

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 5

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Pulmoner Hipertansiyonda Özel Durumlar ve Özel Tedaviler

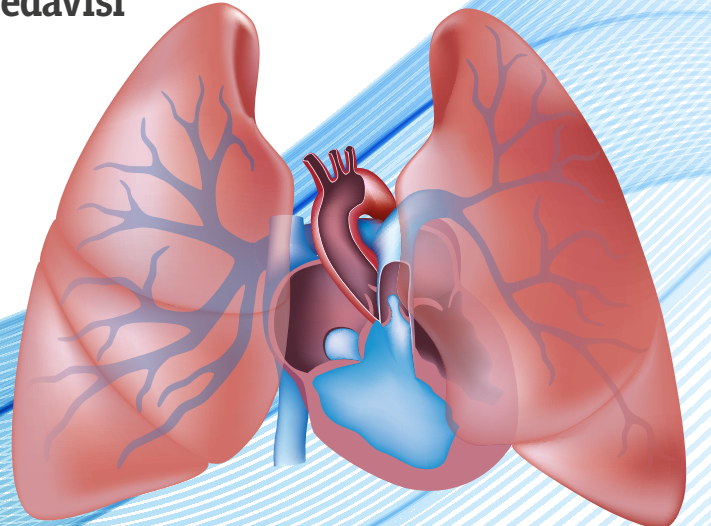
Editör :

Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Konu Başlıkları:

PAH Hastasında;

- Oksijen Tedavisi ve Yolculuk
- Yüksek Rakımda Yaşama
- Elektif Cerrahi ve Anestezi Yaklaşımı
- Beslenme
- Antikoagülan Tedavi
- Diüretikler ve Sağ Kalp Yetersizliği Tedavisi
- Aritmi Yönetimi
- Gebelik Yönetimi
- Demir Eksikliği ve Tedavisi
- Aşılama





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 5

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu
Ege Üniversitesi Kardiyoloji AD

Yazarlar : Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu Şimşek
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Prof. Dr. Can Sevinç
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Doç. Dr. Remzi Sarıkaya
SBÜ Van EAH Kardiyoloji Kliniği
Prof. Dr. Nigar Gülfar Okumuş
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Öğr. Gör. Dr. Yasemin Özşahin
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa kardiyoloji Enstitüsü, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Doç. Dr. Ümit Yaşar Sinan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji
Dyt. Eda Nur Gürses
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrin Bölümü
Dyt. Habibe Kaya
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrin Bölümü
Doç. Dr. Nihan Kahya Eren
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD
Uzm. Dr. Abdullah Yıldırım
SBÜ, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
Doç. Dr. Salih Kılıç
SBÜ, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İzmir
Doç. Dr. Hatice Kemal
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Kıbrıs
Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
Öğr. Gör. Dr. Emre Demir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
Prof. Dr. Sanem Nalbantgil
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
Prof. Dr. Meltem Işıkgöz Taşbakan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

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 : Ekim 2022

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-0100

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

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	3
PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON HASTASINDA OKSİJEN TEDAVİSİ VE YOLCULUK KOŞULLARI	4
<i>Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu Şimşek, Prof. Dr. Can Sevinç</i>	
PAH HASTASINDA YÜKSEK RAKIMDA YAŞAMA VE İLAVE ÖNLEMLER	7
<i>Doç. Dr. Remzi Sarıkaya, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş</i>	
PAH HASTASINDA ELEKTİF CERRAHİ VE ANESTEZİ YAKLAŞIMI	10
<i>Öğr. Gör. Dr. Yasemin Özşahin, Doç. Dr. Ümit Yaşar Sinan</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON HASTASINDA BESLENME NASIL OLMALI?	16
<i>Dyt. Eda Nur Gürses, Dyt. Habibe Kaya, Doç. Dr. Nihan Kahya Eren</i>	
PAH HASTASINDA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ	24
<i>Uzm. Dr. Abdullah Yıldırım, Doç. Dr. Salih Kılıç</i>	
PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON HASTASINDA DİÜRETİKLER VE SAĞ KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ	30
<i>Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur, Doç. Dr. Hatice Kemal</i>	
PULMONER HİPERTANSİYONDA ARİTMİLER	35
<i>Doç. Dr. Evrim Şimşek</i>	
GEBEDE PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON YÖNETİMİ	43
<i>Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Arş. Gör. Dr. Burcu Yağmur</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON VE DEMİR EKSİKLİĞİ	48
<i>Öğr. Gör. Dr. Emre Demir, Prof. Dr. Sanem Nalbantgil</i>	
PAH HASTASINDA AŞILANMA	50
<i>Prof. Dr. Meltem Işıkgöz Taşbakan, Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu</i>	



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 antagonizantları (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-ödemle ilişkili olarak 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 ilacı kullanmamaları 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 kullanılması 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).

Ön Söz

Son yıllarda hızla artan gelişmeler, yeni ilaç ve teknolojiler, kayıt çalışmaları, deneyimli merkezlerin paylaşım vb ile PAH tanı ve tedavisinde inanılmaz bir yol kaydettik. 20 yıl önce tedavisi olmayan bir hastalığa sahip olarak kabul edilen ve sıklıkla ileri evrede tanı koyup çaresizlikle kaybettiğimiz hastalar, yerini artık erken evrede tanısını almış uzun yıllar yaşayan bir hasta grubuna bıraktı. PAH hastaları ile uğraşan hekimler ve merkezler özellikle tanı ve tedavide deneyimli ve başarılı hale geldi. Bu başarıda yapılan çalışmalar, yayınlar ve bunlardan hareketle düzenlenen kılavuz önerilerinin benimsenmesi de çok önemli yere sahip. Ancak bazı özel konu ve durumlar hala PAH hastasında yetersiz veri olmasından dolayı kılavuzlarda uzman önerisi düzeyinde yer alıyor ve çok derin irdelenemiyor.

ADHAD Dergisinin bu 5. sayısını bu özel durumlara ayırdık. PAH kılavuzlarda 1-2 tümce veya kısa paragrafla ile yer alan konuları ‘PAH Hastasında Özel Durumlar ve Diğer Tedaviler’ başlığı altında bu sayıda uzman deneyimleri ile kaleme alınan yazılar olarak paylaşıyoruz. Konu başlıkları olarak da günlük pratikte PAH hekimlerine yardımcı olacağına inandığımız PAH hastasında oksijen tedavisi, yüksek rakım ve yolculuk, gebelik yönetimi, demir tedavisi, antikoagülan tedavi, kalp yetersizliği yönetimi, beslenme, anestezi, aşılama ve aritmi tedavisi olarak belirledik.

Bu sayının hayata geçmesinde bizi yüreklendiren ADHAD yönetim kurulu başkanı sevgili Serdar Küçükoğlu’na ve 2022 ADHAD Kongresinde dağıtılma yetiştirmek üzere çok özveri ile bu yazıları kaleme alan, bizi destekleyen tüm değerli yazarlara teşekkürlerimi sunuyorum.

Yararlı olması dileğiyle

Editör
Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON HASTASINDA OKSİJEN TEDAVİSİ VE YOLCULUK KOŞULLARI

Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu Şimşek, Prof. Dr. Can Sevinç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Seyahat etmek için en çok tercih edilen seçenek uçak yolculuğudur. Pandemi döneminde belirgin azalma olmakla birlikte 2019 yılında hava yoluyla toplam 4,56 milyar yolcunun uçak ile seyahat ettiği bildirilmiştir (1). Uçak kabinindeki basınç ve oksijen yoğunluğu, deniz seviyesindeki koşullardan önemli farklılıklar göstermektedir. Bu durumun yaratacağı etkiler ağırlıklı olarak kronik akciğer hastalığı olan olgularda değerlendirilmiştir (2, 3). Daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda yapılan çalışmalar, bu konuda yol göstermekle birlikte, son zamanlarda pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalardaki veriler de artmaktadır (4-7).

Deniz seviyesinde 0°C'lik ortam sıcaklığında havadaki oksijen oranı %20,78; oluşturduğu basınç ise 1 ATM'dir. (1 ATM = 1,01325 bar = 14,6959 psi ~ 760 mmHg). Havadaki oksijenin oranı sabittir, fakat irtifa arttıkça düşük yoğunluklu havanın taşıdığı oksijen molekülü sayısı azalır, su buharı ve karbondioksit (CO₂) oranları değişir. İnsan vücudu bu duruma uyum sağlamak için önce solunum hızını ve derinliğini; ardından nabız hızını ve debisini artırır. Bu değişikliklerin ortaya çıkış zamanı ve şiddeti, yükseğe çıkışın hızı, yüksekte geçirilen süre, kişisel fizyolojik özellikler, altta yatan kardiyopulmoner hastalık, efor kapasitesi ve obezite gibi durumlara göre değişmektedir (8).

Uçak kabinindeki basınçlar 2438 m'ye (8000 ft) kadar olan irtifalara eşittir. Bu irtifada oksijenin %15,1'lik fraksiyona düştüğü, bu nedenle PaO₂ ve oksijen saturasyon değerlerinin azaldığı belirtilmektedir (9). Uçak kabinindeki azaltılmış atmosfer basıncı, kronik akciğer hastalığı olan hastalarda ciddi arteriyel hipoksemiye ve solunum semptomlarına neden olabilir. Bu nedenle, uçaklardan yapılan acil yardım çağrılarının büyük bir kısmını (%12) senkop ya da presenkopun eşlik ettiği göğüs ağrısı ve nefes darlığı oluşturmaktadır (10-11).

PAH olan hastalarda arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) genellikle normal veya hafifçe azalmıştır (4). PAH hastalarında oksijen tedavisi PaO₂ < 8 kPa (PaO₂ < 60 mmHg; SaO₂ < %92) olduğunda önerilmektedir (12, 13). Uçak yolculuğu sırasında gelişen hipobarik hipoksi, PAH'da ek hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona ve artmış sağ ventrikül yüküne neden olabilir (14, 15). PAH'lı hastaların çoğunun bu derecedeki hipoksiyi, dispnede hafif artış ile tolere edebileceği gösterilmiş olsa da hastanın klinik bulguları, uçuş süresi ve uçuş yüksekliğine göre bu toleransın azalacağı da belirtilmektedir (16-19).

2015 yılında yayınlanan ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı Ve Tedavi Rehberinde, WHO-Fonksiyonel sınıfı III ve IV'teki hastalar ve arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olan hastalar için uçuş sırasında oksijen tedavisi uygulanması önerilmekteydi (20). 2022 yılında yayınlanan yeni ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Rehberinde ise, deniz seviyesinde oksijen kullanan veya arteriyel kan oksijen basıncı <8 kPa (60 mmHg) olan PAH hastalarına uçuş sırasında oksijen verilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi I, C) (12).

Uçuş sırasındaki PaO₂'yi ve hastanın ek oksijen ihtiyacını tahmin etmek için "Hypoxic Challenge Testing (HCT)" yapılması önerilmektedir (2). "Hypoxia-Altitude Simulation Testing" (HAST) (hipoksi-irtifa simülasyon testi), olarak da bilinen bu değerlendirme klinik "altın standart" olarak kabul edilmektedir (21). Ancak test zaman alıcıdır ve yaygın olarak yapılamamaktadır. Solunum fonksiyon testleri, istirahat oksijen saturasyonu,

arter kan gazı ve altı dakika yürüme testi gibi egzersiz testleri kombine edilerek yapılan tahmin denklemlerinin kullanıldığı araştırmalar yapılmaktadır. Hipobarik oda ya da ortamın taklit edilerek yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların HCT ile benzer olduğu; uçak kabini ortamını tam olarak temsil etmemesine rağmen, HCT işleminin, hem hipobarik odalarda hem de çeşitli koşullar altında hipoksik ortama verilen fizyolojik yanıtı doğru bir şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir (22-25). Her hastaya HCT yapılamamaktadır.

İngiliz Toraks Derneğinin (BTS) önerisi; *PAH hastalarında New York Kalp Derneği (NYHA) WHO fonksiyonel sınıf 3 veya 4'te bulunanlara, "hiperkapnileri yoksa" uçuş sırasında nazal kanül ile 2 L/dk oksijen verilmesi, hiperkapni eşlik ediyor ise "olanak varsa HCT yapılması" önerilmektedir. USOT kullanan PAH hastaları için ise hiperkapni kanıtı olmaması koşuluyla, uçuş sırasında deniz seviyesinde önerilen akış hızının iki katı olan oksijen önerilmektedir (2).* KOAH'lı ve oksijen saturasyonu $\geq$ %93 olan hastalarda, kuşku varsa 6 dakika yürüme testi ile egzersiz testi yapılması ve test sonunda oksijen saturasyonu $\geq$ %84 ise uçuş sırasında oksijen ihtiyacı olmadığı belirtilmektedir. Fakat "olguda efor dispnesi varsa", " $FEV_1 < 1.5$ L veya beklenenin %30'undan düşük ise", "öncesinde oksijen ya da ventilasyon desteği gereksinimi söz konusu ise", "büllöz akciğer hastalığı, kalp hastalığı gibi hipoksemiye kötüleştirebilecek komorbid durumlar varsa" ve "önceki uçuşu sırasında belirgin solunumsal semptomları olduysa" HCT yapılması önerilmektedir. HCT yapma olanağı yoksa ve hiperkapni ile ilgili herhangi bir endişe yoksa, 2 – 4 L/dk'lık bir oksijen akış hızı yeterli kabul edilmekle birlikte ve hali hazırda deniz seviyesinde oksijen kullanan hastaların uçuş sırasında oksijen akış hızlarını mevcut hıza 2 L/dk ekleyerek arttırması önerilmektedir (26). Hastanın deniz seviyesinde 4 L/dk'dan fazla oksijen ihtiyacı var ise, "uçuş için engel durum kabul edilerek" bu olguların uçak yolculuğu yapmasına izin verilmemelidir (6).

HCT protokolü (21): Test için özel bir hazırlık gerekli değildir. Testin hastanın kullandığı ilaçlara ara vermeden ve ilaç doz ve aralıklarında değişiklik yapmadan yapılması önerilir. Hastalar oturduktan sonra, bir Douglas torbası, bir pletismografi odası veya bir Venturi maskesi kullanılarak hipoksik gaz karışımını solumaları sağlanmalıdır. HCT, hastanın 20 dakika boyunca yüzüne tam oturan bir maskeden %15 O_2 içeren bir gaz karışımını solumasıyla başlar. Hasta bu süre boyunca; semptomlar, oksijen saturasyonu ve kalp hızındaki değişiklik açısından izlenir. Yirmi dakika sonra, değerlendirme için arteriyel kan gazına bakılır.

1. Hastanın kulak memesi topikal vazodilatör kremle ovularak hazırlanır.
2. Hastaya pulse-oksimetre kulak probu takılır ve hasta oda havasını solurken, istirahat saturasyonu ve nabız 5 dakika boyunca her 30 saniyede bir kaydedilir.
3. Hastaya %100 oksijen kaynağına bağlı nazal kanül takılır. Kanül, gerekirse ek oksijen vermek için kullanılır.
4. Rahat oturmasını sağlayarak, hastanın yüzüne, %40 konsantrasyonda oksijen verilmesini sağlayan bir Venturi maskesi yerleştirilir. Venturi maskesi dakikada 10 litre akışta %100 nitrojen ile hastanın FiO_2 'sini %15.1'e düşürür.
5. Oksijen saturasyonu ve nabız, 20 dakika boyunca her 30 saniyede bir kaydedilir.
6. Uzun süreli oksijen tedavisi gören hastalar aynı protokol kullanılarak değerlendirilebilir, ancak test sırasında hastaya nazal kanül ile 2 L/dk ek oksijen verilir.

HCT sonucunda " $PaO_2 < 50$ mmHg" ya da " $SpO_2 < \%85$ " ise hasta uçuş sırasında oksijen desteği almalıdır. $PaO_2 \geq 55$ mmHg ya da $SpO_2 \geq \%85$ ise uçuş sırasında ek oksijen desteğine ihtiyacı yoktur. HCT sonucunda PaO_2 50-55 mmHg arasında ise bu hastalara ek testler yapılması önerilmektedir. Hastalara "altı dakika yürüme testi" ve solunum fonksiyon testi yapılması ve komorbiditelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (27, 28).

Sonuç ve Öneriler

PAH'da uçak yolculuğu sırasında oksijen desteği verilmesi konusunda veriler az olup, öneriler büyük ölçüde uzman görüşlerine dayanmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda HCT kullanılmıştır. HCT'ye ek olarak "altı

dakika yürüme testi” en sık kullanılan test olmaktadır. Kılavuzlarda genellikle oksijen saturasyonu dikkate alınmakla birlikte PaCO₂ veya pH göz ardı edilmektedir. Bu nedenle hastalar tek bir veri ile değerlendirilmeli; hastanın önceki uçuş deneyimi, uçuş süresi, varış noktası ve hastalığı ile ilgili son klinik durumu ayrıntılı sorgulanmalıdır. Deniz seviyesinde hipoksemik olmayan PAH hastalarının 2500 m’ye kadar olan gününbirlik seyahatleri oldukça iyi tolere ettiğini belirten veriler olmakla birlikte, PAH’da daha uzun süreli hipoksi maruziyetinin etkileri tam olarak bilinmediğinden, hastaların ek değerlendirme olmadan uzun süreli >1500 m irtifalardan kaçınması önerilmektedir (29).

Hastanın tedavisi yolculuk öncesi tekrar gözden geçirilmeli ve optimize edilmelidir. Hastalar, bir ilaç listesi de dahil olmak üzere hastalıkları hakkında yazılı bilgilerle seyahat etmeli, ilaçlarının fazladan yedek dozlarını da bulundurmalı ve ihtiyaç durumunda başvurabilecekleri seyahat edecekleri yere yakın Pulmoner Hipertansiyon merkezleri hakkında bilgilendirilmelidir (18, 29, 30).

Kaynaklar

- [cited 2022]. Available from: (<https://data.worldbank.org/indicator/IS.AIR.PSGR>).
- Coker RK, Armstrong A, Church AC, et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax*. 2022; 77: 329-50.
- Holthof K, Bridevaux PO, Frésard I. Underlying lung disease and exposure to terrestrial moderate and high altitude: personalised risk assessment. *BMC Pulm Med*. 2022; 22:187.
- Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*. 1985; 131: 493-498.
- Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respiratory Medicine*. 2013; 107: 298-304.
- Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *European Respiratory Review*. 2018; 27: 180030.
- Lichtblau M, Saxer S, Latshang TD, et al. Altitude Travel in Patients With Pulmonary Hypertension: Randomized Pilot-Trial Evaluating Nocturnal Oxygen Therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2020 ;7: 502.
- West JB. High-altitude medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012; 186: 1229-1237.
- [cited 2022 03.09.2022]. Available from: <http://publicapps.caa.co.uk/modalapplication.aspx?catid=1&appid=11&mode=detail&id=752>.
- Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, et al. Outcomes of Medical Emergencies on Commercial Airline Flights. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368: 2075-2083.
- Río FG, Clau LB, Macario CC, et al. Air Travel and Respiratory Disease. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2007; 43: 101-25.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022.
- Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36: 977-992.
- Burns R, Peacock A, Johnson M, Church A. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respiratory medicine*. 2013; 107: 298-304.
- Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiologica*. 2017; 219: 728-56.
- Lee JM, Aizlewood C, Hamilton L, et al. Health effects of airline cabin environments in simulated 8-hour flights. 2017.
- Bellinghausen AL, Mandel J. Assessing Patients for Air Travel. *Chest*. 2021; 159: 1961-1967.
- Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 142: 885-892.
- Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2011; 1: 239-243.
- 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). *European Heart Journal*. 2015; 37: 67-119.
- Gong Jr H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test: evaluation of patients with chronic airway obstruction. *American Review of Respiratory Disease*. 1984; 130: 980-986.
- Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1992; 101: 638-641.
- Dillard TA, Berg BW, Rajagopal KR, Dooley JW, Mehm WJ. Hypoxemia during air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1989; 111: 362-367.
- Chetta A, Castagnetti C, Aiello M, et al. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2007; 78: 789-792.
- Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjongsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax*. 2012; 67: 964-969.
- Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax*. 1996; 51: 202-203.
- Tzani P, Pisi G, Aiello M, Olivieri D, Chetta A. Flying with Respiratory Disease. *Respiration*. 2010; 80: 161-170.
- Mohr LC. Hypoxia During Air Travel in Adults With Pulmonary Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2008; 335: 71-79.
- Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res*. 2021; 7(4).
- Fakhri S, Hannon K, Moulden K, et al. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ*. 2020;10: 2045894020964342.

PAH HASTASINDA YÜKSEK RAKIMDA YAŞAMA VE İLAVE ÖNLEMLER

Doç. Dr. Remzi Sarıkaya¹, Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş²

¹SBÜ Van EAH Kardiyoloji Kliniği, İÜ İstanbul Tıp Fak Göğüs Hastalıkları AD

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Dağlık bölgeler, birçok insan için macera seyahati, mevsimlik çalışma ve daimi ikamet adresi olabilmektedir. Her yıl 40 milyondan fazla insan yüksek rakım alanlarını (>2500 metre) ziyaret etmekte ve dünyada bu yüksek rakımlarda yaklaşık 140 milyon insan devamlı olarak yaşamaktadır (1). Türkiye’de 2500 rakım üzerinde yerleşim gösteren il ve ilçe merkezi olmamakla beraber Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgesinde bazı köylerde bu yüksek rakımlarda yaşayan az bir nüfusun olduğu bilinmektedir. Türkiye’de en yüksek rakıma sahip il ve ilçeler sıklıkla Doğu Anadolu bölgesinde olup en yüksek rakıma sahip il merkezi olan Erzurum 1900 metre rakıma ve en yüksek ilçe merkezi olan Van’ın Başkale ilçesi ise 2320 metre rakıma sahiptir.

Yüksek rakımlarda azalan barometrik ve kısmi oksijen basınçları, deniz seviyesine kıyasla solunan havadaki oksijen seviyelerini azaltabilir. Vücudun yüksek rakımlara hızlı çıkışta abartılı fizyolojik tepkisi olabilmekte veya yüksek rakımlarda yaşayan kişilerde devamlı hipoksik uyarın önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Yüksek rakım ile ilişkili hastalık süreçleri hafiften hayati tehlikeye kadar değişebilir. Yüksek rakımda yaşamının kronik hipoksik uyarınları, artan pulmoner vasküler direnç nedeniyle kalıcı pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye neden olabilir ve Grup 3 Pulmoner hipertansiyon başlığı altında konumlandırılmış olan yüksek rakım ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (YRPH) olarak bilinen bir pulmoner hipertansiyon alt grubunu tanımlar (1).

2500 metrenin üzerindeki rakımlarda, barometrik basınç daha düşüktür, bu da havadaki kısmi oksijen basıncının azalmasına neden olur. Yüksek rakımlarda FiO₂ %21 olarak kalsa da alveollere ulaşan gerçek oksijen miktarı deniz seviyesinden çok daha azdır ve bu da hipoksi ve hipoksemiye neden olur (2). Hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyonu ve nihayetinde akciğer boyunca pulmoner arter basınçlarında bir artışı tetikler. Üzerinde durulan teori, anormal düz kas üretimine sekonder vasküler yeniden şekillenme, nitrik oksit düzeylerinde azalma ve genetik yatkınlığın hepsinin YRPH gelişimine katkıda bulunduğudur.

YRPH, esas olarak yüksek rakımlarda uzun süre ikamet edenlerde gelişir. Önceden pulmoner hipertansiyon tanısı olanlar, pulmoner arter basınçlarını şiddetlendiren ortam hipoksisine bağlı hemodinamiklerin kötüleşmesi nedeniyle daha çok risk altındadır (3). YRPH için risk altındaki popülasyonlara ilişkin sınırlı miktarda epidemiyolojik veri mevcuttur. Değişik popülasyonlar üzerinde yapılan bazı araştırmalar, prevalansın %5-18 civarında olduğunu bildirmektedir ve bu durum erkeklerde daha yaygın olma eğilimindedir (4). Yüksek rakımlarda yaşayan erkeklere oranla premenopozal kadınlarda daha düşük pulmoner hipertansiyon oranları bildirilmiştir. Bu farkın, kadın cinsiyet hormonlarına ve buna bağlı olarak solunum hızındaki artışa sekonder olabileceği düşünülmektedir (5).

Yüksek rakımda hipoksik stres, çeşitli fizyolojik değişikliklere neden olur. Birçok organ sistemi, hipoksi ortamında oksijen dağıtımını arttırmak için vazodilatasyon kullanır. Aksine, akciğer hipoksiye artmış pulmoner vazokonstriksiyon ile yanıt verir. V/Q uyumsuzluğunu en aza indirmek için kan, zayıf oksijenli akciğer bölgelerinden sağlıklı alveollere doğru yönlendirilir (6). Bu, lobar pnömoni veya akciğeri içeren diğer fokal hastalık süreçlerinde sezgisel olarak mantıklıdır. Yüksek rakımlarda, tüm akciğer alanları aynı derecede hipoksi yaşar. Akciğerin tüm bölümlerinde belirgin vazokonstriksiyon ve pulmoner arter basınçlarının yükselmesi pulmoner

hipertansiyona yol açar (7). Pulmoner basınçta ortaya çıkan artış, sıvıyı akciğer interstisyumuna doğru zorlayarak akut pulmoner ödeme neden olur.

YRPH patofizyolojisinde vasküler yeniden şekillenme de önemli bir rol oynar. Hipoksi sonuçta pulmoner vazokonstriksiyonu tetikleyerek ve küçük pulmoner venler ve arterlerde vasküler direnci artırarak vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Hücresel düzeyde, kronik hipoksi, hücre içi kalsiyumu artırarak hem potasyum hem de kalsiyum kanallarında kanalopatiye neden olur. Pulmoner vaskülatür içindeki düz kas proliferasyonu, normalde düz kas hücrelerinden (fibroblastlar) yoksun bir yapı meydana gelir. Vasküler yeniden şekillenme, kronik hipoksinin uzun süreli ve geri dönüşümsüz bir sekeli olabilir ve hipoksik uyarının ortadan kaldırılmasına rağmen devam edebilir (8).

Endotelyal nitrik oksit (NO), YRPH gelişiminde rol oynadığı teorize edilmiştir. Uzun süredir devam eden hipoksinin NO sentezini azalttığı ve pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (9). Farklı alt popülasyonların araştırılması ve karşılaştırılması, pulmoner endoteldeki artan NO konsantrasyonlarının YRPH prevalansını azalttığını göstermiştir. Literatürdeki bir çalışmada, yüksek rakımda yaşayan Tibetli bireylerin, muhtemel genetik faktörler sebebiyle benzer rakımdaki Güney Amerika And popülasyonuna göre daha yüksek NO konsantrasyonlarına sahip olduğu ve bu yüzden YRPH prevalansının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (1).

Yüksek rakımlardaki semptomlar, pulmoner hipertansiyonun diğer nedenlerine benzerdir. Hastalarda efor dispnesi, öksürük, hemoptizi, göğüste sıkışma, yorgunluk, pretibial ödem veya senkop görülebilir. Muayenede sağ kalp yetersizliği bulguları izlenir. P2 sertleşmesi, sağ ventrikül dilatasyonu, triküspit yetersizliği, juguler venöz dolgunluk (JVD), periferik ödem ve asit izlenebilir. Bütün bu bulgular sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetersizliğinin sekelleridir. Hastaları değerlendirirken, pulmoner hipertansiyonun diğer ek nedenlerinin (otoimmün patoloji, kalp kapak hastalığı, ilaca bağlı pulmoner hipertansiyon ve bulaşıcı hastalık) belirti ve semptomlarını arayan ayrıntılı bir öykü ve muayene gereklidir. Pulmoner hipertansiyonun yüksek rakım kaynaklı olduğunu düşünmek için hastanın devamlı olarak 2.500 metreden daha yüksek bir rakımda ikamet etmesi gerekir. Mümkünse, tanı için ikamet rakımında kateterizasyon ve anjiyografi yapılması önemlidir.

YRPH olan hastalarda veya pulmoner hipertansiyon tanısı olup yüksek rakımda klinik kötüleşmesi olan hastalarda tedavi önerileri açısından literatür bilgileri kısıtlıdır. Güncel kılavuzlarda pulmoner hipertansiyonu olan ve efor kapasitesi NYHA göre III-IV olan hastaların >1500 mt rakıma sahip olan yerlere seyahat etmeleri önerilmemekte, seyahat ettikleri takdirde de destekleyici oksijen tedavisi almaları önerilmektedir (10). Ancak bu öneri güçlü bilimsel araştırma verilerine dayanmamaktadır. Literatürde önceden pulmoner hipertansiyonu olanlarda, yüksek irtifadaki hipoksik ortamın etkisini gösteren kesin bir çalışma gösterilmemiştir (11). Ancak İsviçre’de 9 hasta ile yapılan bir çalışma nokturnal oksijen tedavisinin (NOT) pulmoner hipertansiyonu olup yüksek rakıma seyahat eden hastalarda hipoksemiye ve uyku apnesini azalttığı, hemodinamik parametreleri ise değiştirmede gösterilmiştir (12).

Yüksek irtifada yaşayan pulmoner hipertansiyon hastalarının tümüne daha düşük rakımdaki yerlere taşınmaları tavsiye edilmelidir. Bazı çalışmalar, hastalar için ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) değerlerinin daha düşük rakımlara döndükten sonraki iki yıl içinde normale döndüğünü göstermiştir (13). Medikal tedavide PDE5 inhibitörleri (özellikle Sildenafil) nitrik oksidin (NO) parçalanmasını bloke ederek pulmoner arter vazodilatasyonunu tetikler ve oPAB değerlerini düşürür (14). Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin (Asetazolamid), akut hipoksik pulmoner hasarı önlemede başarılı olduğu gösterilmişse dekronik hipoksiye bağlı olan yüksek rakımın pulmoner arter basıncını arttırmasında faydası net olarak gösterilememiştir. Yine de literatürdeki bazı çalışmalarda asetazolamidin gece oksijen saturasyonunu arttırdığı ve sekonder polisitemide azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (15). Ayrıca asetazolamidin pulmoner vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir. Düşük yan etki profili olduğu da göz önünde bulundurulduğunda asetazolamidin YRPH tedavisinde kullanılması düşünülebilir.

Demir eksikliği yüksek rakımda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli husustur. Eritrositöz gelişen hastalarda kandaki demir düzeyi düşmektedir. Demir eksikliğinin tedavi edilmesine yüksek rakımda özellikle dikkat edilmelidir. Demir eksikliği olmayanlarda IV demir tedavisinin YRPH’da pulmoner arter basıncını düşürmede faydası gösterilememiştir (16). Tedavi yanıtı erken dönemde tespit edilerek vazodilatatör ajan başlanan hastalarda genellikle olumlu olsa da transplantasyona kadar giden vakalar olduğu bilinmektedir (17). Tedavinin başarılı yönetimi için hasta eğitimi esastır. Uygun ilaçlarla tedavi ve hastanın rejime uyumun önemini anlaması, en iyi klinik sonuç için elzemdir. Hastalar, pulmoner arter basınçlarının daha düşük rakımlara dönüşle düzelebileceğini anlamalıdır. Hastalığın ilerlemesi ve şiddeti anlaşılırsa, hastayı daha düşük rakımlara dönmeye zorlamak prognozu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude Pulmonary Hypertension: an Update on Disease Pathogenesis and Management. *Open Cardiovasc Med J.* 2016;10:19-27.
2. Aksel G, Çorbacıoğlu ŞK, Özen C. High-altitude illness: Management approach. *Turk J Emerg Med.* 2019;19:121-126.
3. Luks AM. Can patients with pulmonary hypertension travel to high altitude? *High Alt Med Biol.* 2009 Fall;10:215-9.
4. Hakim TS, Michel RP, Minami H, Chang HK. Site of pulmonary hypoxic vasoconstriction studied with arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;54:1298-302.
5. León-Velarde F, Ramos MA, Hernández JA, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol.* 1997;272(1 Pt 2):R90-4.
6. Dempsey JA, Morgan BJ. Humans In Hypoxia: A Conspiracy Of Maladaptation?! *Physiology (Bethesda).* 2015;30:304-16.
7. Luks AM, Levett D, Martin DS, et al, Caudwell Xtreme Everest Investigators. Changes in acute pulmonary vascular responsiveness to hypoxia during a progressive ascent to high altitude (5300 m). *Exp Physiol.* 2017;102:711-724.
8. Robinson JC, Abbott C, Meadows CA, et al. Long-Term Health Outcomes in High-Altitude Pulmonary Hypertension. *High Alt Med Biol.* 2017;18:61-66.
9. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:639-46.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 37:67–119.
11. Ulrich S, Schneider SR, Bloch KE. Effect of hypoxia and hyperoxia on exercise performance in healthy individuals and in patients with pulmonary hypertension: a systematic review. *J Appl Physiol.* 2017;123:1657–70.
12. Lichtblau M, Saxer S, Latshang TD, et al. (2020) Altitude Travel in Patients With Pulmonary Hypertension: Randomized Pilot-Trial Evaluating Nocturnal Oxygen Therapy. *Front. Med.* 7:502.
13. Sime F, Peñaloza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J.* 1971;33:647-57.
14. Xu Y, Liu Y, Liu J, Qian G. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol.* 2014;15:46-51.
15. Richalet J.P., Rivera M., Bouchet P., et al. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172:1427–33.
16. Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA* 2009; 302: 1444-50.
17. Taimeh Z. Assessment and treatment of the failing right heart: considerations for transplantation referral. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 14):S1817-S1820.

PAH HASTASINDA ELEKTİF CERRAHİ VE ANESTEZİ YAKLAŞIMI

Öğr. Gör. Dr. Yasemin Özşahin¹, Doç.Dr. Ümit Yaşar Sinan²

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa kardiyoloji Enstitüsü, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji

Cerrahi veya diğer prosedürler için genel anestezi uygulanan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında, ölümcül komplikasyon riski yüksektir (1-5). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hipoksemi veya hiperkapni, mekanik ventilasyon ve pozitif end-ekspiratuvar basınç (PEEP) kullanımının pulmoner hemodinami üzerinde istenmeyen sonuçları olabilir. Bu durum da sağ ventrikül (SağV) dekompanasyonu sonucu kardiyak arreste yol açabilir (6). Ameliyat sonrası gelişebilecek batın distansiyonu, sıvı şifti ve ağrı da SağV performansını olumsuz etkileyebilir (7). Perioperatif hasta yönetimi uzman merkezlerde yapılsa bile, bu hastalarda SağV yetmezliği, aritmi, miyokart iskemisi ve inatçı hipoksi sıklığı arttığı için mortalite, PAH olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksektir (7, 8).

PAH Hastasında Kardiyovasküler Cerrahi ve Anestezi Yönetimi

PAH hastasında kardiyovasküler cerrahi için anestezi uygulaması, hiper-reaktif hava yolu ve SağV yetmezliği riski nedeniyle zorlu bir iştir. Bu hastalar, hastalığın ciddiyetine ve cerrahi işleme bağlı olarak yüksek riskli adaylardır (9). Bununla birlikte, yenilikçi tedavilerin ve gelişmiş hemodinamik izlemenin ortaya çıkmasıyla, bu hastaların anestezi uygulamaları başarılı bir şekilde yapılmaktadır (8).

Perioperatif risk değerlendirmesi ameliyatın tipine, hastalığın ciddiyetine ve hastanın fonksiyonel durumuna bağlıdır. Morbidite ve mortaliteyi artıran perioperatif risk faktörleri arasında fonksiyonel kapasitenin New York Heart Association (NYHA) II ve üzerinde olması, 6 dakika yürüme mesafesinin 300 m'den kısa olması, acil cerrahi, pulmoner emboli, vazopressörlerin kullanımı ve anestezi süresinin 3 saati geçmesi bulunur (10). Bu hastaların preoperatif değerlendirmesinde, fonksiyonel durum, hastalığın şiddeti ve planlanan cerrahi yöntem değerlendirilmelidir. Dispne, göğüs ağrısı, yorgunluk ve senkop gibi semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır. NYHA fonksiyonel sınıfı bu hastalarda sağ kalımı öngörmede kullanılmaktadır. Metabolik asidoz, hipoksi ve senkop gibi kalp debisinin düşmesine bağlı semptomlar da hastalığın ciddiyetini düşündürür (9).

Ameliyat öncesi rutin kan testleri, göğüs radyografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kan gazı analizi dahil solunum fonksiyon testleri (SFT) ve sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Ekokardiyografik olarak kötü prognoz belirleyicileri arasında sağ atriyal genişleme (sağ atriyum alanı >27 mm², TAPSE- triküs pit anüler düzlem sistolik yer değiştirmesi'nin düşmesi ve perikardiyal efüzyon yer alır (11). Kalsiyum kanal blokerleri, digoksin, diüretikler, prostaglandin infüzyonu ve sildenafil gibi PAH ilaçları ameliyat gününe kadar devam ettirilmelidir (8).

Perioperatif dönemde hipotermi pulmoner vasküler direnci (PVD) arttırdığı için bu hastalarda sıcaklık (ısı) takibi zorunludur (12). Pulmoner arter kateterizasyonu veya transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile pulmoner arter basıncının izlenmesi, özellikle yüksek riskli işlemlerde anestezi yönetimine rehberlik etmeye yardımcı olur. Bununla birlikte, kataterin yerleştirilmesi, SağV dolumunu tehlikeye atabilecek geçici ventriküler aritmilere neden olabileceğinden bu izleme aracının riskleri ve yararları dikkatle tartışılmalıdır. Perioperatif TTE kullanımının, ventriküler dolum hakkında bilgi sağlama, bölgesel duvar hareket anormalliklerini belirleyerek ventriküler iskeminin erken saptanması, intra-operatif sıvı tedavisinin optimizasyonu gibi faydaları bulunmaktadır (13, 14). Bu sebeple TTE, perioperatif dönemde hastaların hemodinamik değerlendirmesinde Swan-Ganz kateteri ile yapılan invazif

değerlendirmeye alternatif non-invazif, etkili ve pratik bir yöntemdir (15). Santral venöz oksijen satürasyonu monitörizasyonu da global doku perfüzyonunun bir belirteci olarak kullanılabilir (8).

Bu hastalarda tüm standart anestezi teknikleri kullanılabilir (16). Rejyonel anestezinin avantajları arasında spontan solunumun sürdürülmesi; böylece mekanik ventilasyon tarafından indüklenen pulmoner basınçların yükselmesinden kaçınılması sayılabilir (17). Torasik epidural anestezinin oksijenasyon ve PVD üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (18). Ancak, ileri evre PH olan hastalarda bölgesel anestezi sırasında da dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, antikoagülan ilaç kullanımı sırasında nöroaksiyel blok uygulamalarında dikkatli olunmalıdır (8). Endotrakeal entübasyon ve genel anestezi uygulaması, yeterli oksijenasyon ve kontrollü ventilasyon sağlar. Bununla birlikte, anestezi uygulaması sonrasında apne ve hipoventilasyon dönemleri, hipoksemi, vücut sıcaklığındaki dalgalanmalar, sistemik hipotansiyon epizodları gibi istenmeyen etkiler gözlemlenebilir (19).

Ek olarak, anestezi ajanlarının neden olduğu sistemik vazodilatasyon nedeniyle ortalama arter basıncındaki azalma ve pozitif basınçlı ventilasyon kaynaklı PVD yükselmesi, SağV koroner perfüzyon basıncını azaltır (20).

Tüm standart IV indüksiyon ajanları, PVD ve oksijenasyonu etkilemediklerinden opioidlerle kombinasyon halinde kullanılabilir (21, 22). PVD'yi daha da artırabileceklerinden histamin salan ajanlardan kaçınılmalıdır (20). İnhaler anestezi ajanları 1 MAC'a (minimum alveoler konsantrasyona) kadar, pulmoner vasküler alan üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın güvenle kullanılabilir (23).

PAH Hastasında Kalp Dışı Cerrahi ve Anestezi Yönetimi

Kalp dışı cerrahi geçiren PAH hastalarında perioperatif morbidite riski arttığı için preoperatif değerlendirme ve anestezi yönetimi çok önemlidir (24, 25). PAH hastalarının perioperatif yönetimini için kabul edilen kesin bir protokol yoktur (7). Pro-BNP düzeyi, kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda postoperatif kardiyak mortalite için bağımsız bir ön-gördürücüdür (26).

PAH hastalarında hemodinamik instabilite, kalp yetersizliği, postoperatif sepsis ve solunum yetmezliği riski artmıştır (27). Asidoz, hiperkapni, hipoksemi, hipotermi, sempatik aktivite artışı ve aritmi gibi faktörler; PVD ve pulmoner basınçları artırarak, SağV işlevlerini bozabilir, hemodinamik kollapsa ve ölüme yol açabilirler (20, 28). Tüm bu nedenlerle, anestezi indüksiyonu ve mekanik ventilasyonun başlatılması perioperatif yönetimde zorlu ve kritik anlardır. Anestezi ajanının neden olduğu sistemik vazodilatasyon ve mekanik ventilasyon, ortalama arter basıncında önemli bir düşüşe neden olabilir, koroner perfüzyon basıncını azaltabilir ve SağV kontraktilitesini etkileyebilir (27). En tehlikeli perioperatif komplikasyon, SağV yetmezliğine bağlı hipotansiyondur (25). Oksijen rezervlerini ve dolayısıyla indüksiyon sırasında güvenli apne süresini arttırmak için anestezi başlangıcından önce maske ile preoksijenizasyon uygulanır (29). Anestezi uygulaması hastaları apne ve hipoventilasyona, hipoksemiye, vücut ısısında dalgalanmalara, hipotansiyona ve sempatik uyarılara maruz bırakabilir (8).

SağV işlevindeki yüke bağlı değişiklikler de kalp debisini olumsuz etkileyebilir. SağV ön yükünde aşırı bir artış (örneğin sıvı verilmesi, sıvı yeniden dağılımı veya kan transfüzyonu) duvar stresini ve endokardiyal iskemiyi artırabilir ve ciddi triküspit yetersizliğine ve sistolik SağV işlev bozukluğuna yol açabilir (30). Diyastolik disfonksiyonu olan bir SağV'de ön yükte orantısız bir azalma olması (örn. Vagal aktivite artışı, kanama, aşırı diürez, vazodilatasyon, artmış karın içi basıncı nedeniyle venöz dönüşün bozulması) dekompanseasyona yol açabilir ve kalp debisini düşürebilir (31). SağV ön yükü ve ard yükü kontrol edilerek, inotropik destekle SağV fonksiyonunu destekleyerek kardiyak debi perioperatif olarak optimize edilmelidir (7).

Anestezi indüksiyonunda sağ koroner arter kaynaklı iskemiden kaçınmak önemlidir. İskemiden korunmak için, indüksiyon öncesi invazif yolla arteriyel kan basıncı izlenmesi ve önceden belirlenmiş bir sistemik di-

yastolik kan basıncının hedeflenmesi hayati önem taşır. Santral venöz basınç (SVB) monitörizasyonu, sepsis veya çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalarda sol ventrikül (SolV) dolum basıncını ve sıvı yanıtını tahmin etmede sınırlı uygulamaya sahiptir (32). Bununla birlikte, SolV fonksiyonu korunmuş olan hastalarda, SağV basınç ve hacim yüklenmesine maruz kalır ve SağV'deki bu değişiklikleri değerlendirmek için SVB monitörizasyonu faydalı olabilir (33). Sistemik hipotansiyon ile birlikte SVB 'de bir artış sıklıkla SağV yetmezliği ve dolaşım kollapsının habercisi olabilir (34). Pulmoner arter kateteri, trans-pulmoner termofilüsyon (yani LiD-CO, PiCCO) veya TTE gibi gelişmiş monitörizasyon seçimi, uzmanın deneyimine bağlıdır. Perioperatif TTE, SağV fonksiyonunu, ventriküler dolumu ve triküspit yetersizliğini değerlendirebilir (7).

Dengeli bir anestezi indüksiyon için orta ila yüksek doz opioiler (örn. 2–7 µg kg-1 fentanil), taşikardiye sınırlama ve sistemik vasküler direncin (SVD) azalması açısından güvenilirdir. Propofol'e bağlı hipotansiyonu önlemek için genellikle bir vazopressörle birlikte kullanılır. Etomidat hemodinamik stabilizeye sahiptir ancak adrenal baskılayıcı etkileri nedeniyle çoğu merkezde tercih edilen indüksiyon ajanı değildir. Bazı ilaçlar ile PVD artabilir (örn. ketamin, nitroz oksit ve protamin). Bununla birlikte, birçok çalışma, ketaminin PVD üzerindeki etkisinin minimal olduğunu ve SağV performansını artıran ve SVD'yi koruyan pozitif sempatik etkisiyle dengelenebileceğini ileri sürmektedir (35). Karşılaştırmalı çalışmalar olmamasına rağmen, genel anesteziye bağlı hemodinamik instabiliteyi önlemek için PAH hastalarında spinal veya epidural anestezi kullanımı faydalı olabilir. Bununla birlikte, nöroaksiyel blokaj, SağV miyokard perfüzyonunu tehlikeye atan hipotansiyona neden olabilir ve Eisenmenger sendromlu hastalarda veya patent foramen ovale (PFO) olan PAH hastalarında sağdan sola şantı artırabilir. 'Düşük doz' spinal veya kombine spinal-epidural (KSE) teknikleri SVD üzerinde daha az etkiye sahiptir (36). Dikkatli farmakolojik indüksiyona rağmen, trakeal entübasyon, sedasyon, hipoksemi, sempatik stimülasyon, intratorasik basınçtaki değişiklikler ve hipoventilasyonun etkileri nedeniyle hemodinamik değişikliklere yol açabilir. PPVD'yi artırabileceği ve SağV işlevini etkileyebileceği için mekanik ventilasyon sırasında yüksek plato basıncından kaçınılmalıdır. Gaz değişimini desteklemek ve akciğer hasarını en aza indirmek için düşük tidal hacim (5-7 ml kg) ve düşük PEEP kullanılmalıdır (37). Norepinefrin, vazopressin, fenilefrin veya metaraminol gibi vazokonstriktörler, indüksiyon ajanlarından kaynaklanan SVD düşüşünü ve dolayısıyla koroner perfüzyon basıncını etkili bir şekilde koruyabilir. Kalp dışı cerrahi geçiren PAH hastalarıyla ilgili yakın tarihli bir çalışmada, vakaların %82'sinde perioperatif vazopressör kullanılmıştır (3). Norepinefrin (0,5 µg kg⁻¹ dk⁻¹) çoğu merkezde birinci basamak tedavidir ve SağV yetmezliği modellerinde koroner kan akışını iyileştirir. Düşük doz vazopressin, bu durumda bir PAH krizinde infüzyon veya hatta bolus olarak özellikle yararlı bir seçici sistemik vazokonstriktör olabilir (38). İnotropolar açısından, dobutamin veya dopamin gibi beta1-adrenerjik reseptör agonistleri, anestezi indüksiyonundan önce (proflaktik), anestezi indüksiyonundan sonra ve iyileşmeye kadar SağV performansını iyileştirebilir; ancak hasta taşikardi ve aritmiler açısından dikkatli izlenmelidir. SağV disfonksiyonu tedavisinde bir katekolaminin diğerine üstün olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Milrinon veya enoksimon gibi inodilatörler veya lusitropolar yararlıdır, diyastolik güçlendirme sağlarlar, ancak dilatasyon etkileri nedeniyle genellikle bir vazopressör ile birlikte uygulanır (36).

PAH Hastasında Gebelik ve Anestezi Yönetimi

Pulmoner dolaşım, PAH hastalarında genel hemodinamik stabilizeyi etkileyen önemli unsurlardan biridir. Pulmoner arter basıncını etkileyen faktörler arasında anestezi yaklaşımı, anestezi derinliği, mekanik ventilasyon ayarları, hipoksemi, hiperkapni, kullanılan ilaçların pulmoner damarlar üzerine etkileri ile kardiyak fonksiyon ve hacimdeki değişiklikler bulunur (39,40). Örneğin, hava yolu manipülasyonları ve bazı indüksiyon ajanları PVD'yi akut olarak arttırabilir (41, 42). Aynı zamanda, sedatif/anestetik ilaçlar ventriküler kontraktiletiyi azaltabilir veya SVD'yi azaltabilir (örneğin propofol), bu durum sistemik ve koroner perfüzyon basıncını olumsuz etkiler. Bütün bunlar, özellikle önceden pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ciddi dolaşım kollapsına neden olabilir (42). Ayrıca, anesteziyle ilişkili birçok faktör sistemik dolaşımı azaltabilir. Tüm bunlar, SVD azaldığında hipoksisi ağırlaşan Eisenmenger sendromlu hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Kan basıncındaki dalgalanmalardan ve hipokseminin şiddetlenmesinden kaçınmak için, uygun vazokonstriktörler kullanılarak anestezi ilaçlarının dikkatli titrasyonu yapılmalıdır (43).

PAH hastalarında mortalite oranı daha yüksek olduğu için acil sezaryen doğumdan kaçınılmalıdır. Uygun analjezi altında vajinal doğum öneren yayınlar da vardır (44). Ancak PAH hastalarında erken doğum başlama eğilimine karşı acil sezaryen olasılığını elimine etmek için birçok kurum elektif sezaryen doğumu önermektedir. Anestezi, ciddi kalp hastalığı olan hamile hastaların sonucunu önemli ölçüde etkiler. Hem bölgesel hem de genel anestezinin, PAH hastalarında kardiyovasküler sistemi ciddi şekilde tehlikeye atabilecek tipik yan etkileri vardır ve bu nedenle dikkatle uygulanmalıdır (39). Optimal anestezi ağrıyı yeterince kontrol etmeli, hemodinamideki dalgalanmaları en aza indirilmeli, hem annenin hem de fetüsün oksijenlenmesini sağlamalı ve nihayetinde hastaların sonuçlarını iyileştirmelidir (39).

Sezaryen sırasında hem bölgesel hem de genel anestezi ile anne ölümü benzerdir (~%20) (45). PAH'lı gebelerdeki ölümlerin çoğu, esas olarak sağ kalp yetersizliği ve pulmoner tromboemboli nedeniyle peripartum dönemde meydana gelir (8).

Antikoagülanlar, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında ve trombotik komplikasyon riski taşıyanlarda sıklıkla kullanılır, çünkü gebelik pıhtılaşmayı kolaylaştırıcı bir süreçtir (46). Ancak antikoagülasyon tedavisi, kanama riski kadar anestezi yaklaşımıyla da doğrudan ilişkilidir. Şu anda, antikoagülasyon tedavisi altındaki hastalarda nöroaksiyel anestezinin riskleri, faydalarından daha ağır basmaktadır. Genel olarak, önceden mevcut bir endikasyonu olan hastalarda antikoagülasyon tedavisi gebelik sırasında devam etmelidir (36).

Kardiyopulmoner dekompanseasyona neden olabilecek SVD'deki hızlı bir düşüşten kaçınmak için, lokal anesteziklerin dikkatli titrasyonu ile izole epidural anestezi uygulanması kılavuzlar, fikir beyanları ile literatürde desteklenmektedir (47, 48). Hem genel anestezi hem de pozitif basınçlı ventilasyon; PVD ve sağdan sola şanti artırabileceğinden, özellikle şiddetli PAH hastalarında (Eisenmenger sendromu gibi) izole epidural anestezi faydalıdır (43). Sürekli epidural blok, endotrakeal entübasyon ve ekstübasyonun neden olduğu stresi önleyebilir, PAH hastaları için uygun analjezi sağlayabilir ve postoperatif yoğun bakım ünitesinde kalış süresini önemli ölçüde kısaltabilir. 2018 ESC Kardiyovasküler Hastalıklarda Gebelik göre sürekli epidural blok, PAH hastaları için ilk tercih olmalıdır (44). Antikoagülasyon tedavisi gören veya kalp yetersizliği olan ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda genel anestezi düşünülmelidir. Genel anestezi, dolaşım kontrolünü kolaylaştırır ve ameliyat stresini ortadan kaldırır. Ameliyat sırasında hastanın durumunun kötüleşmesi durumunda doğrudan diğer invazif tedaviler veya dolaşım desteği sağlanabilir. Genel anestezinin bu tür hastalar üzerindeki potansiyel yan etkileri arasında pozitif basınçlı ventilasyonun neden olduğu PVD'nin artışı, trakeal entübasyonun neden olduğu stres ve uzun süreli mekanik ventilasyonun neden olduğu solunum enfeksiyonları bulunmaktadır (49).

Oksitosin, SVD'yi hızla düşürürken PVD'yi artırabildiğinden, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarını önemli ölçüde azaltır ve belirgin hemodinamik bozukluklara neden olur (50). Ek olarak, oksitosinin hızlı enjeksiyonu, düşük kan hacmi olan hastalarda aşırı hemodinamik dalgalanmalara ve hatta dolaşım kollapsına neden olabilir. Perioperaif oksitosin ihtiyacı varsa intravenöz bolus dozundan kaçınılmalı; bunun yerine, intrauterin <5 IU enjeksiyon veya minimum infüzyon hızında sürekli intravenöz infüzyon gibi düşük dozlu bir uygulama önerilir (51). Ergometrin ve prostaglandin F2α gibi diğer hemostatik ajanlar da pulmoner vazokonstriksiyon üzerindeki etkileri nedeniyle PAH'da kontrendikedir (39).

Pediyatrik PAH Hastasında Anestezi Yönetimi

Pediyatrik pulmoner hipertansiyonlu çocuğa anestezi verilmesi, morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Literatürde perioperatif kardiyak arrest ve ölüm riskinin, anestezi veya sedasyon uygulanan tüm çocuklara kıyasla en az 20 kat arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (52). Pediyatrik PAH en sık yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve vakaların çoğunda, bebeklik döneminde pulmoner arter basıncı önemli ölçüde geriler. Gerilemeyen olgularda yenidoğan persistan PAH tanısı konur. Çoğu hastada, bu dönemde anestezi gerektirmez; bununla birlikte, şiddetli hastalıkta erken ölüm önemlidir (53).

Sonuç

PAH hastalarında ayrıntılı bir anestezi yönetim planı önceden yapılmalı ve ideal olarak multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Rejyonel anestezi uygulanabilen hastalarda genel anesteziden uzaklaşılabilir. İndüksiyon öncesi invazif arteriyel hemodinamik izleme önemlidir ve önemli sıvı kaymaları veya kanamanın beklendiği majör cerrahi için santral venöz basınç takibi yapılmalıdır. İndüksiyon ajanlarının veya nöraksiyel blokajın vazodilatör etkilerine karşı koymak için vazopresörlere ihtiyaç duyulabilir. Yüksek riskli vakalarda, anestezi indüksiyonundan önce bir inotrop veya bir vazopressör başlatılmalı ve postoperatif devam edilmelidir. İntraoperatif ventilasyon, düşük plato basınçları ile bir 'SağV koruyucu' strateji benimsemelidir. Yeterli analjezi çok önemlidir ve erken ekstübasyon planlanmalıdır (54).

Doğru hasta seçimi, ameliyat dışı seçeneklerin de değerlendirilmesi, mümkünse genel anestezi dışı anestezi uygulamalarına yönelmek, PAH ilaçlarının optimizasyonu ve PAH konusunda bilgili anestezistler tarafından intraoperatif bakım verilmesi yüksek riskli hastalarda sonuçların iyileştirilmesinde faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. N.R. Smilowitz, A. Armanious, S. Bangalore, H. Ramakrishna, J.S. Berger Cardiovascular outcomes of patients with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery *Am J Cardiol*, 123 (2019), pp. 1532-1537
2. A. Deljou, M. Sabov, G.C. Kane, et al. Outcomes after noncardiac surgery for patients with pulmonary hypertension: a historical cohort study *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34 (2020), pp. 1506-1513
3. G. Ramakrishna, J. Sprung, B.S. Ravi, K. Chandrasekaran, M.D. McGoon Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality *J Am Coll Cardiol*, 45 (2005), pp. 1691-1699
4. R. Kaw, V. Pasupuleti, A. Deshpande, T. Hamieh, E. Walker, O.A. Minai Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery *Respir Med*, 105 (2011), pp. 619-624
5. M. Disselkamp, D. Adkins, S. Pandey, A.O.C. Yataco Physiologic approach to mechanical ventilation in right ventricular failure *Ann Am Thorac Soc*, 15 (2018), pp. 383-389
6. S. Meyer, V.V. McLaughlin, H.J. Seyfarth, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey *Eur Respir J*, 41 (2013), pp. 1302-1307
7. Price LC, Martinez G, Brame A, et al. Perioperative management of patients with pulmonary hypertension undergoing non-cardiothoracic, non-obstetric surgery: a systematic review and expert consensus statement. *Br J Anaesth*. 2021 Apr;126(4):774-790.
8. Sarkar MS, Desai PM. Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. 2018 Apr-Jun;21(2):116-122.
9. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: Pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology*. 2003;99:1415-32.
10. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: Predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1691-9
11. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.
12. Zayek M, Hamm C, O'Donnell K, Eyal F. Induced moderate hypothermia markedly exacerbates pulmonary hypertension and dysoxia in a neonatal piglet model of elevated pulmonary vascular resistance. *Crit Care*. 2000;4(Suppl 1):P203.
13. Schulmeyer MC, Santelices E, Vega R, Schmied S. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:768-71.
14. Hofer CK, Zollinger A, Rak M, et al. Therapeutic impact of intra-operative transoesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *Anaesthesia*. 2004;59:3-9.
15. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Echophysiology: The transesophageal echo probe as a noninvasive swan-ganz catheter. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:36-45.
16. Fox C, Kalarickal PL, Yarborough MJ, Jin JY. Perioperative management including new pharmacological vistas for patients with pulmonary hypertension for noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:467-72.
17. Jenkins J, Lynn A, Edmonds J, Barker G. Effects of mechanical ventilation on cardiopulmonary function in children after open-heart surgery. *Crit Care Med*. 1985;13:77-80.
18. Chakravarthy M, Thimmangowda P, Krishnamurthy J, Nadiminti S, Jawali V. Thoracic epidural anesthesia in cardiac surgical patients: A prospective audit of 2,113 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19:44-8.
19. MacKnight B, Martinez EA, Simon BA. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12:91-6.
20. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:411-6.
21. Mertens E, Saldien V, Coppejans H, Bettens K, Vercauteren M. Target controlled infusion of remifentanyl and propofol for cesarean section in a patient with multivalvular disease and severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001;52:207-9.
22. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, Daugherty MO, Uncles DR. Direct effects of intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. *Anesth Analg*. 1994;78:961-6.
23. Rinne T, Zwissler B. Intraoperative anesthetic management in patients with pulmonary hypertension. *Intensiv Notfallbeh*. 2004;29:4-13.
24. Thunberg CA, Gaitan BD, Grewal A, Ramakrishna H, Stansbury LG, Grigore AM. Pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: Pathophysiology, perioperative management, and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:551-72.
25. McGlothlin D, Ivascu N, Heerdt PM. Anesthesia and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55:199-217.
26. Rodseth RN, Biccard BM, Chu R, et al. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing non-cardiac surgery: Systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;119:270-83.
27. Gille J, Seyfarth H-J, Gerlach S, Malcharek M, Czeslick E, Sablotzki A. Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary hypertension? *Anesthesiol Res Pract*. 2012 2012;2012:356982. doi:10.1155/2012/356982.
28. Strumpher J, Jacobsohn E. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: Physiology and perioperative management. *J Cardiothorac*

- Vasc Anesth. 2011;25:687–704.
29. Spoelstra-de Man AME, Smit B, Oudemans-van Straaten HM, Smulders YM. Cardiovascular effects of hyperoxia during and after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2015;70:1307–19.
 30. R. Naeije, R. Badagliacca The overloaded right heart and ventricular interdependence *Cardiovasc Res*, 113 (2017), pp. 1474-1485
 31. J.T. Marcus, B.E. Westerhof, J.A. Groeneveldt, H.J. Bogaard, F.S. de Man, A. Vonk Noordegraaf Vena cava backflow and right ventricular stiffness in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J*, 54 (2019), p. 1900625
 32. M.M. Hoeper, T. Kramer, Z. Pan, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model *Eur Respir J*, 50 (2017), p. 1700740
 33. L. Elif Sade, O. Gulmez, S. Eroglu, A. Sezgin, H. Muderrisoglu Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery *J Am Soc Echocardiogr*, 20 (2007), pp. 982-988
 34. J. Wink, R.B.P. De Wilde, P.F. Wouters, et al. Thoracic epidural anesthesia reduces right ventricular systolic function with maintained ventricular-pulmonary coupling *Circulation*, 134 (2016), pp. 1163-1175
 35. R.S. Loomba, S.B. Gray, S. Flores Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension *Congenit Heart Dis*, 13 (2018), pp. 646-654
 36. J. Monagle, S. Manikappa, B. Ingram, V. Malkoutzis Pulmonary hypertension and pregnancy: the experience of a tertiary institution over 15 years *Ann Card Anaesth*, 18 (2015), pp. 153-160
 37. L.C. Price, P. Forrest, V. Sodhi, et al. Use of vasopressin after Caesarean section in idiopathic pulmonary arterial hypertension *Br J Anaesth*, 99 (2007), pp. 552-555
 38. Y. Sugawara, Y. Mizuno, S. Oku, T. Goto Effects of vasopressin during a pulmonary hypertensive crisis induced by acute hypoxia in a rat model of pulmonary hypertension *Br J Anaesth*, 122 (2019), pp. 437-447
 39. Wang J, Lu J. Anesthesia for Pregnant Women with Pulmonary Hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Jul;35(7):2201-2211.
 40. JK. Lu Key links to improve peri-operative management quality of pregnant women with critical heart disease *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 54 (2019), pp. 149-
 41. PR Hickey, SM Retzack Acute right ventricular failure after pulmonary hypertensive responses to airway instrumentation: Effect of fentanyl dose *Anesthesiology*, 78 (1993), pp. 372-376
 42. L Hohn, A Schweizer, DR Morel, et al. Circulatory failure after anesthesia induction in a patient with severe primary pulmonary hypertension *Anesthesiology*, 91 (1999), pp. 1943-1945
 43. L Mishra, N Pani, R Samantaray, et al. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: Use of epidural anesthesia and analgesia for elective cesarean section *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 30 (2014), pp. 425-426
 44. V Regitz-Zagrosek, JW Roos-Hesselink, J Bauersachs, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3165-3241
 45. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881–5.
 46. DG Halpern, CR Weinberg, R Pinnelas, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 457-476
 47. ML Meng, R Landau, O Viktorsdottir, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: A report of 49 cases at four tertiary North American sites *Obstet Gynecol*, 129 (2017), pp. 511-520
 48. J Zhang, J Lu, X Zhou, et al. Perioperative management of pregnant women with idiopathic pulmonary arterial hypertension: An observational case series study from China *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32 (2018), pp. 2547-2559
 49. S Rex, S. Devroe Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension *Curr Opin Anaesthesiol*, 29 (2016), pp. 273-281
 50. JS Thomas, SH Koh, GM Cooper Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section *Br J Anaesth*, 98 (2007), pp. 116-119
 51. E Langesaeter, LA Rosseland, A Stubhaug Haemodynamic effects of repeated doses of oxytocin during Caesarean delivery in healthy parturients *Br J Anaesth*, 103 (2009), pp. 260-262
 52. Chau DF, Gangadharan M, Hartke LP, et al. The post-anesthetic care of pediatric patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;20:63-73.
 53. Latham GJ, Yung D. Current understanding and perioperative management of pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Anaesth*. 2019 May;29(5):441-456. doi: 10.1111/pan.13542. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30414333.
 54. M.M. Hoeper, R.L. Benza, P. Corris, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension *Eur Respir J*, 53 (2019), pp. 1-12

PULMONER HİPERTANSİYON HASTASINDA BESLENME NASIL OLMALI?

Dyt. Eda Nur Gürses¹, Dyt. Habibe Kaya¹, Doç Dr. Nihan Kahya Eren²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD

Kardiyovasküler hastalıklarda diyet düzenlemesi tedavinin önemli basamaklarından biridir. Sistemik hipertansiyon tedavisi ilk basamakta diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir (1). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında diyet önerilerinde tedavi kılavuzları, klasik olarak su ve tuz kısıtlaması önermekle birlikte, bu hasta grubunda diyet ve yaşam tarzı ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır (2). Son yıllarda PAH hastalarında besin durumunun bozulduğu; bu hasta grubunda görülen artmış enerji ihtiyacı, artmış protein katabolizması, splanknik konjesyon (dalak bölgesinde kan göllenmesi), PAH patogeneğinde yer alan metabolik değişiklikler ve PAH spesifik ilaçların bağırsak üzerine etkilerinin besin eksikliğine yol açan potansiyel sebepler olabileceği öne sürülmüştür (3,4). PAH hastalarında, D vitamini, C vitamini ve demir eksikliğinin genel popülasyona göre daha sık olduğu ve bu besin eksikliklerinin hastalığın şiddeti ve ilerlemesinde rol oynayabileceği de öne sürülmektedir (5-10). Bu göreceli eksikliklerin düzeltilmesi, potansiyel olarak anlamlı bir klinik etkiye sahip olabilecek basit bir değişikliği içerebilir. Hasta bakım ekibine bir beslenme uzmanının dahil edilmesi, özellikle bu alandaki veriler geliştikçe faydalı olabilir (11).

Tuz ve Sıvı Alımı

Diyet ve sıvı alımı konusunda, uzman pulmoner hipertansiyon merkezlerinde sıvı tutulumunu azaltmak için hem tuz hem de sıvı alımının azaltılması yaygın bir uygulamadır (12). PAH ve kronik sağ ventrikül yetersizliğinin yönetiminde diyetle tuz kısıtlaması önemlidir ve hastaların düşük tuzlu bir diyet izlemeleri önerilir. ‘Düşük tuzlu diyet’ tanımı ülkeden ülkeye göre değişmekle birlikte genel olarak günlük tuz alımını <5 g (2 g sodyum) ile sınırlandırması önerilmektedir (13). Hastalar ayrıca dondurma, işlenmiş meyve suları veya konserve sebzeler gibi farkında olmayabilecekleri yüksek tuz içeriğine sahip gıdaların tuz içeriği konusunda da eğitilmelidir.

PAH ile ilişkili sağ ventrikül yetersizliği olan hastaların sıvı alımlarını günde 1.5 ile 2.0 L ile sınırlamaları önerilir (14). Genel olarak, hastaların böbrek fonksiyonlarını korumak için günde en az 1 L sıvı içmeleri önerilmektedir (13). Ancak, bu miktar kişiden kişiye ve hava durumuna göre değişebilmektedir. Genel olarak, hastaların bir saat içinde 1 L’den fazla sıvı tüketmeleri önerilmez. Ayrıca, hastalar halihazırda diüretik tedavisi altında ve ödemsiz ise günlük sıvı alımının 1,5–2 L ile sınırlandırılması; eğer kilo alımı ve ödem gelişimi söz konusu ise sıvı alımının 1,5 L’ye düşürülmesi önerilmektedir. Bazı vakalarda diüretik dozunun arttırılmasına rağmen ödem halen devam ediyorsa, renal fonksiyonun yakın takip edilmesi koşulu ile sıvı alımının 1 L’ye kadar azaltılabileceği bildirilmektedir. Tuz ve sıvı alımıyla ilgili kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle, sıvı ve tuz kısıtlamasında hastanın koşullarına göre kişiselleştirilmiş bir yönetim kararı olmalıdır.

Sodyum ve sıvı kısıtlaması, sıklıkla pulmoner hipertansiyonu komplike hale getiren sağ kalp yetersizliğinin klinik belirtilerini hafifletmek için önemli, ancak belki de yeterince kullanılmayan bir stratejidir (12). Tuz ve sıvı miktarı tüketim miktarının izlemi ve önemi PAH hastasını izleyen hekim tarafından hastanın klinik durumuna göre her vizitte hastaya hatırlatılmalı ve fonksiyonel sınıf 3 ve üstü hastalarda günlük kilo takibi ve sıvı alım takibi hastalara benimsetilmelidir. Bu konuda yeterli araştırma olmadığı için kılavuzlara giren öneriler yeterince ayrıntılı olamamaktadır.

D vitamini

İnsanlarda D vitamininin başlıca kaynağı, güneşe maruz kalmaya bağlı bir kimyasal reaksiyon yoluyla deride gerçekleşen biyosentezdir. Daha az miktarlarda da olsa, yağlı balık ve mantarlardan olmak üzere diyetten de elde edilebilir. 25-hidroksi-vitamin D'nin serum düzeyinin 20 ng/dl'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır ve bu durumda D vitamininin takviye edilmesi önerilmektedir (15).

D vitamini eksikliği, klasik olarak kemik hastalıkları ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, D vitamini reseptörleri kalsiyum ve fosfor homeostazını (dengesini) sağlayan dokular dışında pek çok dokuda da bulunmaktadır. D vitamini eksikliğin kemik hastalıkları dışında enfeksiyonlar, kanser, solunum ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğu saptanmıştır (16,17,18).

D vitamini reseptörlerinin vasküler yapıda endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde de bulunduğu; vasküler yapıda hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptosis, hücre adezyonu, oksidatif stres, anjiyogenez ve antienflamatuar süreçlerde rol oynadığı saptanmıştır (16). Bu bulgulardan yola çıkarak D vitamini eksikliğin PAH patofizyolojisinde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tanaka ve ark. PAH'lı farelere kolekalsiferol içeren diyet verildiğinde sağkalımın uzadığını ve sağ ventrikül yeniden şekillenmesinde olumlu değişiklikler olduğunu saptamışlardır (5). Ancak bu çalışmada, kolekalsiferol tedavisi ile pulmoner arter basıncında düşme saptanmamıştır. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, PAH'lı hastalarda D vitamini eksikliğin oldukça sık görüldüğü, PAH hastalarının D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (6, 19).

D vitamini tedavisinin klinik sonuçları üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, toplam 22 PAH hastasına haftalık 50.000 IU kalsiferol tedavisi verilmiş, 3 aylık tedavi süreci sonrasında 6 dakika yürüme mesafesinde başlangıca göre anlamlı artış, sağ ventrikül boyutunda anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (15). Ancak D vitamin tedavisi sonrası B-natri-üretik peptit (BNP) düzeylerinde veya fonksiyonel kapasitede anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Her ne kadar D vitaminin PAH hastalarında teröpatik kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmasa da; bütün bu veriler D vitamini eksikliğin PAH hastalarında sık görüldüğüne ve D vitamini tedavisinin bu hasta grubunda faydalı etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir. Bu hasta popülasyonunda D vitamini eksikliğin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, serum D vitamini düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Ciddi D vitamini eksikliği gösteren PAH hastalarında, optimal seviyeleri elde etmek için verilen D vitamini takviyesi kemik kırıklarını %70 oranında önleyebilecek gerekli bir müdahaledir (20, 21). Bu hasta grubunda, D vitamini takviyesi kalsiyum ve fosfat homeostazını ve kemik sağlığını iyileştirmenin yanı sıra, PAH semptomlarını iyileştirmeye ve hastalığın ilerlemesini önlemeye de yardımcı olabilir. Ancak tüm bu veriler D vitamini takviyesinin PAH hastalarına rutin uygulamasının kılavuz önerisi haline gelmesini sağlayacak nitelik ve nicelikte değildir. Bu nedenle PAH hastalarında rutin D vitamini ölçülmesi önerilmemekle birlikte, bu hastalarda D vitamini eksikliğin normal popülasyona göre daha fazla olabileceği akıld tutulmalıdır. D vitamini düşük olan hastalarda da takviye genel kurallara uygun yapılmalı ve yağda eriyen bir vitamin olarak toksitesi olabileceği unutulmamalıdır.

C vitamini

Askorbik asit olarak da bilinen C vitamini, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan suda çözünen bir vitamindir. C vitamini, doku onarımında görev alan birçok enzimin aktivitesi için gereklidir. Ayrıca, bağışıklık sistemi işlevi için önemlidir ve bir antioksidan olarak işlev görür. Şiddetli C vitamini eksikliği, genel halsizliğe, anemiye, cilt kanamalarına, diş eti hastalıklarına ve diş kaybına yol açar (22,23).

C vitamini eksikliği, serum konsantrasyonunun < 0,2 mg/dL olması olarak tanımlanır ve uzun süre C vitamini alımı kritik miktarın (10 mg/gün) altına düştüğünde ortaya çıkar (24). Yara iyileşmesinde bozulma, peteşiyal kanamalar, foliküler hiperkeratoz, diş eti hipertrofisi ve kanamayı içeren iskorbüt özellikleri ile ilişkilidir. C

vitamini, kolajen sentezi ve bağ dokusu bütünlüğü için gerekli olan prolin ve lizin hidroksilasyonunun ayrılmaz bir parçasıdır. C vitamini ayrıca, sağlıklı endotel fonksiyonu için hayati önem taşıyan nitrik oksit sentazın aktivitesini artıran endotel hücre tetrahidrobiopterin içeriğini arttırmaya da etki eder (25, 26). Hem demir hem de C vitamini, hipoksi ile indüklenebilir aile hidroksilazlarını uyarır; herhangi birinin eksikliği, hipoksi ile indüklenebilir aile transkripsiyon faktörlerinin ve kritik oksidaz enzimlerinin yukarı regülasyonuna yol açar, bu da PAH'a yatkınlık oluşturan endotel disfonksiyonunu teşvik eder (27, 28). Demirin diyetle emilimi ve eritropoez için tek demir kaynağı olan transferrinden maksimum demir alımı için de C vitamini gereklidir. Deneysel hayvan modelleri, C vitamini ve diğer antioksidanların PAH gelişimini ve ilerlemesini geriletmede etkin olabileceğini göstermiştir, ancak bu faktörler insanlarda yeterince araştırılmamıştır (29, 30). Diğer taraftan, literatürde iskorbüt ile ilişkili pulmoner hipertansiyon vakaları da bildirilmiştir. (31,32,33)

C vitamini eksikliğinde PAH gelişimi için iki olası mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi, C vitamini vazodilatör ve antiproliferatif kapasiteye sahip endotel NO'nun kullanılabilirliğini artırır. İkincisi, C vitamini eksikliği prolinhidroksilazları, hücrel oksijen sensörlerini inaktive ederek, hipoksi-indüklenebilir faktörü (HIF) oksijen kontrolünden ayırır. Kontrolsüz HIF aktivitesi, pulmoner hipertansiyonun ortaya çıkmasına yol açabilir. Batı toplumlarında nadir görülen klinik iskorbütten ziyade orta derecede C vitamini eksikliğinin PAH patogenezinde rol oynayıp oynamadığı ise bilinmemektedir (34). Tüm bu veriler, PAH olgularında C vitaminin rutin ölçümü ve takviyesini aydınlatacak, yönlendirecek nitelikte değildir. Günümüzde dengeli beslenme koşulları ile C vitamini eksikliği gelişme riski düşük olduğundan, enfeksiyon durumları hariç C vitamininin rutin takviyesi PAH hastalarında uygun görünmemektedir.

Demir Eksikliği

Demir eksikliği, dünya çapında aneminin en yaygın nedeni olup; özellikle kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalıkları gibi belirli kronik hastalıklarda yaygındır. Son veriler, idiyopatik PAH hastalarında da demir eksikliğinin yaygın olduğunu ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8-10). İdiyopatik PAH hastalarının %40'ında demir eksikliği olduğu, anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği olan hastalarda 6 dakika yürüme testi ile ölçülen egzersiz kapasitesinin daha kısıtlı olduğunu bildirilmiştir (9). PAH hastalarında demir eksikliğinin nedeni net olmamakla birlikte, düşük demir alımı, demir emiliminde azalma, artmış demir kaybı ve artmış eritropoez nedeniyle demir kullanımında artışa bağlı olabilir (36-38). Demir, hipoksiye karşı oluşan pulmoner vazokonstriktör yanıtı ve pulmoner arter basıncını etkilemektedir (39,40). Demir eksikliği sadece pulmoner dolaşımı değil aynı zamanda miyokard ve iskelet kası fonksiyonunu ve oksidatif enerji metabolizmasını da etkileyerek PAH olgularında hastalık sürecini ve egzersiz kapasitesini olumsuz etkilemektedir.

PAH olgularında demir takviyesi ile ilgili elimizdeki veriler ise oldukça kısıtlıdır. Ferröz sülfat (Fe^{2+}), ferröz glukonat ve ferröz fumarat içeren oral demir formlarının PAH'lı olgularda iyi tolere edilmediği ve ilaç etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (8, 41). Yakın zamanda yapılan küçük çaplı bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan pulmoner hipertansiyonlu olgularda oral ferrik maltozun bu hasta grubunda iyi tolere edildiği, demir ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı artış sağladığı, sağ ventrikül fonksiyonunda ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (42). Demir eksikliği olan 20 PAH'lı hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada intravenöz (İV) verilen ferrik karboksimaltoz tedavisi sonrası vücut demir depolarının arttığı, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin iyileştiği saptanmıştır (43). Bununla birlikte, yakın zamanda yayınlanan randomize bir çalışmada, anemi eşlik etmeyen demir eksikliği olan PAH'lı hastalarda, İV demir tedavisi ile vücut demir düzeyinde anlamlı artış sağlanmasına rağmen egzersiz kapasitesinde veya pulmoner vasküler dirençte anlamlı bir fark izlenmemiştir (44). Dolayısıyla, bu hasta grubunda parenteral demir tedavisi ile oral demir tedavisini karşılaştıran, bu tedavilerin klinik sonuçları üzerine etkilerini araştıran daha büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Siyanozun eşlik ettiği konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH olgularında, siyanoza sekonder gelişen eritrositozun demir eksikliğine yol açtığı bilinmektedir. Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH'da demir takviye-

sinin aşırı eritropoezi uyarak hemokonsantrasyon bulgularını artırabileceği ileri sürülmekte idi (45). Ancak, yeni bir çalışmada, 142 siyanotik PAH'ı ve demir eksikliği olan hastada İV demir tedavisinin İV demir tedavisi ile hemoglobin, hematokrit ve serum demir düzeylerinde anlamlı artış olduğu halde hiçbir hastada İV demir takviyesi sonrası 'rebound' etki olarak aşırı eritropoez veya plazma viskozitesinde artış saptanmadığı bildirilmiştir (46). Bugün için kılavuzlar PAH hastalarında demir eksikliğini; serum ferritin düzeyinin 100 µg/L altında olması veya serum ferritin düzeyi 100–299 µg/L iken transferrin saturasyonunun <%20 olması olarak tanımlamaktadır. Güncel kılavuzlar PAH hastalarında demir tedavisi ile ilgili olarak; demir eksikliği anemisi olan olgularda İV demir tedavisi verilmesini; konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH'da ise demir eksikliği mevcudiyetinde demir takviyesini önermektedir (2). Öte yandan, PAH hastalarında demir eksikliğin yaygın olmasından ötürü, bu hastaların diyetinde demirden zengin olan kırmızı et ve balığa; bitkisel gıdalardan baklagiller ve koyu yeşil yapraklı bitkilere düzenli olarak ve yeterli miktarlarda yer verilmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.

K vitamini

Diyette alınan K vitamini özellikle coumadine kullanan PAH hastalarında önemlidir. K vitamini özellikle ıspanak, pazı, brokoli gibi yeşil sebzelerde; bunun yanında et ürünleri, süt ürünleri, yumurta, sakatatlarda; nar, kivi, böğürtlen gibi meyvelerde; fındık, ceviz gibi kuru yemişlerde bulunmaktadır. PAH hastalarında coumadine kullanımı söz konusu ise bu besinlerin diyetdeki düzeyine dikkat edilmelidir. Bu hastalara yaklaşımımız az yeşillik yemek yerine sabit miktarda yenmesi şeklinde olmalıdır. Kişi az, orta veya çok düzeyde yese de önemli olan hep sabit miktarlarda günlük almasıdır.

Flavonoidler

Flavonoidler, meyve ve sebzelerde bol ve yaygın olarak bulunan, bitki büyümesine ve gelişmesine katkıda bulunan; bir dizi kardiyometabolik bozuklukta biyolojik olarak koruyucu etkilere sahip, gıda ve tıpta önemli uygulamaları olan önemli bir ikincil metabolit sınıfıdır (47,48). Flavonoidler meyve, sebze, çay, kakao ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bol miktarda bulunur.

Diyette flavonoid tüketimi ile kardiyometabolik hastalık gelişim riski arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (48,49). Bu çalışmalarda, flavonoidlerin anti-enflamatuar, antioksidan, anti-proliferatif, hipolipidemik, antitrombotik ve vazodilatör etkileri ile kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel etkilerinin olduğu gösterilmiştir (48,49). Düzenli flavonoid tüketimi, kardiyovasküler koruyucu etkiler göstermekte ve birçok kardiyovasküler hastalığın, özellikle hipertansiyonun başlangıcını veya ilerlemesini azaltabilmektedir (50).

Doğal flavonoidlerin pulmoner arterde oluşturduğu vazodilatör etki, pulmoner arter düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve oksidasyonu engelleyici etkileri sayesinde PAH gelişimini engellediğine dair veriler elde edilmiştir (49). Ek olarak, flavonoidler açık anti-enflamatuar etki sunmakta ve vasküler endoteldeki apoptotik süreçleri modüle edebilmektedirler. Ancak, bu çalışmalar hayvan modelleriyle sınırlıdır. Dolayısıyla, flavonoidlerin klinik sonuçlarının araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. PAH hastalarında standart kişilerin diyetinden farklı bir flavonoid içeriğine şu an için gereksinim yoktur.

Mikrobiyota

Mikrobiyota; gastrointestinal sistem, ağız, deri ve genitoüriner sistem gibi vücudun birçok bölümünü kolonize eden karmaşık bakteri, arke, mantar, virüs ve protist topluluklarından oluşur. Mikrobiyotanın bileşimindeki bir dengesizlik olarak tanımlanan disbiyoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği, obezite ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (51). Ayrıca, PAH'lı hastalarda bağırsak ve hava yolu mikrobiyotasında disbiyoz gözlenmiştir. Bağırsak disbiyozu ile PAH patogenezi arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündüren kanıtlar ışığında, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun, PAH'da potansiyel bir terapötik seçenek olabileceği ileri sürülmüştür (52). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi

diyet, antibiyotikler, prebiyotikler, probiyotikler ve/veya fekal mikrobiyota transplantasyonu olarak da bilinen bağırsak mikrobiyota transplantasyonu ile modüle edilebilmektedir.

Son zamanlarda fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bağırsak mikrobiyotasının antibiyotik kaynaklı modifikasyonunun, PAH gelişimini baskıladığı; disbiyozun PAH gelişmesinde ve ilerlemesinde nedensel bir rol oynayabileceği gözlemlenmiştir (53). Ayrıca mezenşimal kök hücre tedavisinin farelerde hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonu baskıladığı ve değişmiş bağırsak mikrobiyotasının pulmoner hipertansiyon gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (54). Bir başka çalışmada ise Sharma ve ark. elde ettikleri veriler sonucunda farelerde PAH ile birlikte bağırsak patolojilerinin de ortaya çıktığını ve bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini bildirmişlerdir (55). Tüm bu veriler, PAH hastalarında probiyotik ve prebiyotiklerin rutin kullanımını önerecek nicelik ve nitelikte değildir. Ancak mikrobiyom dengesinin sağlanması amacıyla yeterli ve dengeli bir beslenme planı kapsamında günlük lif alımının artırılmasına özen gösterilmeli ve doğal yoğurt, kefir gibi probiyotik kullanımı özendirilmelidir. Diğer taraftan, iyi bir probiyotik olan turşunun ise içerdiği aşırı tuz nedeniyle fonksiyonel sınıf 3 ve 4 hastalarda kullanımı kısıtlanmalıdır.

SONUÇ

PAH hastalarında medikal tedavi ile hastalığın seyrinde anlamlı iyileşme sağlanmakla birlikte, bu hastaların yönetiminde beslenme ve yaşam tarzının düzenlenmesi de hastanın yaşam kalitesini arttırmayı sağlayan ve hastalığın gidişatını üzerinde olumlu etkileri olabilecek önemli bir adım olacaktır. Bu amaçla, hastanın günlük beslenme düzeninde kullandığı tuz miktarı önemlidir ve öneri olarak özellikle sağ kalp yetersizliği olan hastalar düşük tuzlu bir diyetle yönlendirilmelidir. Hastanın günlük sıvı gereksinimi ise yaş, boy, kilo, fiziksel aktivite durumu, ek hastalık varlığı ve biyokimyasal parametreler ile birlikte değerlendirilerek; kişiye özgü olarak belirlenmelidir. Bireysel özelliklere göre düzenlenen diyetle dengeli bir makro ve mikro besin ögesi tüketimi amaçlanmalıdır. D vitamini, C vitamini ve demir gibi mikro besin öğelerinin eksiklik durumu PAH ile ilişkili bulunduğundan, bu besin öğelerinin etkin bir biyoyararlanımla istenen düzeylerde tutulması önemlidir. Dengeli bir diyet düzeninde rutin olarak bulunan meyve ve sebzelerin içerdikleri flavonoidlerin sağladığı antioksidan etki nedeniyle bu besinlerin gereken porsiyonlarda tüketiminin sağlanması önemlidir. Mikrobiyotadaki dengesizlik durumu olarak da adlandırılan disbiyoz çeşitli hastalıklarla ilişkilidir ve disbiyozun PAH patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Mikrobiyom dengesinin sağlanması amacıyla başta yeterli ve dengeli bir beslenme planına ek olarak günlük lif alımına, probiyotik ve prebiyotik kullanımına özen gösterilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak PAH hastalarında çeşitlendirilerek dengelenmiş, uygun pişirme yöntemleriyle hazırlanmış, bireyin özelliklerine uygun olarak kalori ve içerik hesaplaması yapılmış bir diyet düzeni gerekmektedir. Yaşam tarzındaki gerekli değişiklikler hastaya ve hastalığa yönelik olarak ve sürdürülebilirlik hedeflenerek yapılmalıdır. Esasen bu hasta grubunda beslenme önerileri ile ilgili olarak elimizdeki veriler oldukça kısıtlı olmakla birlikte, bu hastalara da kardiyovasküler hastalıklarda önerilen diyetle benzer bir beslenme planı yapılması akılcıdır. Dolayısıyla bu hastalara, lif içeriği yüksek (20-25 gr/gün), toplam enerjinin %25-30'unun yağlardan sağlandığı, doymuş yağ oranı toplam enerjinin %7'sinden daha az olan, transyağ içeriği toplam enerjinin <%1 olan, toplam enerjinin %45-55'i karbonhidratlardan sağlanan, diğer taraftan toplam enerjinin %10'dan azı ilave şekerlerden (meyve, süt ürünleri gibi doğal gıdalarda bulunan miktara ek olarak) gelen bir diyet planı önerilebilir. Diyetin karbonhidrat içeriğinin kompleks karbonhidratlardan sağlanması lif alımının artırılmasına da yardımcı olacaktır. Hastalarımıza kolaylık olması için aşağıda örnek bir günlük yeme planı ve 1 yemek tarifi sunulmuştur (Tablo 1, Tablo 2). Burada paylaşılan yeme planı ileri evre kalp yetersizliği olmayan, diyabet veya kilo sorunu olmayan olgular baz alınarak hesaplanmıştır.

Tablolar

Tablo 1.

1500 KALORİLİK PAH HASTALIĞINA UYGUN BESLENME PLANI (not: bu yeme planı kalp yetersizliği olmayan diyabetik veya kilo sorunu olmayan hastalar baz alınarak hazırlanmıştır)		
KAHVALTI (07.00-09.00)		
• Şekersiz, limonlu, açık çay (adaçayı, ıhlamur vb.) • 2 dilim yarım yağlı beyaz peynir VEYA 6 yemek kaşığı tuzsuz lor peyniri • 10 adet tuzsuz yeşil/siyah zeytin VEYA 2 tam ceviz içi VEYA 8-10 adet badem, fındık • 3 ince dilim tam buğday/ karışık tahıllı/ çavdarlı ekmek • Domates, salatalık, biber, yeşillik (tuzsuz, yağsız)		
ARA ÖĞÜN (10.00-11.00)		
• 1 porsiyon meyve		
ÖĞLE (13.00-14.00)		
• Hindili & Sebzeli dürüm (tarifi aşağıda bulunmaktadır) • 1 su bardağı yarım yağlı ayran (tuzsuz) • Sınırsız yeşil salata (tuzsuz, yağsız)		
ARA ÖĞÜN (16.00-17.00)		
• 1 porsiyon meyve • 2 yemek kaşığı yarım yağlı yoğurt VEYA 1 çay bardağı yarım yağlı süt/kefir		
AKŞAM (18.00-19.00)		
• 1 kepçe çorba (çok yoğun kıvamlı, kremalı, yağlı, unlu olmamalıdır) • 4-5 yemek kaşığı susuz sebze yemeği • 2 yemek kaşığı yarım yağlı yoğurt VEYA 1 su bardağı ayran • 2 ince dilim tam buğday/ karışık tahıllı/ çavdarlı ekmek • Sınırsız yeşil salata (tuzsuz, yağsız)		
ARA ÖĞÜN (21.00-22.00)		
• 1 porsiyon meyve • 2 yemek kaşığı yarım yağlı yoğurt VEYA 1 çay bardağı yarım yağlı süt/kefir		
Bu Menü'nün Besin İçerikleri		
Enerji	1529 kcal	
Karbonhidrat	214,5 gram	%56,1
Protein	61 gram	%15,95
Hayvansal Protein	39 gram	%63,93
Bitkisel Protein	22 gram	%36,07
Yağ	47,5 gram	%27,95
Sodyum	451,3 mg	
Potasyum	2833 mg	
Fosfat	1067 mg	
Kolesterol	130 mg	

Tablo 2. PAH uygun beslenme örnek bir tarif

HİNDİLİ&SEBZELİ DÜRÜM		
Malzemeler		
60 gram hindi göğüs (çiğ, derisi alınmış) ½ orta boy kırmızı biber ½ orta boy soğan 1 tatlı kaşığı soğuk sıkım zeytinyağı 4 adet çeri domates 3 yemek kaşığı haşlanmış kırmızı fasulye 3 yaprak marul 2 küçük boy lavaş ekmeği		
Hindinin sosu için: 2 yemek kaşığı yarım yağlı yoğurt, 1 çay kaşığı kekik,		
		
Yapılışı: Hindi göğüs küp küp doğranıp hazırlanan sos ile buzdolabında 1 saat marine edildikten sonra yağsız ızgarada her yanı eşit şekilde pişirilir. Küp küp doğranan soğan ve kırmızı biber 1 tatlı kaşığı soğuk sıkım zeytinyağı ile sotelenir. Domates ve marul iyice yıkandıktan sonra doğranır. İnce ve küçük boy lavaşın içerisine tüm malzemeler eklenildikten sonra hazırdır, tüketilebilir		
Bu Tarifin Besin Değerleri		
Enerji	451 kcal	
Karbonhidrat	57 gram	%50,55
Protein	22 gram	%19,51
Hayvansal Protein	12 gram	%54,55
Bitkisel Protein	10 gram	%45,45
Yağ	15 gram	%29,93
Sodyum	93,8 mg	
Potasyum	1089 mg	
Fosfat	271 mg	
Kolesterol	50 mg	

Kaynaklar:

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020;38:982-1004.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022; 30: 2200879.
3. Vinke, P, Jansen S.M., Witkamp R.F. et al. Increasing quality of life in pulmonary arterial hypertension: is there a role for nutrition? Heart Fail Rev 2018; 23: 711–722.
4. Kawamoto A, Kato T, Minamino-Muta E, et al. Relationships between nutritional status and markers of congestion in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol. 2015;187:27-8.
5. Tanaka H, Kataoka M, Isobe S et al. Therapeutic impact of dietary vitamin D supplementation for preventing right ventricular remodeling and improving survival in pulmonary hypertension. PLoS One 2017;12:e0180615.
6. Mirdamadi A, Moshkdar P. Benefits from the correction of vitamin D deficiency in patients with pulmonary hypertension. Casp J Intern Med 2016; 7: 253–259.
7. Gayen SK, Abdelrahman AA, Preston IR, et al. Vitamin C Deficiency-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2020;157:e21-e23.
8. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol. 2011;58:300–309.
9. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386–1391.
10. Ramakrishnan L, Pedersen SL, Toe QK, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Iron Matters. Front Physiol. 2018;9:641.
11. Deshwal H, Weinstein T, Sulica R. Advances in the management of pulmonary arterial hypertension. J Investig Med. 2021;69:1270-1280.

12. Zeiger T, Cobo GC, Dillingham C, Burger CD. Prevalence of Sodium and Fluid Restriction Recommendations for Patients with Pulmonary Hypertension. *Healthcare (Basel)*. 2015;3:630-6.
13. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, et al. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Euro Heart J Suppl*. 2019;21: K46-K53.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 ;37:2129-2200.
15. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40:2946-2957.
16. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114:379-393.
17. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: Implications for cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122(11): 1576-1585.
18. Bivona G, Agnello L, Ciccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43:331-334.
19. Demir M, Uyan U, Keceoclu S, et al. The relationship between vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Med Rep*. 2013;114:154-161.
20. Callejo M, Mondejar-Parreño G, Esquivel-Ruiz S, et al. Total, Bioavailable, and Free Vitamin D Levels and Their Prognostic Value in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med*. 2020;9:448.
21. Callejo M, Morales-Cano D, Mondejar-Parreño G, Barreira B, et al. Restoration of vitamin D levels improves endothelial function and increases TASK-like K⁺ currents in pulmonary arterial hypertension associated with vitamin D deficiency. *Biomolecules*. 2021;11(6):795.
22. Carpenter KJ. The discovery of vitamin C. *Ann Nutr Metab*. 2012;61: 259-264.
23. Granger M, Eck, P. Dietary Vitamin C in Human Health. *Adv. Food Nutr Res*. 2018;83:281-310.
24. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1252-1263.
25. Huang A, Vita JA, Venema RC, et al. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem*. 2000;275(23):17399-17406.
26. Suzuki YJ, Steinhorn RH, Gladwin MT. Antioxidant therapy for the treatment of pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:1723-1726.
27. Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol*. 2008;141:325-334.
28. J Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:13S-24S.
29. Lane DJ, Jansson PJ, Richardson DR. Bonnie and Clyde: vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. *Aging (Albany NY)*. 2016;8:1150-1152.
30. Xiang RP, Sun WD, Wang JY, et al. Effect of vitamin C on pulmonary hypertension and muscularisation of pulmonary arterioles in broilers. *Br Poult Sci*. 2002;43:705-712.
31. Frank BS, Runciman M, Manning WA, et al. Pulmonary Hypertension Secondary to Scurvy in a Developmentally Typical Child. *J Pediatr*. 2019;208:291.
32. Dean T, Kaushik N, Williams S, et al. Cardiac arrest and pulmonary hypertension in scurvy: A case report. *Pulm Circ*. 2019;9.
33. Kupari M, Rapola J. Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest*. 2012;142:225-227.
34. Callejo M, Barberá JA, Duarte J, et al. Impact of nutrition on pulmonary arterial hypertension. *Nutrients*. 2020;12:169.
35. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
36. Yu X, Zhang Y, Luo Q, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Scand. Cardiovasc. J*. 2018;52:378-382.
37. Yu X, Luo Q, Liu Z, et al. Prevalence of iron deficiency in different subtypes of pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2018;47:308-313.
38. Soon E, Treacy CM, Toshner MR, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2011;66:326-332.
39. Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol*. 2008;586:5999-6005.
40. Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Desferrioxamine elevates pulmonary vascular resistance in humans: potential for involvement of HIF-1. *J Appl Physiol*. 2022;92: 2501-2507.
41. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2790-2799.
42. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;56:2000616.
43. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2014;175:233-9.
44. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jun;18(6):981-988.
45. Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, et al. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986; 2: 313-15.
46. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2018; 267:79-83.
47. Liu W, Feng Y, Yu S, et al. The flavonoid biosynthesis network in plants. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12824.
48. Osborn LJ, Claesen J, Brown JM. Microbial Flavonoid Metabolism: A Cardiometabolic Disease Perspective. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:433-454.
49. Wang J, Li H, Xia T, Feng J, Zhou R. Pulmonary arterial hypertension and flavonoids: A role in treatment. *Chin J Physiol*. 2021;64:115-124.
50. Maaliki D, Shaito AA, Pintus G, et al. Flavonoids in hypertension: a brief review of the underlying mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;45:57-65.
51. Huang L, Zhang H, Liu Y, et al. The Role of Gut and Airway Microbiota in Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Microbiol*. 2022;13:929752.
52. Thenappan T, Khoruts A, Chen Y, et al. Can intestinal microbiota and circulating microbial products contribute to pulmonary arterial hypertension? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317:H1093-H1101.
53. Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, et al. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model. *Pulm Circ*. 2020;10:2045894020929147.
54. Luo L, Chen Q, Yang L, et al. MSCs therapy reverse the gut microbiota in hypoxia-induced pulmonary hypertension mice. *Front Physiol*. 2021;12:712139.
55. Sharma, Ravindra K, Yang T, et al. Pulmonary arterial hypertension-associated changes in gut pathology and microbiota. *ERJ Open Res* 2020;6: 00253-2019.

PAH HASTASINDA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Uzm. Dr. Abdullah Yıldırım¹, Doç. Dr. Salih Kılıç²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği,

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'ın patofizyolojisi, endotel disfonksiyonu, endotelyal ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu, in situ trombüs ve yeniden şekillenmeyi içerir. Modern tedaviler, prostasiklin, siklik GMP/Nitrik oksit ve endotelin reseptör yolları aracılığıyla düz kasları gevşetmeye yöneliktir. Diğer pro-inflamatuar ve anti-apoptotik araçlarla birlikte pro-koagülan faktörlerin artan etkisi de vardır [1]. PAH'lı hastalarda pro-koagülasyon yolunun rolünün ve sistemik antikoagülasyon tedavisinin potansiyel yararları uzun süredir bilinmektedir. Fakat etiyolojik ve komorbid durumların genişliği, PAH ile ilişkili çeşitli faktörler, randomize çalışma verilerin olmaması gibi birçok sebep PAH'da antikoagülasyonun temel tedavi olmasını engellemiştir [2]. Bu yazıda PAH hastalarında antikoagülan tedavinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. PAH hastalarında antikoagülasyonda sıklıkla endikasyon PAH ile ilişkiliyken, hastaların yarısında ise PAH dışı sebeplerle en sık atrial fibrilasyon (AF) ve /veya venöz tromboemboli (VTE) için antikoagülasyon tedavisi verilmektedir [3].

Pulmoner Hipertansiyonda Warfarin ile İlgili Önemli Çalışmalar

Warfarinin PAH'da kullanımı ile ilgili ilk prospektif kohort çalışması 1992'de Rich ve ark. tarafından bildirilmiştir. Warfarin verilen 64 hastanın 35'i idiopatik PAH (İPAH) hastasıdır. Sonuç olarak warfarin kolunda mortalite daha az gözlenmiştir ($p<0.025$) [4].

Kawut ve ark. tarafından yapılan retrospektif kohort incelemesinde toplam 84 hastanın (66'sı İPAH, 14'ü herediter PAH ve 4'ü anoreksijenle ilişkili PAH) 68'i (%81) kadındı ve ortalama yaş 42 idi. Yetmiş dokuz hasta warfarin ile tedavi edildi. Çok değişkenli analizlerde, warfarin kullanımının artmış transplantsız sağkalım ile ilişkisi gösterildi ($p<0.05$) [5]. Ngian ve ark. yaptığı prospektif kohortta ise sistemik skleroz ilişkili PAH (SSc-PAH) hastalarından sadece 36'sı warfarin ve spesifik PAH tedavisi alıyordu, 81 hasta ise kontrol grubuydu. Çok değişkenli analizlerde warfarin, spesifik PAH tedavisi ile birlikte daha iyi sağkalım ile ilişkilendirildi ($p<0.02$). Bu çalışmanın sonucunda warfarin, ileri PAH tedavisi ile birlikte uygulandığında koruyucu faktör olarak bildirildi [6].

Olsson ve ark. 2014 yılında 7 Avrupa ülkesinde 41 PAH merkezinin katıldığı COMPERA kayıt çalışmasında 1283 hastada antikoagülasyonun etkisini değerlendirdi. İPAH grubunda 528'i (%66) antikoagüle edilen 800 katılımcı vardı ve bağ doku hastalıkları ilişkili PAH (208 hasta SSc-PAH) grubunda 210'u (%43) antikoagülasyon uygulanan 483 hasta ile toplamda 738 (%58) antikoagülasyon alan hasta vardı. Tüm PAH hastalarının ortalama yaşı 68 idi ve bunların %64'ü kadındı. İPAH'ta antikoagülan ($p=0.017$) alan grupta sağkalım 1,2 ve 3 yılda anlamlı olarak daha iyiydi. Ancak, diğer PAH formları olan hastalarda antikoagülan kullanımı sağkalım yararı ile ilişkili değildi [7].

2015 yılında Preston ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletlerindeki 51 merkezde yürütülen REVEAL kayıt çalışmasında, İPAH'lı 288 hastada ve SSc-PAH'lı 86 hastada antikoagülasyonun etkisini değerlendirildi. İPAH grubunda anlamlı bir sağkalım avantajı görülmedi ($p=0,17$). SSc-PAH grubunda, antikoagülan tedavi alanlarda sağkalımın iyileştiğini gösterdi ($p=0.03$), ancak düzeltilmiş analizlerde, istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görüldü ($p=0.15$). Ayrıca hastalarda warfarini bırakma oranları çok yüksekti (İPAH ve SSc-PAH grubunsa sırasıyla %65,3 ve %62,8) [8].

PAH Tedavisinde Direk Oral Antikoagülanlar

Direk oral antikoagülanlar (DOAK), vitamin K antagonistlerinden (VKA) farmakolojik olarak çok farklıdır. Biyoyararlanımları esas olarak vücut ağırlığı, ilaç Emilimi, metabolizma ve eliminasyondan etkilenir. DOAK Emilimi, P-glikoproteine bağlıdır ve metabolik yıkımları esas olarak karaciğerdeki sitokrom P3A4 (CYP3A4) aktivitesine bağlıdır. Bu da benzer yolları kullanan ilaçlar ile etkileşim ve biyo-birikime açık haline getirmektedir. Gabriel ve ark. yaptığı bir çalışmada DOAK alan PAH hastalarında biyo-birikim riskini değerlendirilmiştir. Çalışmada prekapiller PAH tanısı ile en az bir PAH spesifik tedavi alan 366 hastanın %67,5'inde warfarin veya bir DOAK alıyordu. PAH tedavisi alan yaklaşık 2 hastadan 1'inin DOAK biyo-birikimi için üç ana risk faktöründen en az birine sahip olduğu görüldü[3].

Bununla birlikte, kapsamlı literatür taramasında PAH'lı hastalarda [Grup 1 pulmoner hipertansiyon (PH)] DOAK kullanımı için yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. DOAK tedavisinin PH tanılı hastalarda en önemli kullanım alanını kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanılı hastalar oluşturmaktadır. KTEPH tanısı, bu durumu subakut pulmoner emboliden ayırt etmek için en az 3 aylık etkili antikoagülasyon sonrası elde edilen bulgulara dayanır. Tanı alan tüm KTEPH hastalarına ömür boyu antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi C). Pulmoner endarterektomiden sonra bile ömür boyu antikoagülasyona devam edilmesi önerilmektedir. Bu sebeple PAH sebebiyle antikoagülasyon alan hastaların en önemli grubunu ve literatürdeki bilgilerin çoğunu KTEPH hastaları oluşturmaktadır. KTEPH hastalarında DOAK'lar için yapılmış başlıca retrospektif birkaç önemli çalışma bulunmaktadır. İlk çalışma, DOAK ile tedavi edilen 20 KTEPH hastasını (16 hasta rivaroksaban, 3 hasta dabigatran ve 1 hasta apiksaban) içeren bir vaka serisidir. Ortalama izlem süresi 20,9 ay olan çalışmada 20 hastanın 8'i pulmoner endarterektomi geçirmişti. İzlem sırasında hiçbir hastada tekrarlayan VTE epizodu gelişmedi [9]. Diğer bir önemli çalışma ülkemizden yayınlanan Sena ve ark. yaptığı 501 KTEPH'li hastada warfarin ile rivaroksaban kullanımını karşılaştıran retrospektif kohort çalışmasıdır [10]. Çalışmanın esas birincil sonuçları, herhangi bir nedene bağlı ölüm, tekrarlayan VTE ve majör kanama olayıydı. Ortalama takip süresi $9,0 \pm 8,5$ yıldır. Çalışma başlangıçta warfarin ve DOAK gruplarını karşılaştırmak için tasarlanmıştı. Warfarin 312 (%62,3); rivaroksaban 20 mg 110 (%22); rivaroksaban 15 mg 24 (%4,8); apiksaban 5 mg 26 (%5,2); dabigatran 150 mg 17 (%3,4); diğer DOAK ve dozlarını alan hasta sayısı ise çok daha azdı. Bu nedenle warfarin ve rivaroksaban grupları arasındaki olaylar değerlendirildi. Tekrarlayan VTE (%8,9'a karşı %10,1; hazard oranı (HO)=1,21; %95 güven aralığı (GA)=0,64-2,23; $p=0,55$) ve ölüm oranlarında (%9,7'ye karşı %13,8; HO=1,61; %95 GA=0,89-2,99; $p=0,11$) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Rivaroksaban grubunda majör kanama oranı, warfarin grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (%8,9'a karşı %14,8; HR=1,94; %95 GA=1,05-3,62; $p=0,03$). Bu çalışma, KTEPH'li hastalarda DOAK kullanımı için mevcut olan en büyük çalışmadır [10]. Bu konuda prospektif bir çalışmaya gereksinim vardır, ancak şu anda kayıtlı bir klinik araştırma bulunmamaktadır. Konuyla ilgili herhangi bir klinik araştırmanın yakın zamanda yapılması ise pek olası görünmemektedir. Bu sebeple KTEPH'li hastalar için DOAK'lar arasında, rivaroksaban, warfarin tedavisine bir alternatif olarak düşünülebilir, ancak PAH'lı hastalarda DOAK'ların kullanımına ilişkin klinik verilerin azlığı nedeniyle antikoagülasyon seçiminde warfarin, PAH'lı hastalarda hala birinci basamak tedavi kabul edilmektedir [11].

Literatürdeki KTEPH hastalarında DOAK kullanımı inceleyen en kapsamlı sistemik incelemeye (derleme) 3 gözlemsel çalışma, 2 özet ve bir vaka serisini içeren DOAK kullanan 592 ve DOAK-dışı kullanan 1553 hasta dahil edilmiştir [12]. BU incelemede DOAK'ların KTEPH hastalarında VTE nüksü riski üzerindeki etkisi çalışmalar arasında çelişkilidir. İki retrospektif çalışma DOAK'ların artmış VTE nüksü riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur [13, 14]. KTEPH'de yüksek bir antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) prevalansı vardır (%7,7'ye kadar) [15] ve DOAK'ların AFAS'li hastalarda artmış kanama ve tromboembolik olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [16].

DOAK tedavilerinin warfarine göre en önemli avantajı majör kanama olaylarıdır. Akut pulmoner embolide DOAK tedavisinin avantajlarından biri, warfarin ile karşılaştırıldığında majör kanama riskinin daha düşük

olmasıdır [17]. Fakat, 2019 yılında yapılan bir meta-analizde, uzun süreli antikoagülasyon durumunda, majör kanama riskinin azalmasının sadece apiksaban 5 mg için geçerli olduğunu ileri sürülmüştür [18]. KTEPH çalışmalarında en sık kullanılan DOAK'ın rivaroksaban olduğu göz önüne alındığında, bu durumun Sedhom ve ark. yaptığı incelemede DOAK'lar ve warfarin arasındaki benzer majör kanama oranlarını açıklayabilir [12].

PAH Hastalarında Atriyal Aritmilerde Antikoagülasyon

İleri evre PAH'da supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal flutter ve fibrilasyon sık görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıldan sonra AF insidansı %25'e kadar ulaşabilir. Atriyal aritmiler kalp debisini düşürür ve klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar [19]. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) /Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2015 ve yeni yayınlanan 2022 Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi kılavuzlarında da warfarin ve DOAK tedavileri konusunda bir öneride bulunmamakla birlikte antikoagülasyon ihtiyacı olan PAH hastalarında warfarin daha ön planda bahsedilmiştir [20, 21]. AF' si bulunan PAH hastalarında ESC 2020 AF kılavuzunda da yine spesifik bir tedavi önerisi yer almamaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunu 2015 ve 2022 Önerileri

ESC ve ERS ortak olarak en son 2015'te yayınladığı PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunu Ağustos 2022'de yenilemiştir. Yeni kılavuz PHT tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler getirse de antikoagülasyon açısından kayda değer bir değişiklik barındırmamaktadır. 2015 versiyonunda anoreksojen kullanımına bağlı İPAH, kalıtsal PAH ve PAH hastalarında oral antikoagülan tedavi kılavuzda 2b kanıt düzeyi ile önerilmekteydi. Bağ doku hastalığı ve PAH'ı olan hastalarda oral antikoagülasyon bireysel bazda ve trombofilik yatkınlığın varlığında düşünülebilir. Bu grupta kılavuzda 2b kanıt düzeyi C ile önerilmiştir. Portal hipertansiyon ile birlikte PAH'lı hastalarda genellikle yüksek kanama riski mevcuttur [22, 23]. Bu grupta kılavuz antikoagülan tedaviyi önermiyordu (Sınıf III, kanıt düzeyi C). HIV enfeksiyonu ilişkili PAH hastalarında antikoagülasyon, kanama riskinin artması, beklenen uyum sorunları, ilaç etkileşimleri, fayda lehine kanıt eksiklikleri nedeniyle rutin olarak önerilmemekteydi (Sınıf III, kanıt düzeyi C) [7]. Yeni kılavuzda ise bu spesifik öneriler çıkarılmıştır. Genel olarak antikoagülasyon önerilememekle birlikte hasta bazlı değerlendirme vurgulanmıştır [20].

Eisenmenger sendromunda oral antikoagülan tedavinin kullanımı tartışmalıdır: yüksek pulmoner arter (PA) trombozu ve inme insidansı rapor edilmiştir, ancak aynı zamanda hemoraji ve hemoptizi riskinde de artış vardır. PA trombozu, kalp yetersizliği belirtileri olan ve hemoptizi olmayan veya sadece hafif hemoptizisi olan hastalarda oral antikoagülan tedavi düşünülebilir [24]. Bu grupta tedavi, kılavuzda 2b kanıt düzeyi C ile önerilmiştir. Hemoptizi, antikoagülan tedavi için göreceli bir kontrendikasyonu kabul edilebilir. Konjenital kalp hastalığı (KKH) ve PAH'lı hastalarda büyük PA anevrizmaları ve trombüs varlığında, atriyal aritmileri ve önceki tromboembolik öyküsü olan kanama riski düşük hastalarda VKA ile antikoagülan tedavi düşünülebilir. DOAK ile tedavi edilen Eisenmenger sendromlu 106 hastanın olduğu, geniş bir çalışma; DOAK kullanıcılarının VKA alan hastalara göre daha yüksek kanama, majör olumsuz kardiyovasküler olaylar ve mortalite riskine sahip olduğunu gösterdi [25]. Bu sebeple DOAK tedavisinin deneyimli yetişkin KKH merkezleri için ayrılması gerektiğini, potansiyel faydaları ve risklerinin dikkatlice tartışılmasını önermektedir [20].

Tablo 1: Önemli pulmoner hipertansiyon kılavuzlarında antikoagülasyon önerileri

	ACC kılavuzları, 5. WSFP güncellenmiş algoritmalar, NİCE	ESC ve ERS 2015	ESC ve ERS 2022
PAH Etiyoloji	Öneri Sınıfı*/ Kanıt Düzeyi**	Öneri Sınıfı*/ Kanıt Düzeyi**	Öneri Sınıfı*/ Kanıt Düzeyi**
İdiyopatik	IIa / C	IIb / C	IIb/C
Kalıtsal	IIa / C	IIb / C	Spesifik öneri yok
Anoreksojenik	IIa / C	IIb / C	Spesifik öneri yok
Bağ Doku Hastalığı İlişkili	IIb / C	IIb / C	Önerilmiyor (Sadece KTEPH’li AFAS hastalarında VKA için I)
HIV		III / C	Önerilmiyor
Portal Hipertansiyon		IIb / C	Spesifik öneri yok
KTEPH		I / C	I/C (AFAS varsa sadece VKA)

ACC: American College of Cardiology, AFAS: antifosfolipid antikor sendromu, ERS: European respiratory society, ESC: European society of cardiology, HIV: human immunodeficiency virüs, KTEPH: kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, VKA: vitamin K antagonisti, WSPH: World symposium on Pulmonary Hypertension.

* Sınıf I; belli bir tedavi ya da işlemin kullanışlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği. Sınıf II; belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler. Sınıf IIa; kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde. Sınıf IIb; kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor. Sınıf III; belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği.

**Kanıt düzeyi A; veriler birden çok rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da meta-analizden elde edilmiştir. Kanıt düzeyi B; veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir. Kanıt düzeyi C; uzmanların ve/veya küçük boyutlu çalışmaların görüş birliği, geriye yönelik çalışmalar, kayıt çalışmaları.

Tablo 2: ESC ve ERS 2022 PH kılavuzunun başlıca güncel önerileri

Öneri tipi	Öneri	Öneri Sınıfı*/ Kanıt Düzeyi**
Yeni	Antikoagülasyon genellikle (rutin) hastalarda önerilmez. PAH hastalarında ancak bireysel olarak düşünülebilir	IIb/C
Tekrarlanan	KTEPH’li tüm hastalarda yaşam boyu antikoagülasyon önerilir	I / C
Yeni	AFAS’lı KTEPH hastalarında VKA ile antikoagülasyon önerilir	I / C
Yeni	PH olmayan KTEPHa’lı hastalarda, bireysel olarak uzun süreli anti-koagülan tedavi düşünülmelidir***	IIa / C
Yeni	Pulmoner arter trombozu olan Eisenmenger sendromlu hastalarda anlamlı hemoptizi yoksa, oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir.	IIb/C

AFAS: antifosfolipid antikor sendromu; KTEPH: kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; KTEPHa: kronik tromboembolik pulmoner hastalık; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH: pulmoner hipertansiyon; VKA: vitamin K antagonisti;

* Sınıf I; belli bir tedavi ya da işlemin kullanışlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği. Sınıf II; belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler. Sınıf IIa; kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde. Sınıf IIb; kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor. Sınıf III; belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği.

**Kanıt düzeyi A; veriler birden çok rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da meta-analizden elde edilmiştir. Kanıt düzeyi B; veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir. Kanıt

düzeyi C; uzmanların ve/veya küçük boyutlu çalışmaların görüş birliği, geriye yönelik çalışmalar, kayıt çalışmaları.

***Pulmoner emboli nüksü riski orta veya yüksek olduğunda veya venöz tromboembolizm öyküsü olmadığında uzun süreli antikoagulan tedavi önerilir.

Sonuç

Tüm bu çalışma ve kılavuz verilerini yorumlarsak;

1. PAH tedavisinde trombotik yol potansiyel bir hedef olabilir.
2. PAH’da antikoagülasyon için öneriler, gözlemsel çalışmalardan elde edilen zayıf kanıtlara dayanmaktadır.
3. Bu tedavi yöntemini çevreleyen soruları yanıtlamak için iyi tasarlanmış randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır, ancak bu çalışmaları gerçekleştirmek için de birçok engel vardır.
4. Klinisyenler, bu yüksek riskli popülasyonda antikoagülasyonun risk ve faydalarını iyi değerlendirmeli, tartmalıdır.
5. DOAK tedavisi, KTEPH’li hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Fakat DOAK ların KTEPH’deki güvenlik ve etkinliğine ilişkin veriler, yüksek derecede heterojenliğe sahip gözlemsel çalışmalarla sınırlıdır.
6. Sonuçlar DOAK’larla benzer veya daha az kanama oranları rapor ederken, venöz tromboembolizm nüks riskinin artması olasılığına ilişkin endişeler mevcuttur.
7. DOAK’arın KTEPH’deki rolünü daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tuder, R.M., et al., Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 2013. 62(25S): p. D4-D12.
2. Rawal, H., et al., Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: do we know the answer? Current Problems in Cardiology, 2021. 46(3): p. 100738.
3. Gabriel, L., et al., Risk of direct oral anticoagulant bioaccumulation in patients with pulmonary hypertension. Respiration, 2016. 91(4): p. 307-315.
4. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine, 1992. 327(2): p. 76-81.
5. Kawut, S.M., et al., New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The American journal of cardiology, 2005. 95(2): p. 199-203.
6. Ngian, G.-S., et al., Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. Arthritis research & therapy, 2012. 14(5): p. 1-9.
7. Olsson, K.M., et al., Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). Circulation, 2014. 129(1): p. 57-65.
8. Preston, I.R., et al., Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation, 2015. 132(25): p. 2403-2411.
9. Gavilanes-Oleas, F.A., et al., Use of direct oral anticoagulants for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinics, 2018. 73.
10. Sena, S., et al., Real-life data of direct anticoagulant use, bleeding risk and venous thromboembolism recurrence in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: an observational retrospective study. Pulmonary circulation, 2020. 10(1): p. 2045894019873545.
11. Brokmeier, H. and K. Kido, Off-label Use for Direct Oral Anticoagulants: Valvular Atrial Fibrillation, Heart Failure, Left Ventricular Thrombus, Superficial Vein Thrombosis, Pulmonary Hypertension—a Systematic Review. Annals of Pharmacotherapy, 2021. 55(8): p. 995-1009.
12. Sedhom, R., et al., Use of direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2021: p. 1-7.
13. Bunclark, K., et al., A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. 18(1): p. 114-122.
14. Jeong, I., et al., Direct oral anticoagulant use and thrombus detection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for pulmonary thromboendarterectomy. 2019, Eur Respiratory Soc.
15. Jiang, X., et al., Antiphospholipid syndrome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a well-defined subgroup of patients. Thrombosis and haemostasis, 2019. 119(09): p. 1403-1408.
16. Pengo, V., et al., Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018. 132(13): p. 1365-1371.
17. van Es, N., et al., Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. 124(12): p. 1968-1975.
18. Mai, V., et al., Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. PloS one, 2019. 14(4): p. e0214134.
19. Olsson, K.M., et al., Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. International journal of cardiology, 2013. 167(5): p. 2300-2305.
20. Humbert, M., et al., 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). European Heart Journal, 2022.
21. Galiè, N., et al., 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J, 2015. 46(4): p. 903-75.

22. Provencher, S., et al., Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*, 2006. 130(1): p. 120-126.
23. Robalino, B.D. and D.S. Moodie, Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *Journal of the American College of Cardiology*, 1991. 17(2): p. 492-498.
24. Broberg, C.S., et al., Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 50(7): p. 634-642.
25. Freisinger, E., et al., Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *European Heart Journal*, 2020. 41(43): p. 4168-4177.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON HASTASINDA DİÜRETİKLER VE SAĞ KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur ¹, Doç. Dr. Hatice Kemal ²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İzmir

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Kıbrıs

2022 güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği Pulmoner Hipertansiyon kılavuzuna göre ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) insidansı milyonda yaklaşık 6 vaka ve prevalansı milyonda 48-55 vakadır (1). Sıklıkla genç kadınları etkilediği bilinse de, son Amerika ve Avrupa verilerine göre PAH daha ileri yaş (>65 yaş) grubunda sıklığı artarak görülmektedir (2). Ayrıca konjenital kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinin yaygınlaşmasıyla beraber bu hasta grubu daha uzun yaşamakta ve karşımıza PAH olarak çıkmaktadırlar.

Artan PAH popülasyonu ile beraber sağ kalp yetersizliği (KY) sıklığı da artmaktadır. PAH ilişkili sağ KY'ne birden fazla organ sistemini etkileyen hipoksemi eşlik ederken sistemik enflamasyon, santral venöz basınç artışı ve sistemik sıvı tutulumu sonucu hepatik konjesyon, asit, barsak konjesyonu ve periferik ödem gelişir (3). Bu hastaların tedavisinde özellikle sıvı dengesinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (4). Tedavide ise birincil hedef sol atriyal basıncı azaltarak konjesyon ve sağ ventrikül (SağV) yüklenmesini azaltmaktır (5).

Sağ KY olan hastalar genellikle ön yük bağımlıdırlar, fakat sıvı artışı ventriküllerin genişlemesine yol açar ve bunun sonucunda artmış SağV duvar gerilimi, azalmış kontraktilite, artmış ventriküler 'interdependence' ve bozulmuş sol ventrikül doluşu, doğal olarak kardiyak debide azalmayla sonuçlanır (6,7). Artan dolaşım hacmine rağmen kardiyak debinin düşüşü renal kan akımını azaltır ve renin-anjiyotensin-aldosteron nöroendokrin sisteminin (RAAS) aktivasyonu yoluyla tuz ve su tutulmasını artırır (8).

Sıvı dengesinin değerlendirilmesinde bu nedenle öncelikli olarak düşük debili sağ KY'nin spesifik olmayan klinik belirtileri olan periferik siyanoz, hipotansiyon, taşikardi, azalan idrar çıkışı ve artan laktat seviyeleri ile birlikte soluk cilt bulguları değerlendirilir (9). Takipte biyobelirteçler (NT-proBNP ve troponin) ve ekokardiyografiden faydalanılır. İnvazif takipte ise santral venöz kateter ile santral venöz basıncı ve oksijen satürasyonu ölçülerek kardiyak debi değerlendirilir (10).

Sağ KY'ni tedavisinde ilk basamak enfeksiyon, aritmi, anemi ve diğer komorbiditeler gibi tedavi edilebilir tetikleyicilerin araştırılmasıdır. Özellikle sistemik enflamasyonun sıvı tutulumunu arttırması ve sepsise yol açabilen bağırsak ödeme yol açabilmesi nedeniyle enfeksiyondan şüpheleniliyorsa hemen tedavi edilmelidir (11). Hastaların çoğunluğunda SağV ard yükünü azaltmak ve SağV geometrisini ve işlevini iyileştirmek için negatif sıvı dengesine ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda sıvı yönetimi son derece önemlidir ve bu amaçla diüretik tedavi kullanılmaktadır (1).

Özellikle akut sağ KY durumunda diüretik rezistansı etkin tedavi sağlanmasında ciddi bir sorun oluşturabilmektedir (12,13). Hastalar birçok nedene bağlı olarak yüksek doz intravenöz (iv) 'loop' diüretik tedaviye yanıt vermeyebilirler. Artmış santral venöz basınç, renal venöz konjesyon, hipotansiyon, düşük kardiyak debi ve oligürik akut böbrek hasarı bu nedenler arasında sayılabilir (14). CARRESS-HF çalışmasında, ilk yaklaşımlara cevap alınamayan hastalarda erkenden yüksek doz diüretik başlanması ve hızlı titrasyonun fayda sağladığı ve güvenli olduğu gösterilmiştir (15). 'Loop' diüretikleri ile başlanan tedaviye yanıt alınamaması halinde ilk başta tiazid diüretikler eklenerek natriürezisin artırılması sağlanabilir (16,17). Aldosteron antagonistlerinin eklenmesi potasyum düzeylerinin korunmasına yardımcı olacaktır. Fakat, akut yetmezlik durumunda yüksek

veya düşük doz spironolaktonun tedaviye eklenmesinin klinik sonlanıma etki etmediği gösterilmiştir (18). Sıvı yükü olduğu bilinen hipotansif hastalarda diüretik kullanımından kaçınılmamalıdır. Bu durumda hipotansiyon, kritik hasta göstergesidir ve kan basıncını destekleyici vazoaaktif tedavilerle beraber diüretik verilmelidir.

Vazoaaktif tedaviler miyokardiyal kontraktiletiyi iyileştirmek, SağV diyastol sonu hacmini ve basıncını azaltırken, kalp debisini artırmak ve sistemik arteriyel basıncı ve renal perfüzyonu korumak için kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde iskemi ve aritmi indüklemeye potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak vazoaaktif ajanların seçimine rehberlik edecek az sayıda klinik çalışma vardır ve mevcut verilerin çoğu gözleme dayanmaktadır (19). Dobutamin ve milrinon bu ortamda en sık kullanılan ajanlardır. β 1-agonist olan dobutamin miyokardiyal kontraktiletiyi artırır ve sağ ve sol ventrikül ard yükünü azaltır. Bu nedenle dobutamin SağV yetersizliği olan hastalarda tercih edilen katekolamindir. Fakat β -adrenerjik ajanların taşikardi ve sistemik vazodilatasyon potansiyeli PAH hastalarında diyastolik dolumun bozulmasına neden olabilir veya birlikte vazopressör kullanımını gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Birkaç çalışma inhale milrinonun sistemik vazodilatasyon yapmaksızın pulmoner vazodilatasyonu sağlayarak SağV yetersizliğinde fayda sağladığını göstermiştir (20). Ortalama sistemik kan basıncını 60 mmHg'nin üzerinde tutmak, tedavinin ana hedefidir ve kalıcı hipotansiyonu olan hastalarda norepinefrin veya vazopressin gibi vazopressörlere ihtiyaç duyulabilir. Vazoaaktif ajanların kısa süreli uygulanması hemodinamik iyileşmeye yol açsa da uzun süreli uygulama artmış miyokardiyal oksijen tüketimi ve muhtemelen artan mortalite ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda her iki ventrikülün dolum basınçlarını değerlendirmek için kalp kateterizasyonu yardımcı olabilir. Ayrıca, ileri hemodinamik bozulma ve ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle ileri sağ KY olan hastalarda mümkün olduğunca entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır (1).

Hipoksi ve asidoz gibi yüksek pulmoner vasküler rezistansın (PVR) geri dönüşümlü nedenleri düzeltilmelidir. İntravenöz nitroglicerine ve sodyum nitroprusid gibi seçici olmayan vazodilatörler, hem PVR'yi hem de sistemik vasküler direnci azaltır. Sağ ve sol ventrikül atım hacmini artırarak pulmoner ve sistemik dolaşımın dekonjesyonunu kolaylaştırırlar. Hidralazin de dahil olmak üzere sistemik vazodilatörlerle yapılan erken çalışmalar, PH hastalarında tutarsız hemodinamik faydalar sağlanırken sıklıkla ciddi advers olaylarla ilişkilendirilmiştir (21). Kısmen seçici pulmoner vazodilatörler ise PVR'yi azaltarak SağV atım hacmini iyileştirmeyi sağlar. Sol ventrikül hastalığı olanlarda yan etki gözlenebileceği göz önünde bulundurularak uygun şekilde seçilmiş hastalar için mevcut ajanlar inhale ve İV epoprostenol ve nitrik oksiti içerir (22). İnhal ajanların, sistemik hipotansiyondan kaçınma ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu daha fazla kötüleştirmeme avantajları göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm bu tedavilere rağmen hemodinamik yanıt alınamayan durumlarda mekanik destek cihazı kullanımı mutlaka akla getirilmelidir. Artan diüretik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, intravasküler hacmi azaltmak için sürekli veno-venöz hemofiltrasyon veya ultrafiltrasyon gerekebilir (23). İntravasküler sıvının hızlı uzaklaştırılması kötüleşen akut böbrek fonksiyon bozukluğu veya hasarı ile sonuçlanabilir bu nedenle hemokonsantrasyon belirteçleri olan hemoglobin, hematokrit, serum albümin ve toplam serum protein seviyelerindeki artışlar değerlendirilmelidir.

Mekanik dolaşım desteği, seçilen hastalar için transplantasyon veya iyileşme için bir köprü tedavisi olabilir ve bu tür kaynaklar yerinde mevcut değilse hastaneler arası transfer düşünülmesi güncel klavuzda IIaC endikasyonla önerilmektedir (1). Uzman merkezlerde, en yaygın kullanılan yaklaşım olan veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile SağV yetersizliğini yönetmek için çeşitli mekanik dolaşım desteği biçimleri (RVAD) mevcuttur ancak sol ventrikül destek cihazlarına (LVAD'ler) benzer uzun süreli mekanik destek, PAH ve son dönem sağ KY olan hastalar için henüz mevcut değildir (24).

Kronik sağ KY'de konjesyon durumunda yine akut sağ KY'ne benzer şekilde diüretik tedavi öne çıkmaktadır (5). Bu hastalar nörohormonal aktivasyon, RAAS'ın upregülasyonuna bağlı tuz ve sıvı retansiyonu nedeniyle

sıklıkla yüksek doz diüretik tedaviye ihtiyaç duyarlar (25). Kronik sağ KY durumunda sıvı dengesinin sağlanmasında amaç kardiyak doluş için yeterli önyük sağlarken sağ kalp kaynaklı hacim yükünden, ventriküler interdependans ve konjesyondan kurtarmaktır. Konjesyon, dolaşan hacmin artışına, visseral ödem ile beraber ilaç emiliminde bozulmaya ve kronik Na-K-2Cl blokajına bağlı hipertrofiye olan distal nefronlarda sodyum absorpsiyonuna neden olur (15,26). Loop diüretik ve tiazidin beraber kombine olarak kullanılması natriürezisin artırılmasına yardımcı olabilmektedir. Furosemid ile karşılaştırıldığında torsemide özellikle konjesyon durumunda daha tutarlı absorpsiyona sahiptir ve bu nedenle kronik sağ KY durumunda loop diüretiğe tercih edilebilir (26,27).

Her iki ventrikül disfonksiyonu olan hastalar, kronik KY tedavisi için mevcut uygulama kılavuzlarına göre yönetilmelidir. Halihazırda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-2 reseptör blokerleri ve B-blokerlerin kullanımı, sağ KY'den bağımsız olarak PAH hastalarında, hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya sol KY ile ilişkili olmadıkça önerilmemektedir (1). Digoksin ise küçük ölçekli çalışmalarda, PAH ve sağ KY hastalarında uygulandığında kardiyak debi veya SağV ejeksiyon fraksiyonunda akut artışlarla ilişkilendirilmiştir. Fakat bir meta-analizde, digoxin'in SağV ejeksiyon fraksiyonu, egzersiz kapasitesi veya New York Heart Association (NYHA) sınıfındaki iyileşme ile ilişkili olmadığını göstermiştir (28).

Güncel kılavuzlara baktığımızda, konjesyonu olan semptomatik KY hastalarında sodyum kısıtlaması önerilmektedir. Bu öneri semptomatik her iki ventrikül veya izole sağ KY olan hastalarda da geçerli olmakla beraber, bu hasta grubunda sodyum kısıtlamasının güvenlik ve etkinliği açısından büyük ölçekte herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Klinisyenler semptomatik sağ KY olan, refrakter konjesyon ve hiponatremik hastalarda günde < 3g olacak şekilde sodyum kısıtlaması ve 1.5-2 L su kısıtlaması önerilmektedirler (1). Ayrıca hastaları değerlendirirken ödem ve sıvı retansiyonun her zaman sağ KY'ne bağlı olmayabileceğini ve PAH spesifik tedavinin yan etkisi olabileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle endotelin reseptör antagonistleri ile yakın zamanda PAH tedavisine başlayan hastalarda periferik ödem belirtileri varsa ancak juguler venöz basıncı normalse, bunun nedeni PAH'a özgü ilaç tedavisine bağlı artan vasküler geçirgenlik olabilir bu nedenle tedaviye başlamadan önce var olan sıvı yüklenmesinin optimizasyonu tavsiye edilir (29). Örneğin periferik ödem ambrisentanin yaygın bir yan etkisi olarak listelenmiştir ve >%10 hastalarda (30) ortaya çıkar, bosentan tedavisi sırasında ödem ve sıvı retansiyonu hastaların %13.2'sinde (plasebo hastalarında %10.9'a karşılık) ortaya çıkar (31) ve son olarak masitentan 10 mg ile ödemle ilişkili advers olayların listelenen insidansı %21.9'dur (plasebo ile %20.5) (32). Ancak 24 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinden elde edilen veriler, ambrisentan ve bosentanın periferik ödem riskini önemli ölçüde artırdığını, oysa masitentanın artırmadığını göstermektedir (33).

İlerlemiş refrakter kronik sağ KY hastalarda, tüm geri dönüşümlü nedenler dışlandıktan ve kaşeksi, kardiyak siroz, kronik böbrek hastalığı, protein malnütrisiyonu ve transplantasyon için diğer potansiyel kontrendikasyonlar dahil olmak üzere komorbiditelerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra transplantasyon düşünülebilir. PAH ve sağ KY (sağ atriyum basıncı >15 mm Hg ve kalp indeksi <2.0 L·dk⁻¹·m⁻²) olan hastalarda prognoz genellikle kötüdür ve transplantasyon için sevk düşünülmelidir. Ciddi pulmoner vasküler hastalıktan özenle seçilmiş kronik sağ KY hastalarında kalp-akciğer veya çift akciğer nakli düşünülebilir (34).

PAH'a bağlı SağV yetersizliği olan kritik hastaların hemodinamik yönetimi ve hemodinamik olarak stabil hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi yönetimi için akış şeması aşağıda özetlenmiştir (Şekil 1- Şekil 2)

Şekil 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyona bağlı sağ ventrikül yetmezliği olan kritik hastaların hemodinamik yönetimi.

1. Tetikleyici faktörleri tedavi edin	→	-Anemi, aritmi, enfeksiyon gibi komorbiditeleri tedavi et ve PE, MI gibi diğer nedenleri dışlayın -Oksijen desteği sağla ($SpO_2 > 90$); mümkünse entübasyondan kaçının -PAH referans merkezi ile iletişim kurun
2. Sıvı dengesini optimize edin	→	Sıvı fazlalığı varsa IV diüretik uygulayın (furosemid)
3. SağV ard yükünü azaltın	→	-IV prostanoidler (epoprostenol, treprostinil, iloprost) -IV veya oral PDE-5 inhibitörleri veya inhale vazodilatörler (NO, iloprost) bulunur
4. Kalp debisini optimize edin	→	1-3 yetersiz olursa; Dobutamin/milrinon: $Scv_{O_2} > \%70$, $Sv_{O_2} > \%65$ KI > 2.0 l/dak/m ²
5. Perfüzyon basıncını optimize edin	→	1-4 yetersiz olursa; Norepinefrin veya vazopressin
6. Mekanik destek ve nakil	→	1-5 yetersiz olursa Hemodiyaliz Akciğer transplantasyonu Ekstrakorporeal yaşam desteğini düşünün

KI: kardiyak indeks, IV: intravenöz, MI: miyokard infarktüsü, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, PDE-5: fosfodiesteraz 5, PE: pulmoner emboli, $ScvO_2$: santral venöz oksijen saturasyonu, SvO_2 : miks venöz oksijen saturasyonu., SağV: Sağ ventrikül

Şekil 2: Hemodinamik olarak stabil hastada önerilen aşırı sıvı yüklenmesi yönetimi için akış şeması.

İlk değerlendirme Genel önlemler	-Alta yatan nedeni araştırın ve tedavi edin: enfeksiyon, aritmi, anemi, tedaviye uyumsuzluk, pulmoner emboli, iskemi vb -Sıvı tutulumuna neden olabilecek ilaçları kesmeyi düşünün: steroid, KKB, PAH spesifik tedavi gibi -Maksimum 1,5 L/gün'e kadar sıvı kısıtlaması -Diyet tuz alımını azaltın; günde $< 3g$
Böbrek fonksiyonu Diüretik tedavinin başlatılması	Klinik durumu, serum kreatininini ve GFR'yi değerlendirin -GFR'nin < 20 mL/dk ise nefroloji görüşü alın -Aşırı sıvı yüklemesi olan hastalar günde 0,5–1,0 kg negatif denge planlayın Uygun hastalarda oral loop diüretikleri (40 mg oral furosemid) ve/veya 12.5-25 mg/gün tiyazid ile diüretikleri başlayın -Oral diüretikleri artırın/ekleyin veya değiştirin (<i>spironolaktone, torasemid</i>) Diüretik tedavisindeki artışlardan sonra böbrek fonksiyonlarını takip edin

Oral tedaviye yetersiz yanıt Sağ kalp yetmezliği belirtileri	IV furosemidin infüzyon olarak başlanması Hipotansiyon eşlik ediyor ise vazopressör tedavi ile yoğun bakım izlemi Gereklik halinde, oksijen tedavisi ve hastalık hedefleyen tedavi verilmesi
Hasta kuru ağırlığa ulaşır ise	IV furosemid tedavisini kesin ve günde iki kez oral doza geçin Furosemid yerine oral torasemid kullanımını düşünün Spironolakton ve tiyazid tedavisini gözden geçirin

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, IV: intravenöz, KKB: kalsiyum kanal blokleri, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Kaynaklar

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al, and ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. A European Heart Journal (2022) 00, 1–114
- Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016;4:306–322.
- Rosenkranz S, Howard L.S, Gombert-Maitland M, et al. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. Circulation 2020;141:678–693.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;128:e240–e327.
- Fogel MA, Rychik J. Right ventricular function in congenital heart disease: pressure and volume overload lesions. Prog. Cardiovasc. Dis 1998;40: 343–356.
- Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18: 226–241.
- Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. CHEST Journal 2005;128: 1836–1852
- Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. J Am Coll Cardiol 2015;65:2433–2448.
- Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. Heart Lung Vessel 2014;6:157–170.
- Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801906.
- McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clinic Proc 2009;84:191–207.
- Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2011;8:233–241.
- Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. Curr Heart Fail Rep. 2007;4:134–138.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001;96:132–143.
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al; Heart Failure Clinical Research Network. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF. J Card Fail 2012;18:176–182.
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296–2304.
- Boerrigter G, Burnett JC Jr. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. Curr Heart Fail Rep 2004;1:113–120.
- Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, et al. Rationale and design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure. JACC Heart Fail 2016;4:726–735.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 2010;362:779–789.
- Hoepfer MM, Granton J. Intensive Care Unit Management of Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure. Am J Respir Crit Care Med 2011;184: 1114–1124.
- Fisher J, Borer JS, Moses JW, et al. Hemodynamic effects of nifedipine versus hydralazine in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1984;54:646–650.
- Inglese I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 2004;44:793–798.
- Lillian H, Marsha B, Martha K, Traci S. Volume management in pulmonary arterial hypertension patients: an expert pulmonary hypertension clinician perspective. Pulm Ther 2018;4:13–27.
- Marvin A, Konstam M.A, Kiernan M.S, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2018;137:e578–e622.
- Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. Am J Cardiol 2010;105:511–516.
- Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. Ann Intern Med 1985;102:314–318/
- Cosin J, Díez J; TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002;4:507–513.
- Alajaji W, Baydoun A, Al-Kindi SG, et al. Digoxin therapy for cor pulmonale: a systematic review. Int J Cardiol 2016;223:320–324.
- Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl 2019;21:K46–K53.
- GlaxoSmithKline. Volibris 5 mg Film Coated Tablets—Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6258/smpc/>.
- Janssen-Cilag Ltd. Tracleer VR (Bosentan). Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6162/smpc/> (Accessed 15 May 2019).
- Janssen-Cilag Ltd. Opsumit (Macitentan) 10 mg Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5223/smpc/>.
- Wei A, Gu Z, Li J, et al. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. J Am Heart Assoc 2016;5:e003896.
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015;34:1244–1254.

PULMONER HİPERTANSİYONDA ARİTMİLER

Doç. Dr. Evrim Şimşek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

Pulmoner hipertansiyon (PH) altta yatan birincil etkenlere bağlı beş farklı gruba ayrılmış olsa da birincil nedenden bağımsız olarak sonuç olarak gelişen sağ kalp boşluklarında dilatasyon ve fibroze bağlı olarak bu hasta grubunda aritmiler özellikle de atriyal aritmiler sık görülebilmektedir. Bu derlemede bu aritmilerin sıklığı, prognoza etkileri ve tedavi basamakları ele alınmıştır.

Patofizyoloji

PH hastalarında sağ ventrikül (SağV) ve pulmoner yataktaki basınç yüküne bağlı oluşan SağV dilatasyonu ve sistol-sonu basınç artışı sağ atriya (SağA) da yansıyarak SağA geriliminde (stretching) artışa ve hücresele düzeyde de apoptozis ve fibrosiz gelişimine neden olmaktadır. Atriyal dokuda oluşan fibrozis ve buna bağlı gelişen doku heterojenitesi de atriyal aritmiler için önemli bir substrattır. PH hastalarında sempatik otonomik tonus artışı da hücresele düzeyde otomatiziteyi, gecikmiş 'after' depolarizasyonu arttırmakta, aksiyon potansiyeli süresini de uzatmaktadır. Bu etkenler de fibrosizle artmış olan aritmogenik substratta aritmilerin oluşumunu tetiklemektedir. (1-4) SağA basıncının ve boyutlarının artışı da atriyal aritmi gelişiminde önemli risk faktörüdür. Atriyal dokudaki elektriksel anormallikler ve iletim bozuklukları elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilmiş olsa da yüzey elektrokardiyografide (EKG) uzamış P dalga süresi olarak izlenebilmektedir. P dalga süresinin >110 ms olmasının PH hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir.(5, 6)

PH hastalarında yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü atriyal aritmiler özellikle atriyal flutter (AFL), atriyal fibrilasyon (AF) ve atriyal taşikardiler (AT) sağlıklı insanlardan daha sık görülmektedir. Beklendiği gibi PH tipine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarının etkilendiği, özellikle Grup 2, PH hastalarında da ventriküler aritmi gelişmesi normal insanlara göre daha fazladır. Bu derlemede de klinik pratikte daha sık karşımıza çıkan ve kötü sonuçlanımlarla ilişkili olabilen atriyal aritmilere ağırlık verilmiştir.

Epidemioloji

PH hastalarında çarpıntı ve/veya senkop sık görülen semptomlardandır. Ancak aritmilerin prevalansı ve insidansı net olarak ortaya konmuş değildir. Bu konu ile ilgili gözlemsel çalışmalar mevcuttur ancak çalışmaya alınan hastaların aritmi değerlendirmesi sadece 12 kanal EKG ve bir kısmında da semptom olması durumunda yapılan kısa süreli Holter EKG kayıtları ile yapılmıştır. Ancak supraventriküler aritmiler (SVA) özellikle de AF, paroksizmal ve asemptomatik seyredebilmektedir. Bu nedenle mevcut sayılar gerçek oranların altında ve çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterebilmektedir.

Rottlaender ve ark. PH birimine başvuran 225 ardışık hastayı (%64'ü kadın ve ort. yaş 66 yıl) ele almışlar ve hastaları AF'si olan ve olmayan olarak gruplandırmışlardır. Burada AF tanısı hastanın daha önce başvurularındaki kayıtlar ya da başvuru sırasında çekilen EKG'ler üzerine yapılmıştır. Hastaların %31'inde AF saptanmış ve bunların %41'i paroksizmal AF'dir. AF görülme sıklığı Grup 2 hastalarında %57 ile anlamlı olarak daha fazlayken, Grup 1 PH hastalarında bu oran %29, Grup 3'te %19 ve Grup 4'te ise %6'dır (7). Genel nüfusata 60-70 yaş arası AF prevalansının %3.7 ila %4.2 arasında olduğu göz önünde bulundurulursa PH hastalarında AF sıklığı daha net değerlendirilebilir.(8)

Fingrova ve ark. çalışmalarında tek merkezde takip edilen 755 PH hastasını geriye dönük olarak pre ve post-kapiller PH durumuna göre gruplandırılarak analiz edilmiştir (9). Bu çalışmada izole post-kapiller [pulmoner kapiller saplama basıncı (PKSB) >15, pulmoner vasküler direnç (PVD) ≤3 WU] PH hastaları dışlanmıştır.

Hastalar pre-kapiller PH ($PKSB \leq 15$ mmHg) ve karışık pre ve post kapiller PH ($PKSB > 15$ mmHg ve $PVD > 3$ WU) olarak gruplandırılmıştır. Bu hasta grubunda genel olarak SVA % 29 oranında izlenmiştir. Pre-kapiller PH grubunda bu oran %25 iken bileşik grupta bu oran %51 ($p < 0.001$) saptanmıştır. Pre-Kapiller PH olan hastalarda alt grup analizi yapıldığında konjenital kalp hastalığı olanlarda %35, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlularda (İPAH) %25 ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında %30 oranında SVT izlemiştir. Pre-kapiller grupta AFL %4.4, AF ise %17 oranında görülürken AVNRT %4 ve AT %0.2 oranında görülmüştür. Pre ve bileşik-kapiller grupları arasındaki önemli farklardan birisi Pre-kapiller grupta kalıcı AF oranı %34.5 iken birleşik grupta bu oran %61.2dir ($p < 0.0001$). Pre-kapiler gruptaki AF hastalarının %44.5'inin paroksizmal AF olması mevcut çalışma ve literatürdeki diğer geriye dönük çalışmalarda sadece semptom anında yapılan Holter EKG ve poliklinik başvurularında çekilen 12 kanal EKG'lerle PH hastalarında gerçek AF oranlarının tespitinin mümkün olmayacağını gerçek oranların kuvvetle mevcut çalışma sonuçlarından daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. İmplant edilebilen olay kaydedicilerle medyan 594 gün takip edilen 34 Grup 1 ve 4 PH hastasının dahil edildiği çalışmada, hastaların %38'inde SVA tespit edilmiş olması da bu hipotezi desteklemektedir (10). En son 2022 yılı Avrupa Kardiyoloji Derneği PH kılavuzunda tanı kriteri olarak değiştirilen ortalama pulmoner arter basıncı değeri > 20 mmHg olan hastalar analizlere dahil edildiğinde mevcut sonuçların nasıl değişeceğini de yeni çalışmalar gösterecektir (11).

Literatürde PH hastalarında aritmi insidansını ele alan çalışmalarda genel olarak Grup 1 hatta sadece İPAH ya da bu hastalara ek olarak Grup 4 hastalar dahil edilmiştir. İlk gözlemsel çalışmalardan olan Tongers ve ark. çalışmasında tek merkezde 6 aylık aralıklarla takip edilen 231 Grup 1 ve 4 PH hastasında SVT insidansı yılda %2.8, toplam 6 yıl sonunda kümülatif insidans ise %11.7 saptanmıştır. Hastaların %48'inde AF, %48'inde AFL ve kalan %4'ünde AVNRT izlenmiştir (12). Sadece AF veya AFL gelişiminin ele alındığı çalışmalardan Olsson ve ark. İPAH ve KTEP olan 239 hastanın 5 yıllık takibinde kümülatif insidansı %25.1 bulurken Wen ve ark. çalışmasında sadece İPAH olan 280 PH hastasında kümülatif AF/AFL insidansı 6 yıl sonunda %15.8 saptanmıştır (6,13). İki çalışma arasındaki belirgin fark Olsson ve ark. çalışmasında ortalama yaşı 55 yıl, fonksiyonel kapasitesinin ≥ 3 iken Wen ve ark. çalışmasında daha genç ve fonksiyonel kapasitesi daha iyi olan hastaların alınmış olması ile açıklamak mümkündür. Ancak, hastalık ciddiyeti ile SVT insidansı artışı arasındaki ilişkinin basit neden sonuç ilişkisinden mi yoksa daha kötü olan hastaların daha sık takip edilmiş olmasından mı kaynaklandığını söylemek güçtür.

Prognoz ve Tedavi Stratejisi

PH hastalarında klinik kötüleşme nedeniyle mi aritmileri olmakta ya da aritmileri olduğu için mi klinik kötüleşme olmakta sorusunun ne yazık ki net yanıtı bulunmamaktadır. Genel kanıtlar SVA'ların klinik kötüleşmenin hem belirtici hem de sebebi olduğunu desteklemektedir.

PH hastalarında sağlıklı insanlara göre ventrikül dolumunun pasif atriyal boşalmadan ziyade aktif kasılmaya bağlı gerçekleştiği bilinmektedir. Hastada AF geliştiğinde AV dissenkroni, atriyal kontraksiyonun kaybedilmesi ve hızlı, düzensiz ventrikül sistolü kardiyak debiyi düşürecektir. Ayrıca bu düzensiz ventrikül kontraksiyonları, SağV ardyükünün pulsatil ve rezistif komponentlerini de arttırmaktadır. SağV'nin ardyük değişikliklerine sol ventrikülden daha hassas olduğu bilinmektedir. Bu durumda taşikardi, SağV fonksiyonlarını etkilemektedir. Ayrıca sol ventrikül için uzun süren taşikardi durumlarında taşikardiyomiyopati gelişimi tanımlanmıştır. 'PH hastalarında SağV için de taşikardiyomiyopati söz konusu olabilir mi?' sorusunun ise kanıtı bulunmamaktadır.(14, 15, 16)

Tongers J ve ark yaptığı Grup 1 ve 4 hastaların ($n=225$) alındığı gözlemsel bir çalışmada SVA (13 hasta AF, 15 hasta AFL, 3 hasta diğer SVA) gelişen hastaların %84'ünde klinik kötüleşme ve fonksiyonel sınıfta kötüleşme izlenirken sinüs ritmi sağlandığında klinik durumun düzeldiği izlenmiştir (12). Ritim kontrolü denemelerine rağmen AF'si devam eden (13 hastanın sadece 2'sinde sinüs ritmi sağlanabilmiş) hastaların 11 ay sonunda mortalite oranı %82 olmuştur (12). Başka bir gözlemsel çalışmada ise 5 yılın sonunda ritim kontrolü sağlana-

mamış AF hastalarında mortalite %78 saptanmıştır. Ritim kontrolü sağlanan ve sağlanmayan hastalarda bazal karakteristiklerde, hemodinamik parametrelerde natriüretik peptid değerleri ve fonksiyonel sınıfları benzer olmasına rağmen mortalite farkı izlenmiştir (6). Ritim kontrolü başarılan hastalarda klinik sonlanım da aritmi saptanmayanlarla benzer izlenmiştir.

Bu verilerin ışığında AF/AFL gelişimi durumunda hız ya da ritim kontrolü arasındaki seçim açısından ise net sonuca varmak güç olsa da gözlemsel çalışmalarda en az 1 kere hastalarda ritim kontrol stratejisinin denenmiş olduğu ve başarılan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu görülmektedir. Ancak mevcut sonuçlarını değerlendiren bu çalışmaların gözlemsel olduklarını, ritim kontrolü denenmiş ve başarısız olduğu için hız kontrolü basamağında ele alınan hastaların atriyal doku ya da başka klinik durumlarındaki kötülük hali nedeniyle başarısız olunmuş olunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ventriküler aritmiler

PH hastalarında en sık mortalite nedeni sağ kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölümdür. 3000'den fazla PH hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 3 yıl izlemde hastaların %16'sında kardiyopulmoner arrest gelişmişken resusitasyon ve ileri inceleme bu hastaların sadece %26'sında yapılmıştır. İncelenen hastaların %49'u sağ kalp yetersizliğinin ilerlemesinden kaybedilirken %17'si ani beklenmedik kardiyak arrest olarak belirtilmiştir. Bu hastalar arrest nedeninin PH ilerlemesinin mi yoksa ölümcül ventriküler aritmiler mi olduğu bilinmemektedir (56). PH hastalarında özellikle genişlemiş ana pulmoner arterin, sol ana koroner artere bası yaparak iskemi ve ventriküler ölümcül aritmilere yol açtığı da bilinmektedir. Ventriküler aritmilerin standart EKG ile yakalanması çok güçtür. Grup 2 hastaların dışlandığı 92 PH hastasının Holter EKG ile tarandığı bir çalışmada süresiz ventriküler taşikardi hastaların %13'ünde saptanmıştır. Analizlere yapısal sol kalp hastalığı olan hastalar eklendiğinde bu oran %27'ye çıkabilmektedir (57). Ventriküler aritmi özellikle süresiz ventriküler taşikardi ataklarının mortaliteye etkisi bilinmemektedir. Bandorski ve ark. çalışmalarında Grup 1 ve 4 PH olan 78 hastanın 12'sinde (%15) Holter EKG takibinde süresiz ventriküler aritmi saptamışlardır. İzlemde hastaların 21'inde mortalite gerçekleşirken süresiz ventrikül taşikardisi olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır. (58)

Tedavi

Antiaritmik ilaçlar

PH hastalarında antiaritmik ilaçların karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Bu nedenle anti-aritmik ajanların tercihiinde güvenlik profilleri ön planda etkili olmaktadır. Sistemik olarak antiaritmik ilaçları kısaca ele almak gerekirse

- **Sınıf I Sodyum kanal blokerleri**

Sınıf I ajanlardan propafenon ve flekainid miyokart enfarktüsü sonrası ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda denenmiş ve proaritmik yan etkileri nedeniyle hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (17, 18). Bu ilaçların Grup 2 PH hastaları dışında yapısal sol kalp patolojisi olmayıp belirgin sağ kalp patolojileri olan PH hastalarında kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak özellikle Grup 1 ve 4 PH hastalarında atriyal aritmileri ele alan gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda hasta grupları içinde nadir de olsa propafenon/ flekainid kullanan hastalar bulunmaktadır ve bu hastalarla ilgili özel bir kötü sonlanım bildirilmemiştir (1, 6, 19, 20).

- **Sınıf II Beta blokerler**

PH hastalarında beta bloker kullanımı tartışmalıdır. İlerleyen zamanda literatüre eklenecek yeni kanıtlarla kalp yetersizliğinde olduğu gibi kontrendikasyondan Sınıf I kullanım endikasyonuna dönüşebilir mi bilinmemektedir. Ancak PH hastalarında atım hacmi kısıtlı ve hatta sabitken, egzersiz gibi kardiyak debinin artırılması gereken durumlarda debi sadece kalp hızı artırılarak sağlanabilmektedir. Beta blokerler kronotropik yanıtları azaltarak bu kompanzasyon mekanizmasını bozmaktadır. Ayrıca kalp hızının azalması diyastolü uzatarak mi-

yokardiyal gerilimi arttırıp kardiyak kontraktiletiyi azaltır ve diyastolik basınç daha da yükselerek miyokart perfüzyonunu da düşürmektedir(21-23).

Beta blokerlerin olumlu etkileri olarak ise PH hastalarında artmış sempatik aktivitenin mortalite artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir(24). Ayrıca endotelin 1 salınımını inhibe ettiği ve PH patofizyolojisinde rol oynayan enflamatuvar sitokinleri azalttığı bilinmektedir. İlaç ile PH geliştirilmiş sıçan modellerinde beta bloker tedavilerin SağV yeniden şekillenmesi (remodelling) ve fonksiyonuna olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (25, 26). Bu olası mekanizmaların ışığında klinik pratiğimize yön verecek randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Küçük gözlemsel çalışmalarda stabil PH hastalarında beta-bloker kullanmanın mortaliteye bir etkisi gösterilmemiştir. 500'den fazla Grup 1 PH hastanın karşılaştırıldığı (133 beta-bloker alan ve sadece %20'si aritmi nedeniyle kullanıyor, 375 almayan) bir çalışmada ilaç grubunda hastaneye yatış, akciğer nakli ya da ölüm açısından almayanlarla fark saptanmamışken, beta bloker grubunda 6 dakika yürüme testi (6DYT) değerleri daha düşüktür (27). 'Cross-over' tasarımlı 18 hastanın alındığı randomize kontrollü bir çalışmada ise bisoprolol kullanımı, anlamlı olarak kardiyak indekste azalma yaparken 6DYT'de anlamlı olmasa da düşüş trendi izlenmiş ve yaşam kalitesi anketlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır(28).

Çalışmalarla aydınlatılması gereken durumlardan bir diğeri de akciğer kapasitesi kısıtlı olan bu hasta gruplarında daha az bronkospazm ve pulmoner vazo konstrüksiyon riski nedeniyle beta-1 selektif ajanların bir üstünlüğü olup olmadığıdır.

Özetle mevcut veriler ışığında, güncel PH kılavuzunda da belirtildiği gibi, beta blokerlerin PH hastalarında rutin kullanılması önerilmemektedir. Ancak hastalarda aritmi gelişmesi durumunda hasta bazında kontrollü olarak kullanılması düşünülebilir (11).

• Sınıf 3 Na ve K kanal blokerleri

Ülkemizde ve dünyada sınıf 3 antiaritmik denildiğinde akla ilk gelen ilaç amiodaronur. Diğer antiaritmiklerin bir çoğunda olduğu gibi amiodaronun PH hastalarında etkinlik ve güvenilirliğini test eden çalışma yoktur. Hepato ve tirotoksisitenin yanında pulmoner toksite nedeniyle PH hastalarında özellikle yakın takip edilmesi ve uzak durulması gereken bir durumdur. Doza bağımlı yan etkiler olması uzun süre kullanımını kısıtlamaktadır. Genel popülasyonda amiodaron kullanımına bağlı olarak 400 mg gün ve altındaki dozlarda %2 oranında pulmoner fibrozis bildirilmiştir.(29, 30). Randomize olmayan gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda PH hastalarında amiodaron kullanımı ile ilgili kötü sonlanım bildirilmemiş olup görece proarritmi açısından daha iyi güvenlik profili, negatif inotrop etkisinin de düşük olması nedeniyle PH hastalarında en çok kullanılan sınıf 3 antiaritmik ilaçtır (6, 13, 19). Amiodaronun sitokrom p450 inhibisyonu yaptığı ve bu yolla metabolize olan ilaçların etkinliğinde değişiklik yaptığı bilinmektedir. PH hastalarında ise özellikle p450 üzerinden metabolize olan bosentan kan düzeylerinin amiodaron kullanan hastalarda yükselebileceği unutulmamalıdır (31). Ayrıca amiodaronun kan basıncını düşürücü etkisi prostaglandin analogları ve fosfodiesteraz inhibitörü kullanan hastalarda daha da belirginleşebileceği için hastalarda başlarken dikkatli olunmalıdır.

Amiodaronun iodin kısımlarının çıkarılarak oluşturulan ve organotoksisite açısından daha güvenli olan formu da Dronedaronur. Ancak bu ilaca bağlı da intersitisyel pnömonitis bildirilmiştir(32). Dronedaronun semptomatik sol kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılması kontrendike iken PH hastalarında olduğu gibi sağ kalp fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır(33). Olsson ve ark. amiodaron kullanamayan 4 PH hastasında dronedaron kullanımının iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir(6).

Diğer bir sınıf 3 ajan sotalol'dur. Na ve K kanal blokeri etkisinin yanında Sınıf 2 etkinliği olması nedeniyle PH hastalarında beta bloker kullanımı konusundaki öneriler sotalol için de geçerlidir. Ayrıca belirgin negatif inotropik etkileri olduğu ve sınıf I antiaritmik ajanlar gibi düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda mortalite artışı ile ilişkili olması nedeniyle bu hasta gruplarında kullanılmaması gerekmektedir (34).

Ülkemizde bulunmayan diğer antiaritmikler olan ibutilid ve dofetilid genel popülasyonda amiodaron kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da PH hastalarında etkinlikleri bilinmemektedir(35, 36).

Sınıf 3 antiaritmiklerin önemli bir yan etkisi ventriküler repolarizasyonu uzatmalarıdır. Bu nedenle, bu ajanları tedaviye eklerken veya doz arttırırken EKG ile QT uzaması varlığının araştırılması ve takibi önemlidir.

- **Sınıf 4 Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)**

Aritmisi olmasa da vazoreaktivitesi pozitif olan idiyopatik, ailesel, ilaç ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarında KKB'leri özellikle de non-dihidropiridin türevleri kullanılmaktadır (11). Ancak hastalarda birlikte beta bloker kullanımı varsa atriyoventriküler blok riski yüksekliği nedeniyle dikkatli olunması ve mümkünse kullanılmaması gereklidir. Non-dihidropiridin grubu KKB'ler belirgin negatif inotropik etkileri nedeniyle dekompanze kalp yetersizliği olan hastalarda verilmemelidir. Hipotansiyon önemli yan etkilerden olup daha az negatif inotropik etkisi nedeniyle verapamil yerine diltiazem tercih edilebilir (37).

- **Digoksin**

Günümüzde, elimizdeki gözlemsel çalışma verileri digoksinin sol kalp yetersizliği olan hastalarda sağ kalıma olumlu etkisini desteklemese de kalp yetersizliği ve AF'si olan hastalarda ventriküler hız kontrolü sağlamak amacıyla kullanılabilecek ilaçlardan biridir (37). Aritmik olaylardan bağımsız olarak kor pulmonale hastalarına digoksin başlanmasını ele alan bir meta-analizde fonksiyonel kapasite, SağV ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz kapasitesinde iyileşme gerçekleştirmediği saptanmıştır (38).

- **Adenozin**

Dar QRS taşikardilerin akut tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır. AVNRT ve ortodromik AVRT sonlandırmasının yanında tanıda zorlanılan durumlarda AV nodu bloke edici etkisiyle altta yatan atriyal ritmi göstererek PH hastalarında görülebilen AT tanısında da yardımcı olabilmektedir(39). Vaka sunumları olarak PH hastalarında SVT'leri sonlandırmada başarılı olabileceği gösterilmiştir(40). Pulmoner yatakta dilatasyon ve pulmoner basınçlarda düşme yapabilmektedir. Yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen bronkokonstrüksiyona yol açabildiği için akut solunum yetmezliği, aktif 'wheezing'i olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Antikoagülan tedavi

PH hastaları güncel AF çalışmalarına alınan hastalar olmadığı için CHADS₂/VASc skorunun bu hastalarda kullanılması tartışmalıdır. PH hastalarında AF geliştiğinde mutlak bir kontrendikasyon yoksa antikoagülan tedavi önerilmektedir(11). Ancak PH hastalarında kullanılan PH spesifik ajanlar ile oral antikoagülanların etkileşimi konusuna dikkat edilmelidir. Özellikle monitörizasyonu rutin pratikte yapılmayan direkt etkili oral antikoagülanlarla PH spesifik ilaç etkileşimleri bildirilmektedir. Bosentan, CYP3A4 induksiyonu yaparak apiksaban ve rivoroksabanın metabolizmalarını hızlandırabilir (41). İlaç etkileşimi metabolizma üzerinden olmasa da etkilerini potansiyelize edebilmektedirler. Prostaglandin analogları ile oral antikoagülan kullanımının kanama riskini arttırdığını gösteren gözlemsel çalışmalar da mevcuttur(42).

Katater ablasyonu

PH olmayan hastalarda olduğu gibi PH hastalarında da AVNRT, AVRT ve fokal atriyal aritmilerde katater ablasyonu uzun dönem ritim kontrolünde öncelikli tercihtir(11). PH hastalarında AF ile birlikte en sık görülen SVA'lardan AFL'de de katater ablasyonu öncelikli tercihtir. Özellikle SağA kaynaklı kavatriküspit isthmus (CTI) bağımlı AFL ablasyon işlemi, başarının yüksek olduğu ve bu açıdan PH olmayan hastalarla da farkın olmadığı elektrofizyolojik işlemlerdir. PH hastalarında anatomik olarak SağV, SağA ve triküspid anulusa dilatasyon olması AFL ablasyonunu zorlaştırmaktadır. Luesebing ve ark. tek merkez deneyimlerinde 38 PH ve 158 PH olmayan hastalarına AFL nedeniyle CTI ablasyonu yapılmış ve PH hastalarında işlem süresi daha uzun ve ablasyon nokta sayısı daha yüksek saptanmıştır. Ancak tüm hastalarda ablasyon hedeflerine ulaşılmıştır (43). Bu nedenle PH hastasında AFL saptanması durumunda ritim kontrolü ablasyon seçeneği öncelikli

tercih olmalıdır. PH hastalarında AFL ablasyonunda zorluk olduğu gibi yüzey EKG’de tanısında da zorluklar mevcuttur. Bu hastalarda AFL’deki klasik testere dişi manzarası bazı durumlarda görülmemektedir. Başka bir gözlemsel çalışmada elektrofizyolojik çalışmada CTI bağımlı AFL saptanmasına rağmen EKG’de hastaların sadece %42’sinde tipik flutter dalgaları mevcuttur. Bu hastalarda taşikardi siklusu daha uzun ve flutter dalgaları amplitüdü daha küçüktür (44).

Ne genel popülasyonda ne de PH hastalarında AF ablasyonun sağ kalıma etkisi henüz net olarak gösterilememiştir. Ancak AF ablasyonunun genel popülasyonda etkinlik ve işlem güvenliği açısından yeterli kanıt mevcutken randomize kontrollü çalışmalarda PH vakaları dışlandığı için de AF ablasyonunun PH olan hastalarda etkinlik ve güvenilirliği konusunda veriler kısıtlıdır(37, 45). Yaklaşık 2bin PH hastası ile 150 bin genel hastanın ele alındığı ABD ulusal veri bankası analizinde PH hastalarında AF ablasyonuna bağlı standart işlem komplikasyonları olan serebrovasküler olay, tamponat, miyokart enfarktüsü ve atriyo özefajiyal fistüle ek olarak PH hastalarında artmış periprosedural akut böbrek hasarı bildirilmiştir. İstatistiksel anlamlı olmasa da PH hastalarında maliyet daha yüksek ve hastane yatışları daha uzun saptanmıştır (46). AF ablasyonu için tek ya da çift transseptal ponksiyon yapılmaktadır. Genel popülasyonda trans-septal ponksiyon sonrası iyatrojenik atriyoseptal defekt görülme oranı yaklaşık %15 olarak bildirilirken, kriyobalon ablasyon sırasında daha geniş bir ‘sheath’ kullanıldığı için bu oranın biraz daha yüksek olabileceği bilinmektedir (RF ablasyon sonrası %8.5 ve Kriyo-ablasyon sonrası %22.2) (47,48). PH hastalarında ise ablasyon sonrası rezidü atriyoseptal defekt kötü klinik sonlanımla bildirilmemiş olmakla birlikte özellikle sağ kalp basınçlarındaki yüksekliğe bağlı sağ -sol şantın gelişebileceği, hipoksinin artabileceği ve paradoks embolilerin görülebileceği teorik olarak mümkündür.

Ablasyon yöntemi olarak ise AF ablasyonunda standart yaklaşım pulmoner venlerin (PV) izolasyonudur. Ancak genel AF ablasyonu yapılan hastaların yaklaşık %11’inde PV dışında tetikleyiciler gösterilmişken PH benzeri SağA elektriksel yeniden şekillenmeye sahip olan obstrüktif uyku apneli hastalarda PV dışı tetikleyiciler %42 oranında izlenmiştir(49, 50).

PH ilerleyici bir hastalıktır bu nedenle SağA ve sol atriyumda da AF substratları zamanla artmaya devam etmektedir. O nedenle PH hastalarında AF ablasyonu sonrası geç dönemde nüks sık izlenebilmektedir. 300 hastanın alındığı gözlemsel bir çalışmada PH olması, rekürrens için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (51).

PH hastalarında AF ablasyonu için zorluklardan bir diğeri de genel anestezi. Birçok merkezde AF ablasyonu genel anestezi altında yapılmaktadır. Ancak PH hastalarında invazif ventilasyonun SağV önyükünü azaltabileceği, inhale anesteziklerin SağV kontraktilitesini azaltırken PVD’yi arttırabileceği ve de anestezi sırasında yapılan hipoterminin de pulmoner vazokonstrüksiyona yol açabileceği unutulmamalıdır (52).

Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlar

PH hastaları için defibrilatör ya da bradikardi nedeniyle kalp pili implantasyonu için mevcut kılavuzlarda özel endikasyonlar belirtilmemiştir (53, 54). Retrospektif analizlerde PH hastalarında cihaz implantasyonları sonrası komplikasyon oranları daha sık görülebilmektedir. Bu hastalarda sağ kalp boşluklarında genişleme ve ciddi triküspit yetmezliği nedeniyle işlem sonrası ‘lead’ dislokasyonu daha fazla görülürken işlem sırasında da hem SağV hem de SağA’da yoğun skar nedeniyle uygun sensivite ve uyarı eşiklerini olduğu yerlere ‘lead’ yerleştirmek güçtür(55).

Sonuç

PH hastalarında atriyal ve ventriküler aritmiler sık görülebilmektedir. Süreksiz ventriküler aritmilerin sağ kalıma etkisi izlenmezken SVA kötü sonlanımla ilişkilidir. AF ve AFL en sık görülen aritmilerdir ve tedavilerinde öncelikle ritim kontrolü denenebilir. Bu amaçla özellikle AFL için ablasyon öncelikli tercih olabilir. Antiaritmik ilaçlar güvenlik profilleri ve PAH spesifik ilaçlarla etkileşimi göz önünde bulundurularak başlanmalıdır.

PH hastalarında aritmileriyle ilgili bilginiz gözlemsel ya da retropektif çalışmalara dayanmaktadır. Tanı ve tedavinin her basamağında randomize kontrollü çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Kaynaklar:

1. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial Arrhythmias in Pulmonary Hypertension: Pathogenesis, Prognosis and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):43-8.
2. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1214-9.
3. Grapsa J, Gibbs JS, Cabrita IZ, et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(8):666-72.
4. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachier J-L, Naeije R, Borne Pvd. Increased Sympathetic Nerve Activity in Pulmonary Artery Hypertension. *Circulation.* 2004;110(10):1308-12.
5. Bandorski D, Bogossian H, Ecker A, et al. Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension. *Cardiol J.* 2016;23(4):465-72.
6. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2300-5.
7. Rottlaender D, Motloch LJ, Schmidt D, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012;7(3):e33902.
8. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
9. Fingrova Z, Ambroz D, Jansa P, et al. The prevalence and clinical outcome of supraventricular tachycardia in different etiologies of pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245752.
10. Andersen M, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2021;334:110-5.
11. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022.
12. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(1):127-32.
13. Wen L, Sun M-L, An P, et al. Frequency of Supraventricular Arrhythmias in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology.* 2014;114(9):1420-5.
14. Metkus TS, Mullin CJ, Grandin EW, et al. Heart Rate Dependence of the Pulmonary Resistance x Compliance (RC) Time and Impact on Right Ventricular Load. *PLOS ONE.* 2016;11(11):e0166463.
15. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436-48.
16. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest.* 2009;135(3):794-804.
17. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. *New England Journal of Medicine.* 1991;324(12):781-8.
18. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, Woosley RL, Salerno DM, Henthorn RW. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(5):894-8.
19. Małaczyńska-Rajpold K, Komosa A, et al. The Management of Supraventricular Tachyarrhythmias in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25(5):442-50.
20. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ.* 2018;8(2):2045894018769874.
21. Crystal GJ, Pagel PS. Right Ventricular Perfusion: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesiology.* 2018;128(1):202-18.
22. Reddy SA, Nethercott SL, Khialani BV, Grace AA, Martin CA. Management of arrhythmias in pulmonary hypertension. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;62(2):219-29.
23. Vahdatpour CA, Luebbert JJ, Palevsky HI. Atrial arrhythmias in chronic lung disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation.* 2020;10(1):2045894020910685-.
24. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1269-75.
25. Perros F, de Man FS, Bogaard HJ, Antigny F, Simonneau G, Bonnet S, et al. Use of β -Blockers in Pulmonary Hypertension. *Circ Heart Fail.* 2017;10(4).
26. Ishikawa M, Sato N, Asai K, Takano T, Mizuno K. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J.* 2009;73(12):2337-41.
27. Bandyopadhyay D, Bajaj NS, Zein J, Minai OA, Dweik RA. Outcomes of β -blocker use in pulmonary arterial hypertension: a propensity-matched analysis. *European Respiratory Journal.* 2015;46(3):750-60.
28. van Campen JS, de Boer K, van de Veerdonk MC, et al. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study. *Eur Respir J.* 2016;48(3):787-96.
29. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can J Cardiol.* 2000;16(11):1435-40.
30. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4(9):1250-9. Doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.020
31. Dwyer N, Kilpatrick D. Bosentan for the treatment of adult pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2011;7(1):19-37.
32. Stack S, Nguyen DV, Casto A, Ahuja N. Diffuse alveolar damage in a patient receiving dronedarone. *Chest.* 2015;147(4):e131-e3.
33. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(25):2678-87.
34. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman PL, MacNeil DJ, Moulton KM, et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol.* 1998;81(7):869-76.
35. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2000;21(15):1265-73.

36. Bernard EO, Schmid ER, Schmidlin D. Ibutilide versus amiodarone in atrial fibrillation: a double-blinded, randomized study. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1031-4.
37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
38. Alajaji W, Baydoun A, Al-Kindi SG, Henry L, Hanna MA, Oliveira GH. Digoxin therapy for cor pulmonale: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:320-4.
39. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2019;41(5):655-720.
40. Peacock A, Ross K. Pulmonary hypertension: a contraindication to the use of β -adrenoceptor blocking agents. *Thorax*. 2010;65(5):454-5.
41. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(6):e007956.
42. Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al. Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension--anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J*. 2005;69(2):216-20.
43. Luesebink U, Fischer D, Gezzin F, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ*. 2012;21(11):695-9.
44. Bradfield J, Shapiro S, Finch W, Tung R, Boyle NG, Buch E, et al. Catheter ablation of typical atrial flutter in severe pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(11):1185-90.
45. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74.
46. Bandyopadhyay D, Devanabanda AR, Hajra A, et al. Impact of pulmonary hypertension in patients undergoing atrial fibrillation ablation: A nationwide study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100348.
47. Mugnai G, Sieira J, Ciconte G, et al. One Year Incidence of Atrial Septal Defect after PV Isolation: A Comparison Between Conventional Radiofrequency and Cryoballoon Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1049-57.
48. McGinty PM, Smith TW, Rogers JH. Transseptal left heart catheterization and the incidence of persistent iatrogenic atrial septal defects. *J Interv Cardiol*. 2011;24(3):254-63.
49. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):374-82.
50. Anter E, Di Biase L, Contreras-Valdes FM, Gianni C, Mohanty S, Tschabrunn CM, et al. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11).
51. Zhang Y-Q, Zhang F-L, Wang W-W. The correlation of pulmonary arterial hypertension with late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(5):2789-94.
52. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2015;70(1):56-70.
53. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022.
54. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2021;42(35):3427-520.
55. Reddy M, Boolani H, Duthuluru S, et al. COMPLICATIONS OF IMPLANTABLE CARDIAC-DEFIBRILLATOR IMPLANTATION IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13_Supplement):E708-E.

GEBEDE PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON YÖNETİMİ

Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Burcu Yağmur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

Gebelik, fizyolojik bir süreç olsa da gebe kadının ölüm riski veya gebelikten dolayı hasarlanma riski gebe olmayan bir kadına göre artmıştır. Altta var olan hastalıklar özellikle de kardiyovasküler hastalıklar gebeliği daha da komplike ve riskli hale getirmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar arasında, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), gebelik sırasında ölüm riskini en çok arttıran hastalıktır. Gebeliğe fizyolojik adaptasyon olarak gelişen hiperkoagülabilité, sistemik vasküler dirençte azalma ve kalp debisinde artış, pulmoner hipertansiyonu (PH) olan gebelerde PH tablosunun ağırlaşmasına yol açar. Bu nedenle de PH, gebelerde hem anne hem de bebek için artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Son yıllarda PH'nin hedeflenmiş tedavisindeki gelişmelerle maternal mortalitenin azaldığına dair umut verici sonuçlar bildirilmesine rağmen hala PH varlığı gebelik için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Ancak, tüm uyarılara rağmen PH'si olan kadınlar gebe kalabilmekte ve gebeliklerini devam ettirmek konusunda ısrarcı olabilmektedir. Bu gebeliklerin ise uzman merkezlerde PH konusunda deneyimli multidisipliner bir ekiple (ki bu ekipte mutlaka kardiyoloji, perinatoloji, yüksek riskli gebeliklerin yönetimi konusunda uzmanlaşmış anestezi, neonatoloji ve psikoloji uzmanlarının dahil olduğu) yönetilmelidir (1). Bu yazıda PH'lı kadınlarda gebelik, riskleri, izlem ve korunma konusunda güncel bilgiler klinik deneyimimiz ışığında özetlenerek aktarılmıştır.

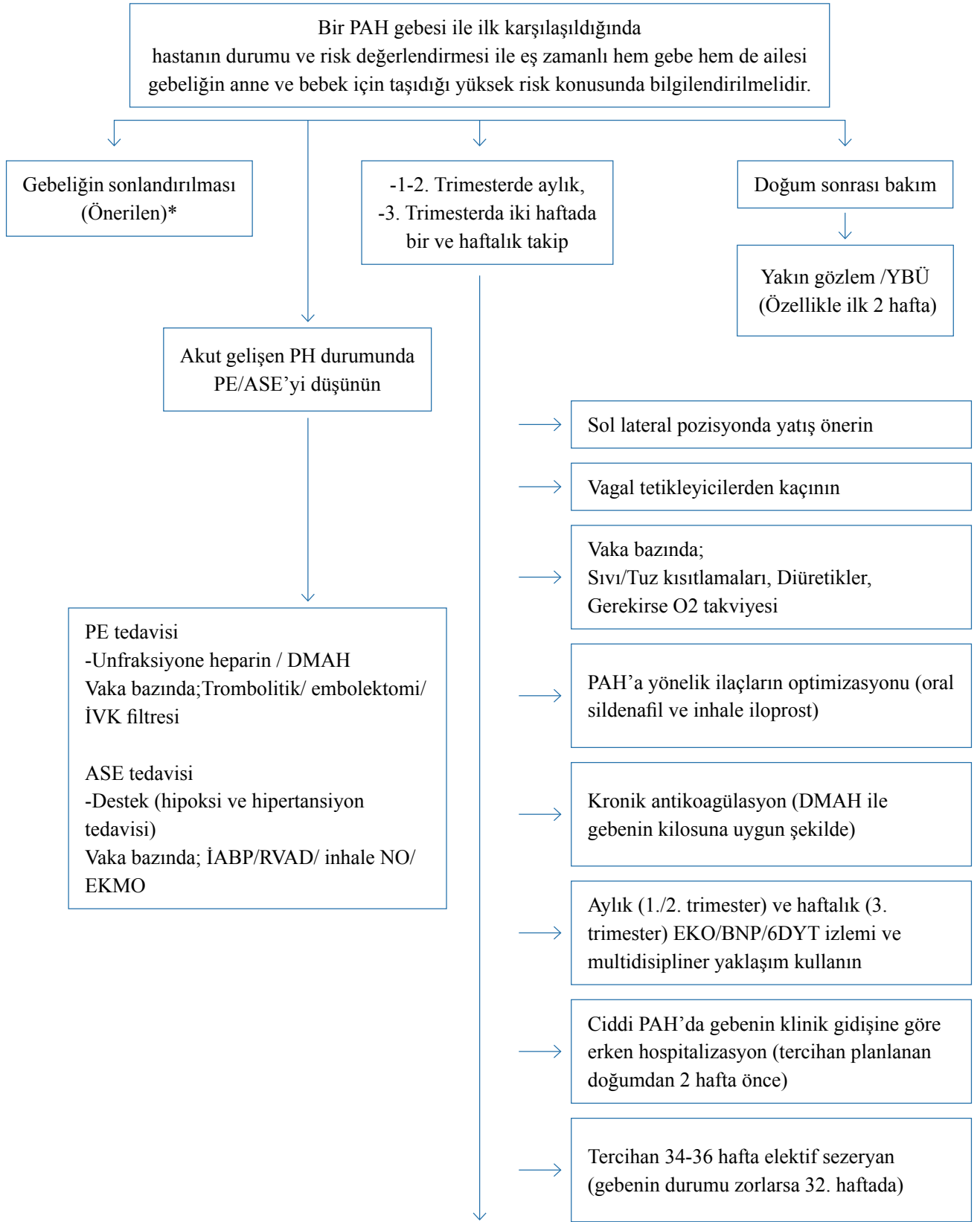
Gebeliğin adaptif süreçleri ve PAH'lı gebe

Gebeliğin normal fizyolojik adaptasyon süreçleri, ciddi PH olan gebelerde PH mekanizmalarını daha da ağırlaştırmaktadır. Bu adaptasyon mekanizmaları içinde koagülasyon artışı tüm gebelik boyunca sabit giderken esas tüm mekanizmaların kaynağı olan kan hacmi artışı progresiftir. Ortalama %40-50 kan hacmi artışı debide %30-50 artış ve sistemik vasküler dirençte %30-40 azalmayı da beraberinde getirecektir. Gebeliğin 20. haftasında bu değişimler belirgin hale geldiğinden gebenin ilk sıkıntı yaşamaya başlaması da genellikle 20-24. haftalar dolayında başlayacaktır. Daha önceden PH olduğu bilinmeyen gebelerde bu dönemde gelişecek nefes darlığı vb PH semptomları gebeliğin normal semptomları ile de karışabileceği için bu gebeler tedavisiz kalabilmektedir. Doğum eylemi sırasında da her uterus kasılması ile kan hacmi 300-500 mL artar ve bu durum kardiyak debide %50 artış oluşturur (2). Doğumdan hemen sonraki dönemde maternal kan hacmi uterusun hızlı involüsyonu ve vena kava inferior'a olan basının azalması ile gerçekleşen ototransfüzyona bağlı 500 mL artar. Bu şekilde hızla yükselen kardiyak debi, doğumdan sonraki 48 saat yüksek kalır ve 2-12 haftada gebelik öncesi düzeyine yavaş olarak geriler. PH olan gebeler, doğum sonrası kan hacmindeki ve kardiyak debideki bu hızlı artışları tolere edemez ve sağ kalp yetersizliğine kolayca girebilirler (3). Nitekim anne kayıpları doğum sonrası en sık ilk 10 günde bildirilmektedir (1-4).

PAH ve diğer şiddetli PH formları olan kadınlarda gebelik, %56'ya varan anne ölüm oranları ve %13'e varan yeni-doğan ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (5). PAH alanında artan tedavi deneyimi ve peri-partum döneme yönelik yeni yaklaşımlar ile anne ölüm oranları azalmasına rağmen halen %11-25 arasında değişen yüksek bir seviyede kalmaya devam etmektedir (6-7). Bu nedenle PH tanı ve tedavisine yönelik önceki ESC/ERS Kılavuzları, PAH'lı hastaların kesinlikle gebelikten kaçınmasını önermiştir (1). Bu konuda elimizdeki bilimsel veriler nitelik ve nicelik olarak yeterli olmadığından güncel kılavuzlarda kapsamlı öneriler maalesef ki yapılamamaktadır. Tablo 1'de 2022 ESC/ERS PH tanı ve tedavi kılavuzunun PH'da gebelik ile ilgili önerileri paylaşılmıştır (1). Bu öneriler yorumlanırken özellikle de tedavi ve anne (ve bebek) mortalitesi hakkındaki eldeki verilerin sadece deneyimli PAH merkezlerinden geldiği, olgu sunumlarının sıklıkla başarılı gebelik ve kısa dönem izlem içerdiği, olumsuz sonuçların sıklıkla literatürde paylaşılmadığı için biasa çok açık olduğu unutulmamalıdır.

Şekil 1

PAH hastasında gebelik süreci yönetimi



ASE: Amniyotik sıvı embolisi, BNP: B-tipi natriüretik peptit, DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, 6DYT: Altı dakikalık yürüme testi, EKMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, EKO: Ekokardiyografi, İVK: İnferior vena kaval filtresi, İABP: Aort içi balon pompası, NO: Nitrik oksit, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, PE: Pulmoner emboli, RVAD: Sağ ventrikül destek cihazı, YBÜ: Yoğunbakım ünitesi.

Bebek açısından da değerlendirdiğimizde gelişme geriliği, düşük doğum kilosu, erken doğum ve hipoksi ile ilişkili sekel riski yüksektir. Anneye verilen yeni tedaviler ile ve artan yenidoğan bakım imkanları ile bebek sağ kalımları artsa da bu bebekler de ileriki yaşamlarında oluşabilecek hipoksi komplikasyonları (öğrenme güçlüğü vb) bilinmemektedir. Ayrıca, Eisenmengerli gebelerin bebeklerinde daha belirgin olmak üzere konjenital anomali şansı da PH anne bebeklerinde yüksektir bu nedenle genetik tarama da bu gebeliklerde önerilmesi gerekmektedir.

Gebelik saptanan PAH hastasına yaklaşım ve bilgilendirme

Anne ve bebek kaybı veya sekeli açısından risk taşıyan PH gebelerinde ilk bakıdan itibaren bilgilendirmenin yapılması gereklidir. Özellikle kadınların ve ailelerinin bilinçli kararlar verebilmeleri için biz hekimlerin hastalarımızı hamileliğin riskleri hakkında bilgilendirme sorumluluğumuz vardır. Üstelik, sadece gebe ve eşi değil gebenin anne babası ile ayrı ayrı konuşulması, gebeliğin başlangıçta iyi gitse de gebelik sürecinin öngörülemez risklerle ilişkili olduğu ve PH progresyonunu hızlandırabildiği, gebelik sırasında veya sonrasında herhangi bir zamanda bu hastaların kötüleşebileceği ve ölüm riski anlatılmalıdır. Ciddi PH olan gebelerde mümkünse gebeliğin boşaltılması konusunda aile ve gebe ikna edilmelidir. Ailenin gebeliğin devamına karar vermesi durumunda da bu konuda aileden ve gebeden ayrı ayrı alınan imza ile ailenin tüm uyarı ve bilgilendirmeye rağmen gebeliğe kendi istekleri ile devam ettikleri yazılı olarak belgelendirilmelidir.

PAH gebesinde izlem ve tedavi yaklaşımı

Hamileliğin devamına karar verilmesi durumunda PAH tedavisinin tekrar düzenlenmesi gerekmektedir. Şekil 1’de Ege Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği olarak geliştirdiğimiz PH olan gebelikte izlem algoritmamız kısaca paylaşılmıştır. Çeşitli merkezlerin farklı algoritmaları da olsa hepsinin ortak noktası gebenin multidisipliner yakın izlemi ve tedavinin optimizasyonudur. Gebelikte PAH’a özgün ilaçların kullanımı konusunda veriler kısıtlı olmakla birlikte potansiyel veya bilinmeyen teratojenite nedeniyle endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA), riociguat ve seleksipag’ın kesilmesi önerilmektedir (8). Sınırlı kanıtlara rağmen, KKB’ler, fosfodiesterez inhibitörleri ve prostasiklin analogları (inhale,i.v.,subkutan (s.c.)) güvenli kabul edilmektedir (9). Ancak, PH’lı gebelerde ilaç araştırmalarının yapılması etik olmadığından elimizdeki veriler sıklıkla retrospektif vaka serilerine ve vaka sunumlarına dayalıdır.

Ege Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğinde uyguladığımız protokolde PAH’lı gebelerin tedavisinde önceden PH varlığı bilinip bilinmemesi, önceden tedavi alıp almaması, risk düzeyi, fonksiyonel sınıf vb faktörler göz önünde bulundurularak tedavi dozlarını ayarlıyoruz. Tedavi olarak da her ciddi PAH gebesine sildenafil (po) ve iloprost inhaler tedavisi başlıyoruz (4). Gebeliğin seyrine göre planlanan elektif doğumdan 4-5 gün önce inhaler tedaviyi kesip İV iloprost geçiyoruz. Doğumdan sonra da hastanın durumuna göre en az 5 gün İV tedavi devam ediyoruz. Ayrıca tüm gebelik ve postpartum dönemde etkin antikoagülan tedaviyi vermeye çalışıyoruz. Antikoagülan tedavi ile gebeliğin trombotik etkisini azaltırken kanama riski ve anestezi yaklaşımı da etkilediği unutulmamalıdır.

PAH gebesinde doğum şekli, zamanlaması, anestezi ve induksiyon

Doğumun planlanması da bu hastalar için önemlidir. PAH gebelerinde genellikle 34-36. haftalarda elektif doğum tercih edilmektedir. Bebeğin maturasyonu ve özellikle de annenin hemodinamisi doğum zamanlamasında belirleyici olmaktadır.

PAH gebeliklerinde tercih edilecek doğum şekli tartışmalıdır. PAH gebeleri doğum eylemine erken başlama eğilimindedir ve bu da acil sezeryan olasılığını artırmaktadır. Ancak acil sezeryandan anne mortalitesi yüksek olduğu için kaçınılması gerekmektedir. Bu nedenle de birçok merkez bu gebelere elektif sezaryen planlamaktadır. Ayrıca uygun analjezi altında vajinal doğum öneren yayınlar da mevcut (10). Sezaryen ile doğumda anestezi riski artar ancak uzamış doğumun ikinci evresi önlenir, kontrolsüz vajinal kanamanın önüne geçilir ve ıkınma ile ortaya çıkan olumsuz hemodinamik etkiler önlenir. Anestezi, bu gebelerde mortalite ve morbidite-

yi önemli ölçüde etkiler. Hem bölgesel hem de genel anestezinin, PAH hastalarında kardiyovasküler sistemi ciddi şekilde tehlikeye atabilecek tipik yan etkileri vardır ve bu nedenle dikkatle uygulanmalıdır (11). Anestezi ağrıyı yeterince kontrol etmeli, hemodinamideki dalgalanmaları en aza indirilmeli ve hem annenin hem de fetüsün oksijenlenmesini sağlamalıdır. Doğum sırasında debideki hızlı artış ve sistemik vasküler dirençteki hızlı düşüşün en aza indirilmesi ve kardiyopulmoner dekompanseasyonun engellenmesi temel hedeftir. Bu amaçla lokal anesteziklerin dikkatli titrasyonu ile izole epidural anestezi uygulanması kılavuzlar, uzman görüşü ile literatürde desteklenmektedir (12-13). Hem genel anestezi hem de pozitif basınçlı ventilasyon; pulmoner vasküler direnci ve sağdan sola şanti artırabilir bu nedenle özellikle şiddetli PAH hastalarında (Eisenmenger sendromu gibi) izole epidural anestezi önerilebilir (14). Antikoagülasyon tedavi alan veya kalp yetersizliği olan ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda genel anestezi daha uygun olacaktır. Genel anestezi hem dolaşım kontrolünü kolaylaştırır hem de operasyon stresini ortadan kaldırır. Ancak, genel anestezinin pozitif basınçlı ventilasyona bağlı pulmoner vasküler direncin artışı ve ayrıca entübasyon ve mekanik ventilasyonun neden olduğu solunum enfeksiyonu riski de olduğu unutulmamalıdır.

PH gebesinde doğum sırasında diğer bir sorun da oksitosin kullanımıdır. Oksitosin sistemik vasküler direnci hızla düşürürken pulmoner vasküler direnci artırabilir, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarını önemli ölçüde azaltır ve belirgin hemodinamik bozukluklara yol açabilir (15). Ek olarak, oksitosinin hızlı enjeksiyonu, düşük kan hacmi olan hastalarda aşırı hemodinamik dalgalanmalara ve hatta dolaşım kollapsına neden olabilir. Ayrıca ergometrin ve prostaglandin F2 α gibi diğer ajanlar da pulmoner vazokonstriktif etkileri nedeniyle bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Doğum kontrolü, gebelik hakkında bireysel danışmanlık

Aslında yaşı kaç olursa olsun ilk PAH tanısı konduğunda hastalar ve aileleri, PAH hastalarında gebeliğin taşıdığı risk konusunda uyarılmalı ve danışmanlık verilmelidir. Zira, gebe kaldıktan sonra özellikle anneyi gebelikten vazgeçirmek neredeyse imkânsız hale gelmektedir. Merkez deneyimimiz olarak bir önemli nokta da sadece PAH hastası kadın veya gebe değil, tüm aile özellikle de gebenin anne ve babası gebelik riskinin anne ve bebek için ne kadar yüksek olduğu konusunda bilinçlendirilmelidir.

Literatürde Kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisine yanıt veren idiopatik PAH'lı kadınları da içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan PH'lı kadınlarda olumlu gebelik sonuçlarına ilişkin raporlar olmakla birlikte (16) paylaşılan olumlu rakamlı serilerin deneyimli merkezlerden olduğu unutulmamalıdır. Vaka sunumları açısından değerlendirildiğinde de literatürde her zaman olumlu sonuçlanan olguların sunulma ve yayınlanma eğilimi olduğu da bilinen bir gerçektir. Bu nedenle özellikle orta veya yüksek risk profilli ve sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri gösteren kötü kontrollü hastalığı olan kadınlar, gebelik durumunda dikkatli bir şekilde bilgilendirilmeli ve yüksek olumsuz sonuç riski vurgulanmalıdır. İyi kontrollü hastalığı, düşük risk profili ve normal veya normale yakın istirahat hemodinamisi olan ve hamile kalmayı düşünen hastalar için bireysel danışmanlık ve ortak karar alma daha akılcı bir yaklaşım olacaktır (1). Bu gibi durumlarda evlat edinme ve taşıyıcı annelik gibi alternatifler de aileye sunulmalıdır.

Kılavuzlar da çocuk doğurma potansiyeli olan PH'si olan kadınlara, kadının bireysel ihtiyaçları göz önünde bulundurularak, ancak doğum kontrolü başarısızlığının etkilerinin PH'da önemli olduğu kabul edilerek net bir doğum kontrolü tavsiyesi sağlanması gerektiğini vurgulamaktadır (1). Ancak, PAH hastalarında etkin doğum kontrol yöntemini bulmak kolay değildir. Doğru kullanımla, oral kontraseptifler de dahil olmak üzere birçok doğum kontrol yöntemi oldukça etkilidir. Kalıcı yöntemler (vazektomi ve tüplerin bağlanması) sıklıkla hastalar tarafından kabul edilmemekle birlikte aslında en etkin yöntemlerdir. Oral kontraseptifleri değerlendirdiğimizde ise, östrojen içeren preparatlar trombozu tetikleyebilecekleri için PH hastalarında uygun değildirler. Ayrıca Bosentan ile tedavi edilen hastalarda, hormonal kontraseptiflerin azaltılmış etkinliği dikkatle değerlendirilmelidir (17). Hormonal implantlar veya rahim içi araç kullanmak, başarısızlık oranları düşük olan alternatif seçeneklerdir. Rahim içi araçlar enfeksiyon giriş kapısı olarak veya antikogulan alan PH hastalarında

anemi ile hipoksik bulguların artmasına yol açabilir. Progesteron içeren rahim içi araçlar anemiye önlediği için PH hastalarında daha uygun olabilir. Ayrıca PH'da cinsel ilişki sonrası acil uygulanan hormonal kontrasepsiyonların da güvenli olduğu bildirilmektedir (17).

Sonuç olarak gebelik ciddi PH olan hastalar için yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. PAH tanısı alan her kadın hastada gebelik riskleri belirtilmeli, etkin korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Gebelik gelişmesi durumunda da gebelik riskleri hasta ve aileye anlatılmalı ve gebelik devamı durumunda bu gebeler deneyimli merkezlerde multidisipliner bir ekip ile yakın izlemde olmalıdır.

Tablo 1 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon kılavuzunun çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara yönelik önerileri

PAH'lı çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, teşhis sırasında hamile kalmayla ilgili riskler ve belirsizlikler hakkında bilgi verilmesi önerilir; bu, hamile kalmaya karşı tavsiyeleri ve gerektiğinde psikolojik destek için sevgi içermelidir.	I	C
PAH'lı çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, kadının bireysel ihtiyaçlarını göz önünde bulundurarak, ancak PAH'da doğum kontrolü başarısızlığının etkilerinin önemli olduğunu kabul ederek, net bir doğum kontrolü tavsiyesi verilmesi önerilir.	I	C
Gebeliği düşünen veya gebe kalan PAH'lı kadınların, deneyimli bir PH merkezinde, genetik danışmayı ve ortak karar vermeyi kolaylaştırmak ve gerektiğinde hastalara ve ailelerine psikolojik destek sağlamak için hızlı danışmanlık almaları önerilir.	I	C
Gebeliği sonlandırılan PAH'lı kadınlara PH merkezlerinde, hastalara ve ailelerine psikolojik destek sağlanarak yapılması önerilir.	I	C
Çocuk sahibi olmak isteyen PAH'lı kadınlar için, mümkünse, gebelik öncesi genetik danışmanlık ile evlat edinme ve taşıyıcı annelik düşünülebilir.	IIb	C
Endotelin reseptör antagonistleri ve riociguat için klinik öncesi modellerde teratojenik potansiyel bildirildiğinden, bu ilaçlar hamilelik sırasında önerilmemektedir.	III	B

Kaynaklar

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al, and ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2022) 00, 1–114
- Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy Surg Clin North Am 2008;88:391-401
- Huang S, Hermes ER. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy Am J Obstet-Gynecol 2007;64:1922-1926
- Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. J Res Med Sci. 2013;18(1):73-76.
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650–1657.
- Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? Eur Heart J 2009;30:256–265.
- Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. Chest 2013;143:1330–1336.
- de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. Reprod Toxicol 2015;56:45–51.
- DunnL, GreerR, FlenadyV, Kumar S. Sildenafil in pregnancy :a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. Fetal Diagn Ther 2017;41: 81–88. , ,
- Regitz-Zagrosek, JW Roos-Hesselink, J Bauersachs, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy Eur Heart J, 39 (2018), pp. 3165-3241
- Wang J, Lu J. Anesthesia for Pregnant Women with Pulmonary Hypertension. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(7):2201-2211.
- ML Meng, R Landau, O Viktorsdottir, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: A report of 49 cases at four tertiary North American sites Obstet Gynecol, 129 (2017), pp. 511-520
- J Zhang, J Lu, X Zhou, et al. Perioperative management of pregnant women with idiopathic pulmonary arterial hypertension: An observational case series study from China J Cardiothorac Vasc Anesth, 32 (2018), pp. 2547-2559
- L Mishra, N Pani, R Samantary, et al. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: Use of epidural anesthesia and analgesia for elective cesarean section J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 30 (2014), pp. 425-426
- JS Thomas, SH Koh, GM Cooper. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section Br J Anaesth, 98 (2007), 116-119
- Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, Schwarz EI, Gautschi F, Groth A, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. Front Med (Lausanne) 2021;8:689764.
- van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:113–118.

PULMONER HİPERTANSİYON VE DEMİR EKSİKLİĞİ

Öğr. Gör. Dr. Emre Demir, Prof. Dr. Sanem Nalbantgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

Demir insan biyolojik süreçlerinin devamında esansiyel bir mikronütrienttir. İnsan vücudunda ortalama olarak 4-5 g demir bulunmaktadır, çoğunluğu da eritrositler içerisinde hemoglobülinde yer almaktadır. Ayrıca hepatositler içerisinde ve dalakta makrofajlar içerisinde de demir bulunur. Tüm hücrelerde, enerji döngüsünde görev almakta ve özellikle mitokondri içerisinde bulunmaktadır.

Demirin depolanması ferritin ve dokular arası kanda transferi ise transferin proteini ile sağlanmaktadır. Serumda 2-4 mg demir transferine bağlı olarak bulunmaktadır ve günlük döngüsü yaşlanmış eritrositlerin parçalanması ile yaklaşık 20-25 mg'dır. Günlük olarak jejunumdan 1-2 mg demir emilirken, günlük kayıp ise epiteliyal dökülme ile yaklaşık emilen kadar kayıp gerçekleşmektedir. Hepsidin ve ferroprotin-1/2, karaciğer ile kemik iliği arasında sensör görevi yaparak demir homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (1).

Demir eksikliğinde yerine koymada iki farklı strateji bulunmaktadır. Birinci strateji oral demir replasmanıdır ve emilim mekanizmalarının sağlam olması gerekmektedir, avantajı ise sistemik demir aşırı yüklenmesinin nadir olmasıdır. İkinci strateji ise intravenöz demir yüklemesidir, demir düzeylerinin hızlı ve önemli derecede yükseltebilmeyi sağlamaktadır. Dezavantajı ise endotelial hücrelerde ve kardiyomiyositlerde demir kontrol mekanizmalarının kullanılmayarak lokal demir yüklenmesine neden olabilmesidir.

Demir eksikliği ve anemisinin kalp yetersizliği (KY) üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. KY'de kardiyak debinin önemli belirleyicilerinden birisi de hemoglobin değerleridir. Kalbin sistolik aktivitesi ile birlikte yeterli miktarda oksijenin dokulara iletilmesinde ve dokuların kullanmak amaçlı ekstrakte edebilmesinde hemoglobülin değerleri önem taşımaktadır.

KY'de demir eksikliği ve anemisinde, demir tedavisinin etkinliği, fonksiyonel sınıfta iyileşme ve egzersiz kapasitesinde arttırıcı etkisi gösterilmiştir. KY kılavuzları tarafından demir tamamlayıcı tedavi önerilmektedir. Ferritin düzeyi 100 ng/ml altında olması veya transferin saturasyonunun %20 den düşük olması demir eksikliği olarak tanımlanmakta ve tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilmektedir (2).

Pulmoner hipertansiyon (PH) farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucunda gelişmektedir. Pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenme ana patofizyolojik mekanizmalardır. İnsan fizyolojik çalışmalarında demir eksikliğinin pulmoner vasküler yatakta homeostazı düzenlediği ve eksikliğinde hipoksi ile birlikte vazokonstriksiyonu tetiklediği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise hipoksi ile indüklenen faktör aracılığı ile demir eksikliğinin pulmoner vasküler yatakta, PH'da olduğu gibi vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda ise demir şelatörü deferroksaminin infüzyonun triksüspid regürjitan hızını arttırdığı saptanmıştır. İntravenöz demir infüzyonunun da hipoksiye neden olan durumlarda (yüksek rakım vb) pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyona karşı koruyucu olduğu anlaşılmıştır (4).

Ruter ve ark tarafından ferritin ve transferrin düzeyleri kullanılarak yapılan prevelans çalışmasında, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (iPAH) prevelansı %43 olarak rapor edilmiştir (5). Rhodes ve ark. daha hassas demir eksikliği göstergesi olan çözülebilir transferrin reseptörü düzeyleri ile yaptıkları çalışmada iPAH hastalarının %68'inde demir eksikliği saptamışlardır (3). iPAH hastalarında demir eksikliği, sık olarak görülmektedir ve hastalık derecesine bağlı olarak hem egzersiz kapasitesinde azalma hem de sağkalım süresinde azalma birliktedir. Egzersiz kapasitesindeki azalma, demir içeren intraselüler protein miyoglobülin seviyele-

rinde düşüklük, pulmoner hemodinamiyi etkilemesi, kardiyomiyosit fonksiyonlarına olan etkisi ve iskelet kas dokusunun fonksiyonunu olumsuz etkilemesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir (3).

Rosenkraz ve ark. yaptığı çalışmada intravenöz ferrik karboksimaltoz infüzyonu sonrası 18 aylık izlem sonucunda 6 dakika yürüme mesafelerinin uzadığı ve PH'da kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış sıklığının anlamlı azaldığı gösterilmiştir (6). Öte yandan pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı olan 39 hasta ile yapılan randomize kontrollü kross-over bir çalışmada, intravenöz ferrik karboksimaltoz infüzyonu yapılan 12 haftalık izlemde ferritin düzeylerini artırırken fonksiyonel sınıf düzeyinde veya 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme gösterilememiştir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2022 PH kılavuzunda, demir eksiliği, tek başına ferritin düzeyinin 100 ng/ml altında olması veya 100-299 arasındaki ferritin düzeylerinde ise transferrin saturasyonun %20'nin altında olması olarak kabul edilmiştir. PH hastalarında düzenli hemogram ve demir parametrelerinin takibi önerilmektedir. Oral demir replasman tedavisinin gastrointestinal yan etkileri ve kronik hastalıklarda eşlik eden emilim bozuklukları nedeni ile etkinliğinin yetersiz kalabileceği vurgulanmaktadır (4).

Yeni PH kılavuzunda demir eksikliği ile ilgili iki öneri bulunmaktadır. Birinci öneride sınıf I C endikasyon ile demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi önerilmektedir. İkinci olarak ise anemi olmaksızın demir eksikliğinde sınıf II B endikasyon ile düzeltilmesi önerilmektedir. Demir uygulamasının hangi yöntemle yapılması konusunda ise herhangi bir öneri bulunmamaktadır (4).

Sonuç olarak literatür taramasında pulmoner arteriyel hipertansiyona demir eksikliği anemisinin sık olarak eşlik ettiği hatta bu durumun anemi olmaksızın demir eksikliği şeklinde sık olarak tesbit edildiği görülmüştür. Bu duruma yol açan farklı mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. Farklı teoriler ile yola çıkılan hayvan ve insan çalışmalarında demir eksikliğinin PH mekanizmalarını taklit edebildiği gösterilmiştir. Tedavi çalışmaları genellikle geriye dönük düşük hasta sayıları ile yapılmış çalışmalardır. Tek randomize kontrollü çapraz kollu çalışmada ise sadece 39 hastanın sonuçları paylaşılmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği PH 2022 kılavuzunda atıf alan bu çalışmanın yöntemi net değildir. Çalışmanın sonuçları intravenöz ferrik karboksimaltoz uygulamasının primer ve sekonder sonlanım noktalarına etkisiz olduğunu göstermiştir. Yeni PH kılavuzunda ise olması gerektiği gibi demir eksikliği anemisinin tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiş ancak anemi olmaksızın demir eksikliği ile ilgili öneri, bu konuda ki belirsizliği çözüme ulaştıramamıştır.

Kişisel görüş olarak diğer kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi PH hastalarında önemli sonlanım noktası olan KY gelişmesi durumunda ise hangi kılavuz önerilerinin uygulanması kişisel tecrübelerle dayandırılabilir. Daha net mesajlar veren kalp yetersizliği kılavuzu önerileri örnek alınarak uygulanabilir.

Ayrıca literatürde yetersiz veri bulunması nedeni ile bu başlığın altının doldurulması amaçlı, prevalansının daha yüksek sayıdaki hasta çalışmaları ile belirlenebilir, ayrıca planlanacak randomize kontrollü çalışmalar ile demir eksikliği veya anemisinin tedavi seçenekleri ve sonlanım noktalarına etkileri ortaya çıkarılabilir.

Kaynaklar

1. Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. Vol. 5, JACC: Basic to Translational Science. Elsevier Inc; 2020. p. 300–13.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
3. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JSR, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: A potential therapeutic target. Vol. 38, European Respiratory Journal. 2011. p. 1453–60.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J [Internet]. 2022 Aug 26; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehac237/6673929>
5. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386–1391.
6. Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12(6):1501–1512. doi:10.1002/jcsm.12764

PAH HASTASINDA AŞILANMA

Prof. Dr. Meltem Işıkgöz Taşbakan, Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bağışıklama; enfeksiyon hastalıklarından korunmada, ölüm ve sekellerin azaltılmasında en önemli yöntemlerden biridir. Yaşam sürecinin uzaması, kronik hastalıkların artması, transplantasyonlar, medikal cihaz uygulamaları, kanserlerin tedavi edilebilir hastalıklar halini alması, aşılanma için özel bir grubun meydana gelmesine neden olmuştur.

Bu gruptaki bağışıklama işlemleri iki bölümde irdelenebilir:

- 1) Önceden bağışıklığı olmayan kişilere primer aşılanma yapılması,
- 2) Daha önce uygulanmış aşılardan tekrarı (booster doz), rapel doz uygulamaları.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastaları bu özel gruplardan birini oluşturmaktadır. Kronik kalp-akciğer hastalıklarının tümünde olduğu gibi pnömokok ve influenza aşılıları yanı sıra tüm erişkinlerin olması gereken tetanoz-difteri aşısı, bağışık değilse hepatit A ve hepatit B aşılıları önerilen aşılarıdır. Aşağıda bu aşıların detayları irdelenmiştir.

Difteri-tetanoz aşısı: Çocukluk çağında rutin tetanoz-difteri aşısını olmuş kişilere her 10 yılda bir rapel doz uygulaması yapılmalıdır.

- Erişkinler için primer aşılanma üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan 6 ay sonra da üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır (0., 1. ve 7. ay).
- Tetanoz ve difteri toksoit aşılarıyla primer aşılamayı tamamlamamış ya da hiç aşılanmamış erişkinlerde, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır. Aşılar deltoid kasa (kas içi-İM) yoldan uygulanır.

Hepatit A aşısı: Hepatit A virüsü (HAV) fekal-oral yolla; kişiden kişiye temas veya kontamine yiyecek, su/ içecek tüketilmesi ile bulaşır. Son yıllarda dünyadakine benzer şekilde ülkemizde de HAV epidemiyolojisinde olumlu yönde bir değişim gözlenmekte; vaka sıklığı giderek azalmakta, virüsle karşılaşma yaşı ise adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır. Hepatit A aşısı uygulaması ülkemizin ulusal aşı programına 2012 yılında dahil edilmiş olup, 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere uygulanmaya başlanmıştır. Daha önce doğan kişilere rutin aşı uygulanmadığı için serolojik inceleme yapıldıktan sonra bağışık değilse HAV aşısı uygulanmalıdır.

- Tek antijen içeren inaktive hepatit A aşıları iki doz şeklinde IM yolla uygulanır. Aşı aralıkları en az 6-12 ay olmalıdır.

Hepatit B aşısı: Hepatit B virüsü (HBV) anneden bebeğe, parenteral veya cinsel yol ile bulaşabilen bir akut veya kronik hepatite neden olan bir DNA virüsüdür. Ülkemizde 1998 yılından itibaren tüm yenidoğanlar aşılanmaya başlamıştır. Ancak daha önce doğan kişiler eğer isteğe bağlı aşı olmadı iseler HBV enfeksiyonu karşı tarama yapılmalıdır. HBV aşısı 0-1 ve 6 aylarda olmak üzere 3 doz yapılmaktadır. Aşı sonucu oluşan bağışıklık normal şartlarda (kemik iliği nakli vs durumlarında hariç) ömür boyu sürmektedir.

- PAH hastaları da hepatit B enfeksiyonuna karşı bağışık olmalıdırlar. Bu amaçla aşıları değilse 3 doz aşı önerilmektedir.

İnfluenza aşısı: Orthomyxoviridae ailesinde yer alan zarflı ve negatif iplikli, segmentli RNA virüsleri yapılarında bulunan nükleoprotein ve matriks proteinlerinin antijenik özelliklerine bağlı olarak A, B ve C olmak üzere üç ana tipe ayrılırlar. İnfluenza A mevsimsel salgın ve pandemilere, İnfluenza B mevsimsel salgınlara, İnfluenza C ise sporadik olgulara ve kısıtlı bölgesel salgınlara neden olur.

İnfluenza her sene mevsimsel salgınlar ve bu salgınların sonucu olarak sağlık kurumlarında artan iş yükü, hastane yatışlarındaki artışlar, iş ve okul kaybı, ekonomik yükü ve yeni mutasyonlarla pandemilere neden olabilmesi açısından çok önemlidir.

Grip genellikle bir iki hafta içinde tedavisiz iyileşmekle beraber, çok küçük yaştakiler, yaşlılar ve altta yatan kronik hastalığı olanlarda hastane yatışlarında artışa ve ölüme neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, mevsimsel influenza virüsleri her yıl dünya genelinde 3-5 milyon arası bireyde şiddetli rahatsızlığa yol açmakta, bu vakalardan 290000 ile 650000'i maalesef ölümlerle sonuçlanmaktadır.

İnfluenza aşısı influenza hastalığından korumanın yanı sıra komplikasyon gelişmesini de azaltmaktadır. İnfluenza aşılması kontraendikasyonu olmayan bütün erişkinlere önerilir. Özellikle 65 yaş üzerindeki kişiler, kronik hastalığı olanlar, bağışıklığı baskılanmış hastalar, obezler ve gebeler ücretsiz olarak aşılanmaktadır. PAH hastaları da mutlaka her yıl ekim-kasım aylarında influenza aşısını olmalıdır.

Pnömonokok aşısı, Pnömoni gelişme sıklığı azalmış olmakla birlikte özellikle risk grubundaki hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksektir. Pnömoniye neden olan etkenler sıklıkla bakteri ve virüslerdir. Toplum kaynaklı pnömonilerden en sık etken *Streptococcus pneumoniae*'dir. Pnömonokok enfeksiyonlarından korunmada en etkili yöntem aşılamadır.

Pnömonokok aşı endikasyonları

- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı
- Bakım evinde kalan kişiler

Özellikle kronik akciğer hastaları mutlaka pnömonokok aşısını olmalıdır. Konjuge ve polisakkarit aşı olmak üzere iki çeşit aşı bulunmaktadır.

Bu aşının uygulaması ekte gösterilmiştir.



Covid aşıları, 2019 yılında tüm dünyayı etkisi altına alan korona virüs pandemisi sonrasında hızlıca aşı geliştirme çalışmaları başlamıştır. COVID-19 aşıları sayesinde hastalığın hızı azalmış, hastaneye yatış oranları ve mortalite oranları azalmıştır. PAH hastaları da diğer kronik hastalar gibi COVID-19 aşılamlarını olmalıdır.

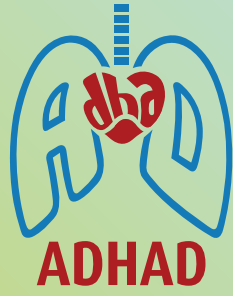
Kaynaklar

1. EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019
2. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, ve ark. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. Vaccine. 2019 Jan 7;37(2):226-234. doi: 10.1016
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>
4. TC Sağlık Bakanlığı. Mevsimsel Grip. Kimler risk altındadır? <https://grip.gov.tr/tr/kimler-risk-altinda>
5. World Health Organisation (WHO). Influenza. Available from: <https://www.who.int/influenza/en/>
6. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, ve ark. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. Respiriology. 2019 Mar 18. doi: 10.1111/resp.13528.

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