yoksa ilerlemiş hastalığın göstergesi mi olduğunu net olarak ortaya koyamamıştır. Bu nedenle Grup III de yer alan hastalıklara bağlı gelişen PH'nin tedavisi, sadece altta yatan hastalık tedavisinden ibarettir. Diğer taraftan bunu söylemek ne yazık ki uygulamaktan daha kolaydır. Kronik akciğer hastalıklarına bağlı PH geriye dönüşsüz bir tablodur ve hastaların bu aşamadan korunması temel hedefler arasında yer almalıdır.

Tablo 2. "Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon" Alt Grupları

Obstrüktif akciğer hastalıkları

KOAH
Kistik Fibrozis
Bronşiolitis obliterans
Bronşektazi

Restriktif akciğer hastalıkları

Nöromusküler hastalıklar: amiyotrofik lateral skleroz, miyopati, bilateral diyafram paralizi, vb.

Kifoskolyoz

Torokoplasti

Akciğer tüberkülozu sekel değişiklikleri

Sarkoidoz

Pnömokonyoz

İlaçla ilişkili akciğer hastalıkları

Ekstrensik alerjik alveolit

Bağ dokusu hastalıkları

İdiyopatik pulmoner fibrozis

Diğer İnterstisyel akciğer hastalıkları

Santral sebeplere bağlı solunum yetmezliği

Santral alveolar hipoventilasyon

Obesite hipoventilasyon sendromu

Uyku apne sendromu

Anatomik sebepler

Pulmoner vasküler yatağın hasarı

Amfizem

Fibrozis

Tromboembolizm

Fonksiyonel sebepler

Alveolar hipoksi

Akut hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon

Kronik hipoksemiye bağlı pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanması

Hiperkapni ve asidoz

Hiperviskozite

Polistemiye sekonder hipervolemi

Mekanik sebepler

Alveolar damarların kompresyonu

Fizyopatoloji

Kronik akciğer hastalığında; pulmoner vasküler yapılardan kapiller yatağın destrükte olduğu ve pulmoner arterlerin duvarlarının muskularize olduğu görülür. Diğer taraftan büyük arterlerin intima tabakası başta olmak üzere tüm katmanlarında kas tabakası longitudinal bir şekilde proliferer olur. Bugün için bütün bu değişikliklerin temel sebebinin hipoksi ve kronik tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı inflamasyonla indüklenen yeniden yapılanma olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca hipoksi en önemli pulmoner vazokonstriktördür. Fakat sağlıklı bireyler ve kronik akciğer hastalığı olgularının hipoksiye yanıtlarına bakıldığında önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Kronik akciğer hastalığında kronik hipoksemiye cevap olarak endotelial hücre proliferasyonunu ve arteriolar duvar kalınlaşması görülür. Ancak bu olgular endotelial kaynaklı vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit(NO) sentez ya da salınımını gerçekleştiremedikleri için hipoksiye vazodilatasyon şeklinde yanıt vermezler. Buradan yola çıkarak son yıllarda pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanmasında endotelin temel bir role sahip olduğu ve endotel kaynaklı NO'nun pulmoner vasküler tonusu regüle ettiği hipotezi gündeme gelmiştir.

Sağlıklı bireylerde ortalama PAB değeri $14 \pm 3,3$ mmHg değerindedir. 2018 6. PH Nice zirvesinde ortalama PAB değeri > 20 mmHg olduğunda PH tanısı koyulması önerilmiştir. Buna pulmoner vasküler rezistansa (PVR) > 3 Wood Ünit ve pulmoner kapiller wedge basıncı (PWP) < 15 mmHg eşlik ettiğinde pre kapiller tipte PH tanısı yapılması önerilir.

Kronik akciğer hastalığında PH prekapiller tiptedir ve artmış kardiyak output, normal sınırlarda PWP veya artmış PVR bağlı olabilir. Kardiyak output artışı genellikle ataklar sırasında görülebilir stabil dönemde ise göz ardı edilebilecek düzeylere geriler. Pulmoner kapiller wedge basıncı ise normal sınırlardadır sadece ataklar sırasında ve egzersizle (başlangıçta tamamen geriye dönebilen hastalık süresi ile kalıcı olabilen) geçici artışları görülebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında PH prekapiller tipte olduğu için PVR artışı en önemli özelliğidir. Pulmoner vasküler rezistans artışının sebepleri oldukça fazladır (tablo 3) ancak halen bilinen en önemli sebep alveolar hipoksidir. Alveoler hipoksi iki farklı mekanizma ile PVR artışından sorumlu tutulmaktadır.

(1) Pulmoner vazokonstriksiyona yol açan akut hipoksi. En güçlü pulmoner vazokonstriktör stimulus hipoksidir. Küçük arter ve arteriyollerin hipoksik vazokonstriksiyonu lokal ventilasyon-perfüzyon ilişkisini idame ettirmek için akut gelişen bir defans mekanizmasıdır. Hipoksik alanda lokal vazokonstriksiyon ile kan akımı akciğerin daha iyi ventile olan bölgelerine kayar. Bu durum da ventilasyon-perfüzyon uyumunu düzeltir.

(2) Pulmoner vasküler yatakta yapısal değişikliklere yol açan kronik hipoksi. Hipoksiye akut vazokonstriksiyon yanıtı organizma için yararlı olsa da kronik pulmoner vazokonstriksiyon pulmoner arterlerin daralmasına neden olmaktadır. Kronik hipoksi küçük pulmoner arterlerin intimasında düz kas hücrelerinin longitudinal proliferasyonu ile birlikte pulmoner arterlerin mükülarizasyonunu indüklemektedir. Sonuçta, intimal düz kas hücrelerinde artış ile birlikte küçük müküler arterlerde mediyal kalınlaşmalar ve damar duvarlarında fibrinoid nekrozlar içeren pulmoner vasküler remodelling ortaya çıkmaktadır. Tüm bu bulgular, pulmoner arterlerde izlenen yapısal değişikliklerin temelinde hipoksik vazokonstriksiyon dışında başka faktörlerin de olduğunu desteklemektedir. Ancak idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığına sekonder PH arasındaki benzerlik ve farklılıkların ortaya koyulabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 3. Kronik akciğer hastalıklarında PVR'ı artıran sebepler

Anatomik sebepler
- Pulmoner vasküler yatağın hasarı (obstrüksiyonu ve/veya destrüksiyonu) - Amfizem - Fibrozis - Tromboembolizm
Fonksiyonel sebepler
- Alveolar hipoksi - Akut hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon - Kronik hipoksemiye bağlı pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanması - Hiperkapni ve asidoz - Hiperviskozite - Polistemiye sekonder hipervolemi - Mekanik sebepler - Alveolar damarların kompresyonu

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH SIKLIĞI VE PROGNOZ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında PH insidansı ve prevelansı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun en önemli sebebi ise bu hasta grubuna yapılabilen sağ kalp kateteri sayısının oldukça sınırlı sayılarda olmasıdır. Amerika birleşik devletlerinde yılda 500 000 KOAH olgusu atak nedeniyle hastaneye yatırılmakta

ve bunların 100 000' i KOAH'a bağlı nedenlerle yaşamlarını kaybetmektedir. Buradan yola çıkarak 2-6/1000 oranında PH prevalansından ve 1-3/10000 oranında da PH insidanstan söz edilebilir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonla kıyaslandığında 100 kat daha sık görülmektedir. İngiltere'de FEV₁ değeri beklenin <%50 olan 60 000 olguda yapılan çalışmada ise sekonder PH olgularının 50 yaş üstü ve yaklaşık 2/3'ünün ise erkek olduğu görülmüştür.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında PH'nun progresyonu sanılanın aksine oldukça yavaştır ve PAB'daki yükselme hafif olma eğilimindedir. KOAH'lılarda ciddi PH nadir görülmektedir. Çeşitli çalışmalar PAB'nın 2-5 yıl boyunca sabit kaldığını göstermiştir. Ancak PaO₂ ve PaCO₂'deki progresif kötüleşmenin, diğer hastalara kıyasla daha belirgin olduğu KOAH'lı hastaların takiplerinde PAB'da da belirgin artış olduğu gösterilmiştir (tüm hastaların yaklaşık % 30'u). Yapılan çalışmalarda altta yatan akciğer hastalığının ciddiyeti ile PAB'nın ciddiyeti arasında ilişki gösterilememiştir. 998 KOAH vakasının hemodinamik incelemesi sonrasında sadece 27 olgunun ortalama PAB değerlerinin ≥ 40 mmHg olduğu görülmüş. Bu olguların ise sadece 11 tanesinde KOAH PAB değerini artıran tek hastalıktır, diğer 16 olguda PAB değeri artıran ek hastalıklar görülmüştür. Bu nedenle ciddi PH'ı (PAB'ı ≥ 40 mmHg) olan kronik obstrüktif akciğer hastalarının, PAB'nı artıran diğer patolojiler (kronik tromboemboli, uyku bozuklukları, vb.) yönünden de değerlendirilmesi önerilmektedir.

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH SIKLIĞI VE PROGNOZ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında (IPF) beklenen ortalama sağ kalım süresi 2,5-3,5 yıla karşılık gelmektedir. Bu süre içerisinde PH prevalans değerlendirmesi için ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda IPF olgularının %84'ünde PH olduğu raporlanmaktadır. Sağ kalp kateteri yapılan ve ortalama pulmoner arter basıncı >25mmHg olan erken evredeki hasta oranı %8,1-14,9 arasında değişmektedir. Hastalığın ilerlemesine paralel olarak PH görülme oranları %50'ye kadar çıkar. Son dönem hastalarda ise prevalansın >%60'ın üzerine çıktığı görülür. Bu hastaların yaklaşık olarak %9'unda ise ağır pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanan ortalama PAB >40mmHg değeri görülmektedir. Pulmoner arter basınç değerinin solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibrozis yaygınlığı ile ilişkisi bulunmamaktadır. Artmış dispne hissi, ani olarak egzersiz kapasitesinin azalması, oksijen ihtiyacının artması, akciğer grafisinde sağ kalp büyüme bulguları, bozulmuş difüzyon kapasitesi ve artmış beyin natriüretik peptid düzeyi (BNP) ise IPF hasalarında PH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Doppler ekokardiyografi ile sistolik PAB değeri >50mmHg ve sağ kalp kateteri ile ortalama PAB >17mmHg olan ve zorlu vital kapasitesi azalan olgularda ise sağ kalım süresinin kısa olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise PH gelişiminden sorumlu olan ve sağ kalım süresini kısaltan temel sorunun pulmoner vasküler direnç (PVR) artışına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Sarkoidoz ve Sistemik Skleroz

Sarkoidoz olgularının hiçbir özelliğine bakılmaksızın Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerinde sistolik PAB değeri >40mmHg olan hasta oranı %5,7 bulunmuştur. Diğer taraftan solunum fonksiyon testleri ile orantılı olmayan egzersiz dispnesi tanımlayan hastalarda, düşük oksijen ve difüzyon kapasitesi görülen sarkoidoz olgularında PH sıklığı %47 bulunmuştur. Transplantasyon listesindeki sarkoidoz olgularında bu oran %74'e kadar artmaktadır. Pulmoner hipertansiyon sarkoidoz olgularında sağ kalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olup 5 yıllık sağ kalım oranı %60 oranındadır. Sarkoidoz olgularında PH gelişimine hipoksinin yanı sıra; pulmoner arter stenozu, ekstremsik bası, fibrozis, pulmoner veno-oklüzif hastalık, sol ventrikül disfonksiyonu, portopulmoner hipertansiyon ve granülomlar tarafından oluşturulan intrinsik vaskülopati yol açmaktadır.

Sistemik skleroz hastalarında fibrozisle ilişkili (klinik sınıflandırmaya göre grup 3'e bağlı) PH gelişebileceği gibi, parankim patolojisi ile korelasyon göstermeyen vaskülitte ikincil (klinik sınıflandırmaya göre grup 1'de yer alan) PH da ortaya çıkabilir. Skeroderma hastalarında yapılan bir çalışmada izole

fibrozis görülme oranı %22,5, izole PH görülme oranı %19,2 ve her ikisinin birlikte görülme oranı ise %18,2 bulunmuştur. Trad ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla fibrozis için %60, PH için %21 ve birliktelik için %22 olarak tanımlanmıştır. Pulmoner hipertansiyon sağ kalım üzerine tek başına olumsuz etkisi bulunan risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH TEDAVİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bilinen en önemli gerçek, PH varlığının sağ kalımı kısalttığıdır. Pulmoner vazodilatör tedaviler sağ ventrikül ardyükünü azaltarak kardiyak outputu artırabilirler, böylece oksijen transportu ve doku oksijenizasyonu da artırılabilir. Pulmoner vazodilatörler mekanik yararlarına bağlı olarak hastaların semptomlarını azaltırken, sağ kalım sürelerini de uzatabilirler. Pulmoner vazodilatörlerin idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyondaki bu yararlı etkileri sonrasında KOAH'a bağlı PH tedavisinde kullanımları gündeme gelmiştir. Ancak beklenen akut vazodilatasyon görülemedi ve oksijen dışında hiçbir vazodilatör tedavinin sistemik hipotansiyon olmadan pulmoner vazodilatasyon sağlamadığı gösterilmiştir. Ayrıca pulmoner vazokonstriksiyonun geri çevrilmesi ile gaz değişimi ve ventilasyon/perfüzyon oranı da bozulduğu için eklenen bu problemle klinik tablo daha da kötüleşecektir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında vazodilatörler nadiren kullanılmaktadırlar. Akut etkilerine bakıldığında bazı ilaçların (kalsiyum kanal blokörleri, hidralazin ve urapidilin) akut dönemde pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler rezistansı düşürdüğü gösterilmesine karşın uzun dönem sonuçları (> 6 ay) beklendiği gibi olmamıştır.

Bu güne kadar KOAH'a bağlı PH tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş spesifik bir vazodilatör bulunmamaktadır. Ancak birçok ajanla değişik sürelerde yapılan çalışmaların sonuçları tablo 6 da gösterilmiştir. Kullanılan vazodilatörlerin bir kısmı akut dönemde pulmoner arter basıncını sınırlı bir şekilde düşürürken eş zamanlı kardiyak output artışını sağlayamamıştır. Bu çalışmalarda böylesine zayıf bir yanıtın alınması ise, KOAH'daki pulmoner dolaşımın yeniden yapılanmasına bağlanmaktadır.

İdeal bir pulmoner vazodilatör ilaçtan pulmoner arter basıncını düşürürken kardiyak outputu artırması beklenir, aynı zamanda sistemik arter basıncında ve arteriyel oksijenizasyonda düşmeye yol açmaması veya minimal bir düşüşün eşlik etmesi istenir. Pratik uygulamada ise, pulmoner arter basıncı değişmez, kardiyak output artar, sistemik arter basıncı ve arteriyel oksijenizasyon minimal düşer. Bugüne kadar KOAH da bu etki sağlanamamıştır.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH TEDAVİSİ

Altta yatan hastalığın tedavisi, temel tedavi şekli olup güncel kılavuzlara göre yapılmalıdır. Ancak bu kılavuzların hiçbirinde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) dışında vasküler patolojilere yönelik tedavi önerileri yer almamaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında bu konuda randomize kontrollü çalışma olmasa da PH gelişmiş ise, arter kan gazında %SaO₂ değerini >90 tutacak şekilde USOT tedavisi önerilir. Pulmoner hipertansiyona özgün tedavi ise aşağıdaki metinde özetlenmeye çalışılacaktır.

Hipoksemi ile seyreden herhangi bir akciğer hastalığında uygulanacak pulmoner vazodilatör tedavi kan akımını ileri derecede etkilenen parankim alanından daha az etkilenen parankim alanına yönlendirir ve gaz değişiminin daha da bozulmasına neden olur.

İnhaler iloprost, treprostonil ve niktik oksit gibi pulmoner vazodilatörler pulmoner fibrozis olan akciğerlerde tercihen daha iyi ventile olan alanlara ulaşır. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ise normooksijenik vazodilatasyonu daha iyi sağlar. Bu nedenle hipoksemik hastalıklarda daha iyi bir avantaj sağlar. Prostonoidlerin İAH'na ikincil PH olgularında uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan İAH grubunda yapılan çalışmalar selektif olmayan endotelin reseptör antagonistlerinden (ERA) bosentan ile yapılan çalışma-

larda hastaların ilacı çok iyi tolere ettiği gösterilmiştir. Ancak öncelikli sonlanım noktası olan tedavi hedeflerinden fibrozisin engellenmesi bu ilaç gubu tarafından sağlanamamıştır. Selektif ERA inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ambrisentan (ARTEMIS-IPF çalışması) ve macitentan (MUSIC çalışması) ise olumsuz etkileri ile bu grupta kullanılmaması gereken ilaç olarak tanımlanmışlardır. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında ARTEMIS-IPF çalışması sırasında; hastaların hastalık hızının ve hastaneye yatma sıklığının artması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Bosentan ile ilgili veriler ise henüz yayınlanmamıştır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının küçük bir grubunda yapılan açık uçlu çalışmada sildenafil (fosfodiesteraz 5 inhibitörü) ile 6 dakika yürüme testinde düzelme kaydedilmiştir. Kontrol grubuyla da yapılan başka bir çalışmada ise sildenafil kullanan hastalarda 6 dakika yürüme mesafesi arterken, dispne, arter kan gazında, difüzyon kapasitesinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde hedef değerlere ulaşamamıştır (STEP-IPF çalışması). Sildenafilin bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Preklinik çalışmalar fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin ve ERA grubunun IAH grubunda pulmoner vazodilatör etkisinin yanı sıra antiproliferatif etkiye de sahip olduğunu göstermektedir. Spesifik PAH tedavisine yeni eklenen guanilat siklaz aktivatörleriyle bu grupta henüz çalışma yapılmamış olup hazırlık aşamasındadır.

Sarkoidoz olgularında PH geliştiğinde temelde sarkoidoz tedavisinin yanı sıra oksijen destek tedavisi verilmesidir. İnhal nitrik oksit, inhale iloprost, intravenöz epoprostenol, bosentan ve sildenafil ile ilgili akut ve kronik dönem yüz güldüren veriler bulunmakta. Ancak büyük serilerde randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için henüz kılavuzlarda yerini alamamaktadır. Olguların referans merkezlerde bireysel koşullarına göre değerlendirilmesi en uygun yöntemdir.

Kaynaklar

1. Weitzenbulm E, Chaouat A, Kessler R, Beau-Faller M, Schott R. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Chapter 22. 306-28.
2. Weitzenbulm E, Chaouat A. Pulmonary circulation: Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. Chapter 15A. 374-386.
3. Dimadi M, Kokkinis F, Trigidou R, et al. Long term treatment with endothelin receptor blockade in pulmonary arterial hypertension associated with interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: A497.
4. Galie` N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, Mc Laughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, VonkNordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. New Engl J Med 2015;379(9):834-844.
5. Strange G., Playford D., Stewart S., et. al.: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 2012; 98: pp. 1805-1811.
6. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., et. al.: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: pp. 735-740.
7. Patel N.M., Lederer D.J., Boreczuk A.C., et. al.: Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132: pp. 998-1006.
8. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A., et. al.: Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. Eur Respir J 2013; 41: pp. 1292-1301.
9. Stone A.C., Machan J.T., Mazer J., et. al.: Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. Lung 2011; 189: pp. 207-212.

10. Hamada K., Nagai S., Tanaka S., et. al.: Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: pp. 650-656.
11. Verma G., Marras T., Chowdhury N., et. al.: Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2011; 18: pp. 283-287.
12. Klinger J.R., Abman S.H., Gladwin M.T.: Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: pp. 639-646.
13. Valerio G., Bracciale P., Grazia D'Agostino A.: Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: pp. 15-21.
14. Lederer D.J., Bartels M.N., Schluger N.W., et. al.: Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: pp. 268-275.
15. Weissmann N., Lobo B., Pichl A., et. al.: Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: pp. 1359-1373.
16. Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A., et. al., MUSIC Study Group: Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: pp. 1622-1632.

GRUP 3 PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE İNHALE TREPROSTİNİL

Doç. Dr. Aylin Pıhtılı¹, Arş. Gör. Dr. Gökhan Altan¹,
Prof.Dr. Nigar Gülfer Okumuş¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi , Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan olgularda %86'ya varan oranlarda pulmoner hipertansiyon (PH) bildirilmiştir. PH bu olgularda azalmış egzersiz kapasitesi, artmış oksijen desteği ihtiyacı, azalmış yaşam kalitesi ve erken ölüm ile ilişkilidir. Ancak bu hastalardaki yüksek prevalans ve kötü klinik gidişata rağmen İAH'ya bağlı PH için günümüzde onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Veriler sınırlı olmakla birlikte, grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için onaylanmış spesifik ilaçlar, grup 3 PH'yi tedavi etmek için kullanılmış; ancak çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bugüne kadar grup 3 PH'li hastalarda, çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan riociguatin değerlendirildiği en büyük çalışma, hastalara ciddi zarar vermesi nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır.

Treprostinil pulmoner ve sistemik arteriyel vasküler yataklarda vazodilatasyon sağlayan, trombosit agregasyonunu inhibe eden stabil bir prostasiklin analogudur. Pulmoner vasküler sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra Treprostinil'in antifibrotik özelliğe sahip olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Spesifik olarak, treprostinilin, farelerde profibrotik fibroblast aktivitesini, kollajen ve fibronektin sentezini ve birikimini baskılamının yanı sıra fibrositlerin vasküler yeniden şekillenme bölgelerine alınmasını azaltarak hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini ve fibrozisi in vitro olarak etkilediği gösterilmiştir.

İnhale treprostinilin, daha önce grup 1 PAH hastalarında 12 haftalık tedaviden sonra egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmişti. Ayrıca tamamlanmış pilot çalışmalardan elde edilen veriler, inhale treprostinilin grup 3 PH'li hastalarda hemodinamik parametreleri ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirebileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, INCREASE çalışması planlanmıştır.

INCREASE çalışması, İAH'ya bağlı PH'de inhale treprostinilin güvenliğini ve etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmadır. Çalışmaya sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konan olgular dahil edilmiş ve bu olgulara 16 hafta boyunca günde 4 defa 1:1 olacak şekilde treprostinil ve plasebo inhalasyon tedavisi verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 16. hafta sonunda gruplar arasındaki 6 dakika yürüme mesafesindeki (6DYM) değişiklik iken; İkincil sonlanım noktaları ise N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptitteki (NT-proBNP) değişiklik ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi içermektedir.

Çalışmaya 3 Şubat 2017 ile 30 Ağustos 2019 arasında temel özellikleri benzer olan 163'ü inhale treprostinil ve 163'ü de plasebo olmak üzere toplam 326 hasta dahil edilmişti. 326 hastanın 146'sında (%45) idiyopatik interstisyel pnömoni; bunların da 92'sinde (%28) idiyopatik pulmoner fibrozis, 37'sinde (%11) non-spesifik interstisyel pnömoni ve 13'ünde (%4) sınıflandırılmamış idiyopatik interstisyel pnömoni vardı. Geriye kalan 180 olgunun 82'sinde (%25) kombine pulmoner fibrozis ve amfizem, 72'sinde (%22) bağ dokusu hastalığına bağlı İAH, 19'unda (%6) kronik hipersensitivite pnömonisi, 6'sında (%2) mesleki akciğer hastalığı ve 1'inde (<%1) diğer idiyopatik interstisyel pnömoni vardı. Hastaların yaş ortalaması 66,5 yıl, %46,9'u kadın ve en sık tanı idiyopatik interstisyel pnömoni (%44,8) idi. Başlangıçta, ortalama 6 DYM 259.6 m, ortalama pulmoner vasküler direnç 6.2 Wood U ve ortalama NT-proBNP düzeyi 1832.9 pg/mL idi.

16. haftada, 6 DYM başlangıca göre treprostinil grubunda plasebo grubuna göre 31.12 m daha fazlaydı (%95 güven aralığı [GA], 16.85-45.39; p<0.001). Plasebo grubunda NT-proBNP seviyelerinde %46'lık bir artış olmasına rağmen inhale treprostinil ile başlangıca göre %15'lik bir azalma olmuştur (%95 GA, 0.47-0.72; p<0.001). Plasebo grubunda 54 hasta (%33.1), treprostinil grubunda ise 37 hastada (%22.7) klinik kötüleşme

meydana gelmiştir (HR, 0.61; %95 GA, 0.40-0.92; p=0.04) (Tablo 1). En sık bildirilen yan etkiler öksürük, baş ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk ve ishal olmuştur. Bu yan etkilerin sıklığında hastalık alt tipine göre bir fark saptanmamıştır.

Tablo 1: Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları Sonuçlarının Özeti

Sonuçlar	İnhale treprostini (n= 163)	Plasebo (n = 163)	Tedavi Etkisi (%95 güven aralığı)	p değeri
Birincil sonuç				
6 dakika yürüme mesafesindeki değişiklik (metre)	21.08 ± 5.12	-10.04 ± 5.12	31.12 ± 7.25 (16.85-45.39)	< 0.001
İkincil sonuçlar				
plazma NT-proBNP konsantrasyonundaki değişiklik				
Ortalama (± S) değişiklik-pg/ml	-396.35±1904.90	1453.95± 7296.20		
Medyan- pg/ml	-22.65	20.65		
Aralık- pg/ml	-11,433.0- 5373.1	-5483.3- 87,148.3		
Başlangıca göre oran	0.85 ±0.06	1.46± 0.11	0.58± 0.06 (0.47-0.72) ‡	< 0.001
Klinik kötüleşme olması			0.61(0.4-0.92) **	0.04
Herhangi bir olay	37 (22.7)	54 (33.1)		
Kardiyopulmoner endikasyon nedeniyle hastaneye yatış	18 (11.0)	24 (14.7)		
6 dakika yürüme testinde başlangıca göre> %15 azalma	13 (8.0)	26 (16.0)		
Herhangi bir nedenle ölüm	4 (2.5)	4 (2.5)		
Akciğer transplantasyonu	2 (1.2)	0		

INCREASE çalışmasında, treprostini, plaseboyla kıyaslandığında 6 DYM kullanılarak değerlendirilen egzersiz kapasitesini başlangıçtan 16. haftaya kadar arttırırken; Zorlu vital kapasitedeki (FVC) iyileşmeler de rapor edilmiştir. Bu nedenle inhale treprostini genel çalışma popülasyonunda ve ilgili çeşitli subgruplarda FVC üzerindeki etkilerini araştırmak için posthoc analiz yapılmıştır.

Bu post-hoc analizde, genel çalışma popülasyonunda ve hastalığın nedenine göre tanımlanan subgruplarda FVC değişikliklerini ve başlangıç klinik parametreleri değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Hastalık nedenine göre temel özellikler

	İdiyopatik pulmoner fibrozisin dahil olduğu idiyopatik interstisyel pnömoni (n=146)	Yalnız idiyopatik pulmoner fibrozis (n=92)	Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu (n=82)	Konnektif doku hastalığı ile ilişkili İAH (n=72)	p değeri*
Cinsiyet	..	..	..	..	<0.0001
Kadın	60 (%41)	31 (%34)	23 (%28)	55 (%76)	..
Erkek	86 (%59)	61 (%66)	59 (%72)	17 (%24)	..
Yaş, Yıllar	67.8 (11.2)	70.8 (9.1)	71.7 (9.8)	57.2 (11.5)	..
Yaş grubu, Yıllar	..	..	..	..	<0.0001
<65	41 (%28)	15 (%16)	12 (%15)	53 (%74)	..
65 ile <80	93 (%64)	67 (%73)	54 (%66)	19 (%26)	..
≥80	12 (%8)	10 (%11)	16 (%20)	0	..
İrk	..	..	..	..	<0.0001
Beyaz	113 (%77)	76 (%83)	69 (%84)	34 (%47)	..
Siyahi	24 (%16)	10 (%11)	12 (%15)	32 (%44)	..
Amerikan ya da Alaska yerlisi	2 (%1)	2 (%2)	0	1 (%1)	..
Asyalı	6 (%4)	4 (%4)	1 (%1)	4 (%6)	..
Çoklu	0	0	0	1 (%1)	..
Bilinmeyen	1 (%1)	0	0	0	..
Etnik Köken†	..	..	..	..	0.35
İspanyol veya Latin	14 (%10)	10 (%11)	4 (%5)	8 (%11)	..
İspanyol veya Latin olmayan	132 (%90)	82 (%89)	77 (%95)	64 (%89)	..
Tanıdan bu yana geçen süre, yıllar	0.6 (1.58)	0.5 (1.52)	0.4 (0.63)	0.6 (1.15)	0.59
Ek oksijen kullanımı	102 (%70)	68 (%74)	64 (%78)	44 (%61)	0.073
Arka planda tedavi kullanımı	..	..	..	..	<0.0001
Yok	91 (%62)	43 (%47)	69 (%84)	69 (%96)	..
Sadece Pirfenidon Kullanımı	34 (%23)	30 (%33)	6 (%7)	2 (%3)	.
Sadece Nintedanib Kullanımı	21 (%14)	19 (%21)	7 (%9)	1 (%1)	.
Solunum fonksiyon testleri					
TLC % tahmini, %	60.7 (16.1)	60.2 (16.0)	77.8 (14.7)	52.9 (13.5)	<0.0001
TLC, L	3.6 (1.2)	3.7 (1.1)	4.8 (1.2)	2.9 (1.2)	<0.0001
FVC % tahmini, %	59.5 (17.2)	60.8 (17.7)	82.5 (18.8)	49.5 (13.4)	<0.0001
FVC, mL	2175.7 (764.6)	2192.1 (724.6)	2992.6 (799.8)	1630.6 (552.4)	<0.0001
FEV ₁ tahmini, %	64.3 (19.0)	67.4 (18.8)	77.0 (21.1)	51.0 (15.1)	<0.0001
FEV ₁ , mL	1757.0 (585.8)	1793.1 (551.4)	2051.1 (598.6)	1320.1 (456.2)	<0.0001
DLCO% tahmini, %	30.0 (12.1)	29.1 (11.5)	27.6 (11.3)	28.3 (11.7)	0.35
DLCO, mL/min/mm Hg	8.2 (4.6)	8.0 (4.7)	6.9 (3.0)	7.0 (4.0)	0.058
Veriler n (%) veya ortalamadır (SD). DLCO=Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi FVC=Zorlu vital kapasite kapasite, İAH=interstisyel akciğer hastalığı. idiyopatik pulmoner fibrozisin dahil olduğu idiyopatik interstisyel pnömoni, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem ve konnektif doku hastalığı popülasyonunu karşılaştırır. † plasebo grubundaki bir hastada etnik köken için eksik yanıt vardı.					

Bulgulara bakıldığında İn hale treprostinil grubunda plaseboya göre ortalama FVC'de 8. haftada 28.5 mL (95% GA, 30.8-87.7; p=0.35) ve 16. haftada 44.4 mL (35.4; -25.2-114.0; p=0.21) iyileşme ve tahmini ortalama FVC yüzdesinde 8. haftada %1.8 (0.4-3.2; p=0.014), 16. haftada %1.8 (0.2-3.4; p=0.028) iyileşme gösterilmiştir. İdiyopatik interstisyel pnömonisi olan hastaların subgrup analizi, 8. haftada 46.5 mL (%95 GA -32.5-125.5; p=0.25) ve 16. haftada 108.2 mL (15.3-201.1; p=0.023) FVC farklılıkları göstermiştir. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların analizine bakıldığında, 8. haftada 84.5 mL (-20.4-189.5; p=0.11) ve 16. haftada 168.5 mL (40.1-297.0; p=0.011) FVC farklılıkları gözlenmiştir.

Sonuç olarak İAH'ya bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, 16 haftalık takipte inhale treprostinil plaseboya göre FVC'de de iyileşme sağlamıştır. Fark özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında daha belirgin olarak görülmüştür. Bu çalışma, inhale treprostinil'in İAH'ya bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda akciğer fonksiyon kaybı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceği kavramının kanıtı olarak da hizmet etmektedir. İlişkili pulmoner hipertansiyonu olan veya olmayan idiyopatik pulmoner fibrozisli popülasyonda, inhale treprostinilin klinik yararlarını ve potansiyel etki mekanizmalarını araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

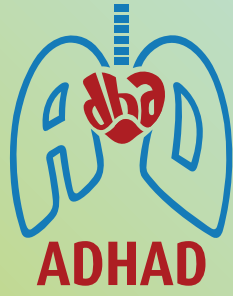
Kaynaklar

1. Simonneau G, Montani D, Cellermaier DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmo- nary hypertension. Eur Respir J 2019;53: 1801913.
2. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Int J Clin Pract Suppl 2008;160:21-8.
3. King CS, Shlobin OA. The trouble with group 3 pulmonary hypertension in interstitial lung disease: dilemmas in diagnosis and the conundrum of treatment. Chest 2020;158:1651-64.
4. Trammell AW, Pugh ME, Newman JH, Hemnes AR, Robbins IM. Use of pulmonary arterial hypertension-approved therapy in the treatment of non-group 1 pulmonary hypertension at US referral centers. Pulm Circ 2015;5:356-63.
- 5- Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med 2019;7:780-790.
6. Whittle BJ, Silverstein AM, Mottola DM, Clapp LH. Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prosta- noid receptors: treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist. Biochem Pharmacol 2012;84:68-75.
7. Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with lung disease. Lung 2018;196:139-46.
- 8- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. N Engl J Med 2021; 384: 325-34.
- 9- Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S et al. . Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study Lancet Respir Med 2021 Nov;9(11):1266-1274.

YOL
AÇIK | Upravi
seleksipag

%64
AZALMA
(HR: 0.36, %95 GA: 0.14-0.91)

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000