



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

İNHALE İLOPROST'UN PULMONER HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak AKSU

Antalya, 2015



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

İNHALE İLOPROST’UN PULMONER HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak AKSU

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ozan ERBASAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan, engin bilgi ve birikimlerini hoşgörü ile aktarıp hiçbir zaman esirgemeyen, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Ömer BAYEZİD'e, Prof.Dr. Cengiz TÜRKAY'a, Prof.Dr. İlhan GÖLBAŞI'na ve ihtisasım süresince her konuda desteğini hissettiğim ağabeyim Doç.Dr. Ozan ERBASAN'a,

Ameliyathane ortamında tanıdığım hakkaniyeti, bilgi ve becerisiyle saygıyla izlediğim hocalarım Prof.Dr. Tülin AYDOĞDU TİTİZ'e, Prof.Dr. Nursel ŞAHİN'e ve tüm Anestezi ve Reanimasyon bölümüne,

Kendileriyle çalışmaktan kendimi şanslı hissettiğim değerli ağabeylerim Yrd.Doç.Dr. Cemal KEMALOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr. Salih ÖZÇOBANOĞLU'na, Uzm.Dr. Umut KÖKSEL'e,

Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Bana gösterdikleri sonsuz sevgileri ve hoşgörülerıyla Gamze'm ve Mina'ma,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pulmoner Vasküler Fizyoloji	2
2.1.1. Pulmoner dolaşım	2
2.2. Pulmoner Hipertansiyon	4
2.2.1. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması	7
2.2.1.1. Grup-1, pulmoner arteriyal hipertansiyon	7
2.2.1.2. Grup-2, sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon	9
2.2.1.3. Grup-3, akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon	9
2.2.1.4. Grup-4, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon	10
2.2.1.5. Grup-5, mekanizması belirsiz veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon	10
2.2.2. Pulmoner hipertansiyon etiyopatogenezi	10
2.2.3. Vazoaktif mediatörlerdeki bozukluklar	12
2.2.3.1. Prostaglandin/Tromboksan A ₂	13
2.2.3.2. Endotelin-1	13
2.2.3.3. Nitrik oksit	13
2.2.3.4. Serotonin	14
2.2.3.5. Adrenomedullin	14
2.2.3.6. Vazoaktif intestinal peptid	15
2.2.3.7. Vasküler endotelyal büyüme faktörü	15
2.2.4. Pulmoner hipertansiyon tedavisi	16
2.2.4.1. Konvansiyonel tedavi seçenekleri	16
2.2.4.2. Endotelin reseptör antagonistleri	19
2.2.4.2.1. Bosentan	20
2.2.4.2.2. Sitaksentan	20
2.2.4.2.3. Ambrisentan	21
2.2.4.3. Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri	22

2.2.4.4. Prostanoidler	23
2.2.4.4.1. Epoprostenol	24
2.2.4.4.2. Treprostenil	25
2.2.4.4.3. Beraprost	25
2.2.4.4.4. İloprost	25
3. HASTALAR VE METOD	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. ÖZET	40
7. ABSTRACT	41
8. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALK-1	Aktivin reseptör benzeri kinaz
APAH	Diğer hastalıklarla bağlantılı PAH
ASD	Atriyal Septal Defekt
BDH	Bağ doku hastalığı
BMPR-2	Kemik Morfogenetik Protein Reseptörü-2
cGMP	Siklik guanilil monofosfat
cGTP	Siklik guanozin trifosfat
DKH	Doğumsal kalp hastalıkları
EP-2	Prostaglandin E ₂
EP-4	Prostaglandin E ₄
ERA	Eendotelin reseptör antagonisti
ET-1	Endotelin-1
FC	Fonksiyonel sınıf
GTP	Guanozin trifosfat
IPAH	İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD	Kardiyak debi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PCWP	Pulmoner kapiller uç (wedge) basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKH	Pulmoner kapiller hemanjiyomatöz

PVD	Pulmoner vasküler direnç
PVO	Pulmoner venooklüzif hastalık
SO₂	Arteriyal oksijen satürasyonu
TAPSE	Triküspit kapak anular peak mesafesi
TBG	Transpulmoner basınç gradiyenti
TY	Triküspit kapak yetmezliği
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
VSD	Ventriküler septal defekt
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Çalışma grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı	30
3.2. Çalışma başlangıcında hastaların PH sınıfı ve fonksiyonel kapasite dağılımları	31
3.3. Çalışma grupları arasında yaş dağılımı	31
4.1. Çalışma gruplarının pulmoner arter basıncı değişimleri	35

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hemodinamik olarak pulmoner hipertansiyon (PH) tanımlamaları	5
2.2. Güncelleştirilmiş klinik PH sınıflandırması	6
2.3. PAH'a neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk durumu	8
2.4. Pulmoner hipertansif vaskülopatinin histolojik bulguları	11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon pek çok kardiyovasküler veya respiratuar patolojiye sekonder olarak ortaya çıkabilen ve karakteristik olarak pulmoner arter basıncının 25 mmHg seviyelerinin üzerine çıktığı progresif bir klinik tablodur [1]. Pulmoner vasküler direncin artması ile seyreden bu hastalık tablosu sağ ventrikülün aşırı yüklenmesine ve sonunda sağ kalp yetmezliği ile beraber ölüme neden olabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon tablosunun patofizyolojisinde intraselüler olarak sentezlenen vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörler arasındaki dengenin vazokonstriksiyon lehine bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan vasküler remodelling yatmaktadır [2]. Deneyisel olarak yapılan hayvan çalışmalarında pulmoner hipertansiyonda PGI_2 sentaz ekspresyonunun artmış pulmoner arter basıncını düşürmeye yönelik kompensatuar bir mekanizma olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir [3, 4]. Buna bağlı olarak ekzojen olarak verilen PGI_2 'nin serotonin ve tromboksan A_2 platelet aktivasyonunu inhibe edici ve ayrıca vazokonstriksiyonu önleyici etkileri sayesinde oluşturulan deneyisel modellerde hem sağ sistem üzerinde rahatlatıcı hem de pozitif inotropik etkisinden dolayı kardiyak debiyi arttırıcı etkilerinin olduğu da ortaya konulmuştur [5, 6]. Hastalığın tedavisinde pek çok monoterapi veya kombinasyon tedavisi seçenekleri bulunmakla beraber, bir PGI_2 analogu olan iloprost hem intravenöz yolla hem de inhale yolla verilen haliyle, yıllardır bu tedaviler içerisinde en önemli yerlerden birisine sahiptir. İn hale iloprostun pulmoner hipertansiyon tablosunda kullanımına dair 1996 yılında Olschewski ve arkadaşları [7] tarafından yapılan ilk çalışmadan günümüze kadar gerek tek ajan olarak kullanıldığı gerekse diğer ajanlarla kombine edilerek kullanıldığı tedavi protokollerinde etkinliğini incelemeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada, inhale iloprost tedavisinin hemodinamik ve semptomatik olarak etkinliğini ve hastalığın seyri üzerindeki etkilerinin hastaların fonksiyonel sınıflarına göre ayrımını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Vasküler Fizyoloji

Solunum sisteminin kabul edilen temel görevi, metabolizmanın oksijen-karbondioksit dengesini sağlayarak dokuların oksijenizasyonunun sağlanmasıdır. Bu görev temelinde, respiratuar sistemin ve kardiyovasküler sistemin birlikte çalışması ve bu iki sistemin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir [8]. Aynı zamanda pulmoner vasküler yatağın ventilasyon-perfüzyon dengesini doğru şekilde kurması bu işlevin yerine getirilmesi için oldukça önemlidir.

2.1.1. Pulmoner dolaşım

Akciğerlerdeki perfüzyon, temel olarak sağ kalpten akciğerlere venöz kanı getiren pulmoner arterler, alveoler alanı çevreleyen kapiller yatak ve sol kalbe dönüşü sağlayan pulmoner venler aracılığı ile sağlanır. Pulmoner sirkülasyonda bronşiyal arteriyal sistem de kısmen rol almaktadır. Bu sistem iletilen hava yollarının duvarlarını ve havalandırma alanlarının destek dokusunu kanlandırmaktadır. Ancak pulmoner dolaşım bahse alındığında gerek dinamizmi gerekse hastalıklarla olan aktif ilişkisi nedeniyle pulmoner arteriyel dolaşım alveoler kapiller dolaşım ve pulmoner venöz dolaşım ele alınır [9].

Pulmoner arterler, sağ ventrikülden başlayarak bronşlara eşlik edecek şekilde sekonder lobüllerde bronşoller boyunca uzanırlar. Terminal bronşollerden sonra dallanmalar artarak alveoler alan etrafındaki kapiller yatağı oluştururlar. Akciğerlerde bulunan yaklaşık 300 milyon alveoler yapının çevresinde bu sayıya yakın kapiller yapı bulunmaktadır. Bu şekilde oluşturulan ventilasyon-difüzyon-perfüzyon bölgesinin yaklaşık alanı 80 m² civarındadır. Kapiller yatağın diğer tarafı burayı terk eden kanı pulmoner venlere aktarır. Pulmoner venlere ulaşan oksijenize kan, dört kol halinde sol atriuma dökülür [10, 11]. Normal şartlarda pulmoner kan akımı, dolaşan toplam kanın yaklaşık %10'u kadarını teşkil eder. Normal akciğerde pulmoner kan akımını etkileyen çeşitli faktörler vardır [12];

1. Ayakta duran bir kişide dolaşan kan miktarı azalırken, yatan kişide artar.
2. Sağlıklı bir kişide kardiyak atım hacminin değişimine bağlı olarak pulmoner kan hacmi de değişim gösterir.

3. Pulmoner damar yatağı içindeki akım ve basınçlar akciğer mekaniğinden etkilenir. Bu durumun nedeni olarak pulmoner kapiller yatak etrafındaki alveollerin oldukça ince duvarlı olması gösterilmektedir. Bu ince yapılar kapiller duvara desteklik sağlayamadığı için intra-alveoler hava basıncından ve alveollerin gerginliğinden kolaylıkla etkilenirler. Buna bağlı olarak inspiryum sonunda alveoler kapiller gerilerek daralırken, ekstrakapiller damarlar genişler. Aynı şekilde ekspiryum sonundada alveoler kapiller gevşeyerek genişlerken, ekstra-kapiller damarlar daralma eğilimindedirler [13].

Normal şartlar altında pulmoner damarların duvarlarında gerim oldukça düşüktür. Bu durum pulmoner vasküler yatağın yüksek hacimli kan bulundurma zorunluluğuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Vasküler gerginliği endotelden salgılanan mediatörler, potasyum kanalları, sempatik uyarılar, hipokalsemi ve kan asiditesi olmak üzere beş temel faktör belirler [2, 14]. Bu güne değin belirtilmiş olan vazoaaktif mediatörlerden vazodilatör etki gösterenler, prostasiklin, nitrik oksit ve vazoaaktif intestinal peptid, vazokonstiktör etkili olanlar ise endotelin, tromboksan A₂ ve serotoninidir. Yukarıda bahsedilenler kadar güçlü etkinlikleri olmasa da, asetilkolin, bradikinin, isoproterenol vazodilatör karakteristikte; katekolaminler, anjiotensin II ve histamin ise vazokonstiktör etkisi olan diğer mediatörlerdir. Bu mediatörler arasında bulunan denge durumu, vasküler tonusun belirlenmesinde temel faktörlerden bir tanesini oluşturmaktadır [2, 14]. Damar düz kas hücrelerinde yer alan iyon kanalları ile alfa ve beta adrenerjik reseptörler de sempatik uyarılarla vasküler gerginliğin belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Özellikle K⁺ kanallarının aktivasyonu membran hiperpolarizasyonu yolu ile damar düz kaslarının gevşemesi ve vazodilatasyonun meydana gelmesini sağlar [14]. Damar tonusu üzerinde alfa adrenerjik reseptörlerin uyarımı ile vazokonstriksiyon meydana gelirken, tam tersi şekilde beta adrenerjik reseptörlerin uyarımı ile de vazodilatasyon meydana gelmektedir.

Akut hipoksinin vazokonstriksiyona yol açarak vasküler direnci arttırdığı deneysel olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, hipoksi ile oluşan bu etkinin tam mekanizması anlaşılamamıştır. Akut hipoksi hem damar mediasındaki düz kasları etkileyerek, hem de endotelden vazoaaktif mediatörlerin salınımına sebep olarak bu etkiyi sağladığına dair görüşler mevcuttur. Ayrıca akut hipoksi sırasında gelişebilecek akut hiperkapninin vazotonisite üzerinde negatif etkileri bulunmaktadır [11, 15].

Kronik hipoksinin zaman ilerledikçe pulmoner vasküler direnç ve basıncı arttırdığı bilinmektedir. Kronik hipoksi, küçük pulmoner arter ve arteriollerde anatomik değişikliklere, musküler arterlerde ve arteriollerde ise hipertrofi, hiperplazi ile duvar kalınlaşmalarına yol açmaktadır. Aynı zamanda bu süreç kapiller yatağın başlangıcındaki kas yapılarının olmadığı prekapiller alana doğru yeni kas yapılarının uzanmasına ve damar bağ dokusunda kalınlaşmalara neden olur [13, 14]. Sonuç olarak damar duvarının elastikiyetinde azalma olur ve intraluminal kan akımına karşı gelişen direnç artar. Yaklaşık olarak 4000 metre üzeri rakımda yaşıyan kişilerde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı değerleri 28 mmHg düzeylerindeyken, bu kişiler normal rakımlara inerek yaşadıklarında ortaya çıkan fizyopatolojik değişikliklerde gerilemeler görülmekle birlikte hiçbir zaman tam düzelme meydana gelmez [11, 13-15].

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arteriyal dolaşımdaki akımın artmış pulmoner vasküler rezistans veya sağ ventrikül yetersizliği sebebi ile azalması temeline dayalı, oldukça kompleks ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir bozukluktur. Pulmoner arteriyal hipertansiyon tablosunun gelişimi altında yatan tanımlanmış pek çok patofizyolojik mekanizma bulunmakla beraber, hastalığın mekanizması üzerinde moleküler düzeyde de çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde PH tedavisi konusunda en çok uygulanan nokta, bozulmuş vazokonstriktör/vazodilatör mediatör dengesinin düzenlenmesi temelindeyken, üzerinde çalışılan konuların en başında da bozulmuş proliferasyon ve apoptozis mekanizmalarının düzenlenmesi yer almaktadır.

2.2. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, kalıcı olarak istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı değerinin 25 mmHg, egzersiz halinde ölçülen pulmoner arter basıncının 30 mmHg değerinin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktayken güncel olarak yayınlanan kılavuzlarda, egzersiz durumundayken ölçülen PAB değerinin 30 mmHg seviyesinden yüksek olması standardı, bu durumu destekleyen yeterli bilimsel dayanak bulunmadığı için kaldırılmıştır [16]. Bunun yanında tanı kriteri olarak kullanılabilecek bir diğer ölçüt de Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı değerinin 15 mmHg seviyesinin altında olması şartı ile sistolik pulmoner arter basıncının 45 mmHg seviyesinin üzerinde ölçülmesidir [17]. Pulmoner hipertansiyona yol açan pek çok hastalık bulunmaktadır. Tablo 2.1’de pulmoner kapiller uç (wedge) basıncı (PCWP), pulmoner vasküler direnç (PVD) ve

kardiyak debi (KD) değerlerinin farklı kombinasyonlarını temel alan farklı hemodinamik PH tanımları verilmiştir. Pulmoner hipertansiyon çoğunlukla primer olarak pulmoner vaskülarite defektlerinden ziyade, sol kalp yetersizliği, kronik akciğer hastalıkları, hipoksemi, rekürren veya kronik tromboembolik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [18]. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon veya daha yaygın tabir ile ailesel pulmoner hipertansiyonun ise pulmoner parankim içerisinde yer alan kapiller yapısındaki damarlarda görülen intimal fibrozis, artmış media tabakası kalınlığı ve pleksiform lezyonlardan dolayı oluştuğu ortaya konulmuştur.

Tablo 2.1. Hemodinamik olarak pulmoner hipertansiyon (PH) tanımlamaları [16].

Tanım	Özellikler	Klinik Gruplar
Pulmoner Hipertansiyon	Ortalama PAB $\geq$ 25mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB $\geq$ 25mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg KD normal veya azalmış	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB $\geq$ 25mmHg PCWP $\geq$ 15 mmHg KD normal veya azalmış	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif	TBG $\leq$ 12 mmHg	
Reaktif (Orantısız)	TBG $>$ 12 mmHg	

Bütün değerler dinlenme halinde ölçülmüştür.

Sistemik-pulmoner şantlar (sadece pulmoner dolaşımında), anemi, hipertiroidi ve benzerleri gibi hiperkinetik durumlarda KD yüksek olabilir.

KD = kalp debisi; PAB = pulmoner arter basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; TBG = transpulmoner basınç gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB).

Geçmişte pulmoner hipertansiyon sınıflaması, primer (idiyopatik) pulmoner hipertansiyon ve bir başka hastalığa eşlik eden şekilde ortaya çıkan sekonder hipertansiyon şeklinde yapılırken [19], günümüzde sekonder hipertansiyon tablosu da kendi içerisinde farklı mekanizmalarla ortaya çıkmasına göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 5 farklı gruba ayrılmıştır. Buna bağlı olarak Grup-1; kollajen vasküler hastalıklar, portal hipertansiyon, soldan sağa şanlı konjenital hastalıklar, HIV virüs enfeksiyonları, yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyon ve İdiyopatik Pulmoner Arter Hipertansiyonu tablosunu tariflemektedir. Pulmoner doku, tüm bu tablolarda oldukça benzer histopatolojik özellikler göstermektedir. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında var olan diğer gruplar ise, pulmoner venöz hipertansiyon (Grup-2), kronik akciğer hastalıkları (Grup-3), tromboembolik olaylar (Grup-4) ve

schistosomiasis veya sarkoidozis gibi diğer sebeplere dayalı pulmoner hipertansiyon (Grup-5) olarak beş farklı gruba ayrılmıştır.

Tablo 2.2. Güncelleştirilmiş klinik PH sınıflandırması (Dana Point, 2008) [15].

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1. İdiyopatik 1.2. Kalıtsal 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına) 1.2.3. Bilinmeyen 1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4. Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH) 1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5. Şistozomiyaz 1.4.6. Kronik hemolitik anemi 1.5. Yenidoğanın dirençli pulmoner hipertansiyonu
1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1. Sistolik işlev bozukluğu 2.2. Diyastolik işlev bozukluğu 2.3. Valvüler hastalık
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3. Karma obstrüktif veya restriktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar 3.4. Uykuda solunum bozuklukları 3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları 3.6. Kronik yüksek irtifa maruziyeti 3.7. Gelişimsel anomaliler
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon 5.1. Hematolojik bozukluklara bağlı; miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2. Sistemik bozukluklar; sarkoidozis, pulmoner langerhans hücreli histiyositoz, lenfanjioleiomymatoz, nörofibromatoz, vaskülit 5.3. Metabolik bozukluklar; glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4. Diğerleri; tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyaliz bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

PH tablosuna ait pek çok grubun patogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle idiyopatik pulmoner hipertansiyon ve ilişkili diğer pulmoner hipertansiyon konularına yönelik yapılan moleküler düzeydeki çalışmalar sonucunda oldukça anlamlı gelişmeler kaydedilmiştir.

2.2.1. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması

Çok sayıda hastalığın yol açabildiği pulmoner hipertansiyon ile ilgili ilk sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1973 yılında yapılmıştır [20]. Bundan 25 yıl sonra Fransa’da (Evian) PH beş farklı klinik gruba ayrılmış olup, 2003 yılında Venedik (İtalya) toplantısında ise Evian sınıflamasında ufak değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler içerisinde en göze çarpanı, primer pulmoner hipertansiyon yerine idiyopatik pulmoner hipertansiyon teriminin kullanılması ve sekonder pulmoner hipertansiyon teriminin kullanımının kaldırılmasıdır [19]. Daha sonra 2008 yılında DanaPoint’de (Amerika) yapılan 4. Dünya PH Sempozyumunda da bu klinik sınıflama Tablo 2.2 içerisinde görülebileceği gibi son halini almıştır [21].

2.2.1.1. Grup-1, pulmoner arteriyal hipertansiyon

İdiopatik Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (IPAH) olarak nitelendirilen bu grupta yer alan hastalarda aile hikayesi veya PH tablosuna yönelik bir risk faktörü bulunmamaktadır. IPAH tanısı ancak Venedik sınıflamasında yer alan diğer kriterlerin ekarte edilmesi ile konulabilmektedir. Eski adlandırma ile ailesel PAH, günümüzdeki adlandırılması ile kalıtsal PAH olarak adlandırılan pulmoner hipertansiyon tablosu ile IPAH tabloları birbirinden ayrılamazlar [22]. Pulmoner arteriyal hipertansiyonda tedavi paterni değişmeyeceği için artık günümüzde kalıtsal PAH tanısını kesinleştirmek için IPAH tanılı hastalara genetik araştırma önerilmemektedir. Kalıtsal PAH tanılı hastaların %70’inde BMPR-2 (Kemik Morfogenetik Protein Reseptörü-2) bulunmuş olup, aile öyküsü negatif olan IPAH olgularında da bu gen mutasyonunun %11-40 arasında pozitif bulunması, IPAH olguları ile kalıtsal PAH olguları arasında kesin bir ayrım yapılamayacağını düşündürmektedir. Ayrıca kalıtsal PAH olgularında BMPR-2 mutasyonu kadar yüksek prevalansa sahip olmasa da ALK-1 (Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz) gen mutasyonları da bildirilmiştir.

Pulmoner arteriyal hipertansiyonun ilaç ve toksinlere bağlı olarak gösterilmiş en kuvvetli ilişkisinin, 1960’lı yıllarda kullanılan iştah kesicilere karşı olduğu

gösterilmekle beraber, son kılavuzda yenilenen ilaç ve toksinlerle ilgili veriler Tablo-3 içerisinde verilmiştir [23].

Tablo 2.3. PAH’a neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk durumu [21].

Kesin	Mümkün
• Aminoreks • Fenfluramin • Deksfenfluramin • Toksik kolza yağı • Benfluoreks	• Kokain • Fenilpropanolamin • Sarı kantaron (St John’s Wort) • Kemoterapötik ilaçlar • Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri • Pergolit
Olası	Olasılık Dışı
• Amfetaminler • L-triptofan • Metamfetaminler	• Oral kontraseptifler • Östrojen • Sigara

Diğer hastalıklarla bağlantılı PAH (APAH), en sıklıkla sistemik skleroz (PAH prevalansı %7-12), HIV enfeksiyonu (PAH prevalansı %0,5), portopulmoner hipertansiyon (portal hipertansiyonu olan hastaların %2-6’sında PH gelişir ve konjenital kalp hastalıkları ile birlikte) [22]. Bunun yanında sistemik skleroz hastalarında pulmoner hipertansiyona sebep olabilecek akciğer fibrozu veya diastolik kalp yetersizliği gibi faktörlerin de bulunabileceği unutulmamalıdır. Sistemik skleroz dışında sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, romatoid artrit ve miks bağ doku hastalıklarında da nadiren pulmoner hipertansiyon gelişebileceği bildirilmiştir [23]. HIV pozitif olguların yaklaşık olarak %0,5’inde pulmoner hipertansiyon gelişimi bildirilmiştir [24]. Bununla beraber portal hipertansiyonlu olguların yaklaşık olarak %7’sinde, pulmoner vasküler hastalık dışında hiperdinamik dolaşımın getirdiği yüksek debi, sıvı yüklenmesine bağlı PCWP yükselmesi ve diastolik disfonksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon gelişimi gözlenmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika’da konjenital sistemik pulmoner şantlara bağlı pulmoner arteriyal hipertansiyon gelişim prevalansı, tüm erişkin nüfusun milyonda 1,6-12,5’ine denk gelmekte ve bunların %25-50’sinde Eisenmenger sendromu gözlenmektedir [22]. Şistozomiazın klinik ve histopatolojik bulguları, IPAH’la benzerlik gösterdiği için bu gruba alınmış olmakla beraber kronik hemolitik anemiler de önceden “diğer” sınıfındayken, güncel olarak yayınlanan kılavuzda pulmoner arteriyal hipertansiyon grubuna alınmıştır. Bu gruba giren kronik hemolitik anemi türleri içerisinde sıklıkla orak hücreli anemi, talasemi (talasemi intermedia’nın %60’ında PH tablosunun geliştiği bildirilmiştir), herediter

sferositoz, stomatozis ve mikroanjotik hemolitik anemi tabloları bildirilmiştir [19]. Yenidoğanın dirençli pulmoner hipertansiyonu ise heterojen bir hastalıktır ve intrauterin hipoksemi, mekonyum aspirasyonu gibi sebeplere bağlı olabileceği gibi bazı olgularda altta yatan neden bulunmayabilir. Tedavisinde mekanik ventilasyona cevap yoksa inhale nitrik oksit endikedir ve eğer akut dönem atlatılabilirse uzun dönemde daha yüz güldürücü prognoz göstermektedir [22].

1' grubu içerisinde değerlendirilen Pulmoner venooklüzif hastalık (PVO) ve pulmoner kapiller hemanjiyomatözün (PKH) prognozları çok kötüdür ve oldukça nadir görülür. Toplam popülasyonda her 10 IPAH hastasına karşılık olarak 1 PVO veya PKH hastası görülmektedir. Bu hastalarda tedavide prostaglandinlerin kullanımı ölümcül seyreden akciğer ödemi ile sonuçlanabilmektedir [22].

2.2.1.2. Grup-2, sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

Muhtemel olarak pulmoner hipertansiyonun görülen en sık sebebi bu gruptur. Sol kalpte yer alan bir patoloji sonucunda veya kalp kapak hastalıklarına bağlı olarak sol atrial basınçta artış meydana gelir. Artan bu basınç artışına sekonder olarak pasif yoldan pulmoner arter basıncında bir yükselme görülür. Bu grupta yer alan hastalarda pulmoner vasküler direnç 3 wood ünitesinin altında olmakla beraber pulmoner arter basıncı ve PCWP arasında basınç gradiyent farkı yoktur. Yani bu hastalarda transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) düzeyi 12 mmHg seviyesinin altındadır. Ancak bu grupta yer alan bir grup hasta bu kurala uymaz ve bunlarda sol atrial basınç artışı ile birlikte TBG seviyesi 12 mmHg seviyesinin, pulmoner vasküler direnç 3 wood ünitesinin üzerinde seyreder. Bu hastaların %19-35'inde kardiyak transplantasyon gereksinimi olmaktadır [21]. Bu hastalarda gözlenen PH tablosu orantısız PH olarak isimlendirilmekte ve PAH spesifik tedavi çalışmaları olmadığı için tam olarak yararlılığı da bilinmemektedir.

2.2.1.3. Grup-3, akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

Bu gruptaki hastalarda pulmoner hipertansiyonun asıl sebebi, akciğer hastalıklarına bağlı bozulmuş solunum kontrolüne veya yüksek irtifada yaşamaya bağlı alveoler hipoksidir. Bu hastalarda PH'un gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, ortalama PAB genelde 20-25 mmHg seviyeleri arasında seyreder ve hastaların yaklaşık olarak %10'undan daha azında 40 mmHg seviyesinin üzerine çıkar [22]. Kronik

obstrüktif akciğer hastalıklarında (KOA) ise PAB değerlerinin 40 mmHg seviyelerinin üzerinde seyrettiği ciddi PAH görülme durumu yaklaşık olarak %1 seviyelerinde bulunmuştur [21].

2.2.1.4. Grup-4, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Gelişen bir akut pulmoner tromboemboli olayından sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişme insidansı %3,8'dir [21, 22]. Proksimal veya distal pulmoner tromboemboli ayrımı çok kolay olmadığı için Venedik sınıflamasından farklı olarak bu gruba sadece kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ismi konulmuştur. Bu gruptaki hastalar genellikle hastalık ileri dönemine gelince teşhis edilirler ve hastalığın semptomları IPAH ile benzerlik göstermektedir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı alan hastaların tedavi protokolünde, özellikle pulmoner hipertansiyon merkezlerinde uygulanmakta olan ve bu hastalar için tek tedavi edici yaklaşım olan pulmoner tromboendarterektomi ameliyatları öne çıkmaktadır.

2.2.1.5. Grup-5, mekanizması belirsiz veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

Bu grupta değerlendirilen pulmoner hipertansiyon tablosunda patolojiyi oluşturan etyoloji belirsiz olabilmekte veya patoloji multifatöriyel olarak ortaya çıkabilmektedir. İlk grupta yer alan hematolojik bozuklukların içerisinde özellikle myeloproliferatif hastalıklar ve splenektomi sonrası pulmoner hipertansiyon yer almaktadır. İkinci grupta sarkoidoz, histiyositoz gibi sistemik hastalıklar yer almaktadır. Üçüncü alt grupta ise Tip1a glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı ve tiroid hastalıkları gibi metabolik bozukluklar yer almaktadır. Grup-5 pulmoner hipertansiyonun son alt grubunda ise diğer gruplara sokulamayan tümörler, mediastinal fibrozis gibi çeşitli farklı hastalıklar yer almaktadır.

2.2.2. Pulmoner hipertansiyon etiyopatogenezi

Etiyolojisinde yer alan tetikleyici faktörler farklı olsa bile pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler remodelling, fibrozis ve tromboz gelişimi ile birlikte pulmoner arter basıncında belirgin ve progresif bir yükselme görülmektedir [25-27]. IPAH tablosunda pulmoner arterlerde

gözlenen değişiklikler tüm pulmoner hipertansiyon tabloları için prototip olarak kabul edilmekte ve IPAH patogenezinin küçük musküler pulmoner arterler ve arterioller sorumlu tutulmaktadır. Bu hasarı başlatan süreçler kesin olarak bilinmemekle beraber PAH biyopatolojisinde, çeşitli biyokimyasal yollar ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner arterlerdeki endotel hasarı intima tabakasında proliferasyona yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu, iyon kanal işlevleri, kalsiyum homeostazisi, trombosit ve endotel iletişimindeki değişiklikler, intravasküler tromboz, inflamasyon, artmış vasküler reaktivite, proliferasyon ve remodelling, ilerleyici obliteratif vaskülopati gelişiminde rol oynayan diğer önemli etmenlerdir [26]. Tablo 2.4 içerisinde tüm Grup-1 Pulmoner arteriyal hipertansiyon olgularında görülen pulmoner hipertansif vaskülopatinin ortak özellikleri gösterilmiştir [28]. Bu hastalarda histopatolojik olarak gözlenen pulmoner arterlerdeki pleksiform konstrüktif lezyonlar ciddi PAH için tipiktir [1, 25-29]. Burada gözlenen pleksiform lezyonlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar ile birlikte olasılıkla dolaşım ve kemik iliği kökenli endotel progenitör hücrelerinden meydana gelmektedir.

Tablo 2.4. Pulmoner hipertansif vaskülopatinin histolojik bulguları.

Grup-1 PAH hastalarında görülen pulmoner hipertansif vaskülopatinin ortak histolojik bulguları (Pulmoner Pleksojenik Arteriopati)	
Erken Faz Bulguları	• Medial hipertrofi • Musküler pulmoner arterlerde intimal proliferasyon • Normalde kas içermeyen distal arterlerde kas dokusunun belirmesi
Geç Faz Bulguları	• İntimada konstantrik laminar fibrozis gelişimi • Damar lümeninde hacim kaybı yani daralma • Dilatasyon lezyonları (Ven benzeri dallanmalar ve anjiomatoid lezyonlar) • Pleksiform lezyonlar • Arterlerde tıkanmalar ve rekanalizasyonlar • Fibrinoid nekroz • Arterit bulguları

Aslında PAH oldukça karmaşık ve henüz tam olarak aydınlatılamamış bir sürece sahiptir. Tıpkı ateroskleroza benzer şekilde virüsler, pulmoner arter trombozu, ilaçlar, artmış pulmoner dolaşım gibi pek çok etmen bu süreci tetikleyebilmektedir. Bununla beraber atrial septal defekti olan hastaların sadece %10-17'sinde PAH gelişmesi veya PAH gelişimine katkı sağlayan gen mutasyonlarını (BMPR-2 veya serotonin transporter gen mutasyonu gibi) taşıyan bireylerin tamamında PAH görülmemesi örneklerinde de

olduğu gibi tetikleyici faktörlere sahip olan bireylerin pek azında PAH gelişmektedir. Ancak gen mutasyonları örneğinden gidildiğinde böyle bir genetik altyapısı bulunan bireylerde ilave bir uyarının (örneğin deksfenfluramin kullanımı gibi) PAH gelişimini tetikleyebilmesi, hastalığın patogeneğinde yatkınlık yaratan genlerin buna olanak sağlayan fenotipin ve çevresel uyarıların oldukça karmaşık bir etkileşim içerisinde olduğunu ortaya koymaktadır. Bu başlık içerisinde ele alınan PAH gelişiminde etkili mekanizmalar, yollar ve mediatörler Tablo 2.5 içerisinde gösterilmiştir. Ancak bu noktada akılda tutulması gereken en önemli noktalardan bir tanesi burada rol oynadığı düşünülen pek çok hipotezin halen insanda ispatlanamamış olduğudur. Diğer taraftan ele alındığında ise PAH gelişiminde etkili olduğu düşünülen hipotezlere yönelik olarak geliştirilen ilaçların ve tedavi şemalarının, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde oldukça başarılı olduğu hem yaşam süresinde hem de klinik durumda belirgin uzamalar görülmüştür. PAH etiopatogeneğinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalara yönelik bir diğer kanıt da, bu mekanizmaların tetiklenerek hayvan modellerinde başarılı bir şekilde PAH tablosu oluşturulabilmesidir [28]. Bu amaçla deneysel olarak; (1) hipoksi, (2) *Crotalaria spectabilis* bitkisinden elde edilen toksik bir pritolizidin alkaloidi olan ve portokaval şantla beraber veya tek başına kullanıldığında PH tablosu oluşturabilen monokrotalin, (3) kronik pulmoner tromboemboli ortamı yaratılması, (4) duktus arteriozusun bağlanması, (5) pulmoner sirkülasyonun arttırılması, (6) genetik yapısı üzerinde modifikasyonlar yapılmış deney hayvanları kullanılması gibi yöntemler kullanılmaktadır. Her ne kadar insanda görülen pulmoner hipertansiyon ile bu modellerde ortaya çıkarılan pulmoner hipertansiyon tablolarında görülen histopatolojik değişimler bire bir aynı olmasa da, pek çok ortak noktanın var olması geliştirilecek yeni tedavi ajanları ve protokolleri açısından umut vaat etmektedir.

2.2.3. Vazoaktif mediatörlerdeki bozukluklar

Pulmoner hipertansiyon tablosunda, vazokonstrüksiyon, hücresel proliferasyon, tromboz gibi değişiklikler olabilmekle birlikte bu durumlar hem vazokonstrüktör ve vazodilatör mediatörler arasında hem de büyüme inhibitörleri ve mitojenik faktörler arasında ortaya çıkan dengesizlikler ile oluşmaktadır. Bu mediatörler arasındaki dengesizlikler aşağıda daha detaylı şekilde anlatılmıştır.

2.2.3.1. Prostatiklin / Tromboksan A₂

Prostatiklinler ve Tromboksan A₂, hem endotel hücrelerinde hem de düz kas hücrelerinde araşidonik asit yolağının majör metabolitlerinden birini teşkil etmektedir. Prostatiklin, potent bir vazodilatör, platelet agregasyonu inhibitörü ve antiproliferatif özelliklere sahip olmakla beraber, tromboksan A₂ potent bir vazokonstr kt rd r [30, 31]. Pulmoner hipertansiyon tablosunda bu vazoaktif mediatörler arasındaki denge Tromboksan A₂ lehine kayma göstermiştir [2]. IPAH veya sekonder PH farketmeksizin PH tablosu gösteren hastalarda üriner metabolit konsantrasyonlarına yönelik yapılan incelemelerde bir prostaglandin metaboliti olan 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F_{1a} düzeylerinin azaldığı, buna karşın bir Tromboksan A₂ metaboliti olan 11-dehydrothromboxane B₂ seviyelerinin ise anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber özellikle IPAH tablosu gösteren hastalarda prostatiklin sentezinden sorumlu enzim olan prostatiklin sentetaz enzimi seviyelerinin orta ve küçük boyutlu pulmoner arterlerde düşüş gösterdiği belirtilmiştir [32]. Aynı zamanda prostatiklin sentetaz enziminin transfeksiyonu, hayvan modellerinde hipoksi ile indüklenen pulmoner hipertansiyon tablosunda gösterilmiştir [4].

2.2.3.2. Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1), pulmoner arterlerde yer alan düz kas hücreleri için mitojenik bir mediyatör olmakla beraber potent bir vazokonstr kt rd r [33]. PH tablosu gösteren ratlarda plazmada ve IPAH veya başka sınıflara dair Pulmoner Hipertansiyon tablosu bulunan insanlarda yapılan çalışmalarda ise plazma ve pulmoner arter duvarlarında artmış endotelin varlığı gösterilmiş olup [34-36], artmış olan bu ET-1 seviyelerinin pulmoner kan akımı ve kardiyak output ile oransal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [37].

2.2.3.3. Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz enzim ailesi tarafından sentezlenen, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu önleyici ve potent vazodilatör bir mediyat rd r. Hipoksi ile indüklenen pulmoner hipertansiyon tablosu oluşturulan hayvan modellerinde [38] ve özellikle IPAH tablosu gözlenen insanlarda, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim seviyelerinde azalmalar görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir [39]. IPAH tablosunda görülen pleksiform lezyonların

içerisinde endotelial nitrik oksit sentetaz enzim miktarında azalmalar olduğu ve bu durumun da pulmoner arterde endotelial hücre proliferasyonunu anlamlı oranda arttırdığı da literatürde yapılmış olan bir başka çalışmada rapor edilmiştir [40].

2.2.3.4. Serotonin

Serotonin (5-hidroksi triptamin), vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofisini ve hiperplazisini sağlayan vazokonstriktör bir mediatördür. PH görülen hastaların çok büyük bir bölümünde serotonin ile ilişkili oldukça fazla anormallik gösterilmiştir [41]. IPAH tablosu gözlenen hastalarda, plazma serotonin seviyelerinde yükselme ile beraber plateletlerin serotonin içeriğinde azalmalar görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, hastalarda gözlenen bu serotonin metabolizması anormalliklerinin akciğer transplantasyonunu takiben pulmoner arter basıncının düşürülmesinin ardından da devam ettiği gösterilmiştir [42]. Diğer çalışmada PH insidansı, platelet depolama bozukluğu olan hastalarda normal popülasyona göre daha fazla olarak görülmüş ve bu durumun serotonin reuptake mekanizmasındaki bozukluk sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir [43]. Hastalarda iştah baskılayıcı olarak kullanılan dexfenfluraminin, plateletlerden serotoninin salımını arttırıp, geri emilimini azalttığı gösterilmiş ve bu durumun PH insidansında artışa yol açtığı belirtilmiştir [44]. Ayrıca yapılmış olan güncel çalışmalarda, primer veya sekonder PH tanısı alan hastaların plateletlerinde ve akciğer dokusundaki serotonin reseptörlerinde veya taşıyıcılarında meydana gelen bir mutasyonun varlığı gösterilmiştir [45]. Günümüzde selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin varlığı ile serum serotonin seviyeleri arttırılarak transportu inhibe edilmekte, toplumda görülen PH insidansında artış meydana gelmemektedir. Aynı zamanda bu durum hipoksinin PH üzerindeki etkilerine karşı da koruyucu bir etki göstermektedir [46].

2.2.3.5. Adrenomedullin

Normal akciğer dokusundaki pek çok farklı hücre grubu tarafından salgılanabilen adrenomedullin, pulmoner damarlarda vazodilatasyona neden olmakta ve bu sayede pulmoner kan akımındaki artışı sağlamaktadır. Akciğer dokusundaki yüksek adrenomedullin mRNA ve reseptör düzeyleri bu peptidin pulmoner sirkülasyon üzerindeki regülatuar etkisini göstermektedir [47]. Adrenomedullin üzerine yapılan deneysel çalışmalarda plazma seviyelerinin, IPAH veya diğer tip PH tablolarına benzer

şekilde yükselme gösterdiği belirtilmiştir [48, 49]. Plazma adrenomedullin seviyeleri, ortalama sağ atriyal basınç, total pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncı ile korelasyon göstermekte olup, adrenomedullin plazma seviyelerinin var olan pulmoner hipertansiyonu arttırabildiği görülmüştür [50].

2.2.3.6. Vazoaktif intestinal peptid

Vazoaktif intestinal peptid'in (VIP), potent bir vazodilatör olduğu ve pulmoner arter basıncı ile pulmoner vasküler rezistansta düşüğe neden olduğu, monokrotalin ile indüklenen hipertansiyon modeli oluşturulmuş ratlarda [51] ve sağlıklı insan deneklerinde ortaya konulmuştur [52]. VIP aynı zamanda platelet aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinde görülen proliferasyonu da inhibe etmektedir [53, 54]. Bununla beraber yapılmış olan bazı çalışmalarda, pulmoner arteriyal hipertansiyon görülen hastaların akciğerlerinde ve serumlarında VIP seviyelerinde anlamlı azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir [55].

2.2.3.7. Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Akciğer dokusu akut veya kronik hipoksi tablosuna cevap olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve onun reseptörleri olan VEGF Reseptör-1 (KDR/Flk) ile VEGF Reseptör-2 (Flt) ekspresyonunda artış yoluna gider [56]. Neonatal dönemdeki ratlarda VEGF sinyal yolağının inhibe edilmesi sonucunda, VEGF'nin normal fizyolojik yapıda hipoksi cevabı olduğunu destekler şekilde ilerleyen dönemde pulmoner hipertansiyon tablosu gösterdiği belirtilmiştir [57]. Tudor ve arkadaşları IPAH ve pleksiform lezyonları olan hastalarda anjiogenik cevabın yetersizliğine yönelik olarak yapmış oldukları çalışmada, hastalarda gözlenen pleksifom lezyonların içerisinde VEGF'ye yönelik mRNA'nın var olduğunu VEGF Reseptör-2, hypoxia inducible factor-alpha ve hypoxia-inducible factor-beta ekspresyonunda artış olmakla beraber, phosphinositide-3-kinase, Akt ve Src sinyalizasyon moleküllerinin ise ekspresyonunda azalmalar olduğunu göstermiştir [58].

2.2.4. Pulmoner hipertansiyon tedavisi

2.2.4.1. Konvansiyonel tedavi seçenekleri

Pulmoner hipertansiyon tablosunun yönetiminde hastalık ilerlediğinde tedaviye daha az yanıt verdiği için erken tanı ve tedavi önerilir [59]. Pulmoner arteriyal hipertansiyon tanısı, ortaya çıkan ve görülme sırasına göre dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop, alt ekstremitte ödemi ve çarpıntı hissi şeklinde prezente olan bu semptomların hastalığa özgü olmaması nedeniyle oldukça geç konulabilmekte ve bu da hastalığın tedavisindeki başarıyı oldukça kötü yönde etkilemektedir. Hastalığın tedavisine başlamadan önce ciddiyetinin değerlendirilmesi tedavinin idamesi, başarıya ulaşması ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi konusunda kilit önem arz etmektedir. Hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde, fonksiyonel yetersizlikler ve hemodinamik değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Bu amaçla;

- Pulmoner hipertansiyonun fonksiyonel durumu, egzersiz kapasitesinin ölçülmesi yöntemi ile değerlendirilir ve buna bağlı olarak WHO sınıflamasına göre hastanın fonksiyonel sınıfı belirlenir [60].
- Pulmoner arter sistolik basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları ekokardiyografik olarak belirlenir ve olası PH tanısı konulur. Sağ kalp kataterizasyonu, PH'un kesin tanısının konulmasında ve hemodinamik parametrelerin ölçülmesinde kullanılmakla beraber invaziv bir girişim olduğundan dolayı, ileri tedavi endikasyonu konuluncaya kadar genellikle ertelenir.

PH tanısı konan hastalarda en uygun tedavi yöntemi, hastalığın altta yatan sebebine yönelik primer tedavi yaklaşımı olmalıdır. Hastalığın ciddiyeti, primer tedaviyi takiben gelişmiş tedavi seçenekleri de düşünülüyorsa buna bağlı olarak tekrardan değerlendirilmelidir. PH hastalarında altta yatan hastalığın tedavisini içeren primer tedavi yaklaşımlarının yanı sıra genel olarak tüm gruplara verilebilen tedavi metodları da mevcuttur. Bunlar;

Diüretikler: Diüretikler (özellikle furosemid) sağ kalp yetersizliği olan hastalarda, hepatik konjesyonu ve yaygın ödemi azaltarak, pulmoner hipertansiyona yol açan sıvı retansiyonunun tedavisi için kullanılırlar. Bu ilaçlar özellikle hepatik konjesyon, asit ve ödem varlığında faydalıdır. Furosemide dirençli vakalarda, torsemid gibi daha iyi emilen loop diüretiklerinin veya aldacton gibi potasyum tutucu diüretiklerin de ilave olarak kullanılması faydalı olabilmektedir [23]. Bu hastalarda metolazone gibi tiazid

grubu diüretiklerin kullanılması da özellikle etkili olabilmekle beraber, bu ilacın kullanılması durumunda serum elektrolitlerinin sıkı bir şekilde takip altında tutulması gerekmektedir. Bazı durumlarda ise kısa süreli olarak IV diüretik tedavisi verilmesi gerekebilmektedir. Bu hastalarda diüretiklerin oldukça dikkatli bir biçimde kullanılması, kullanıldığında da sağ ve/veya sol ventrikül önyükünde azalma, hipokalemi ile indüklenen aritmiler ve metabolik alkaloz gibi tabloların ortaya çıkması riskine karşı ekseriyetle dikkatli bir takip yapılmalıdır. Eğer gerekli ise fazla sıvının, hemodiyaliz veya ultrafiltrasyon yolu ile uzaklaştırılması yöntemi de tercih edilmelidir.

Oksijen tedavisi: Hipoksemi güçlü bir vazokonstriktördür ve PAH gelişimi ve/veya ilerlemesinde rol sahibidir. Hipoksi ile eritropoietin salınımı artar, bunun sonucunda polisitemi gelişir. Polisitemiye bağlı olarak kan viskozitesi ve pulmoner vasküler rezistans artışı meydana gelir. Oksijen tedavisi Grup-3 PH hastalarında yararı kanıtlanmış tek yöntemdir.

Hipoksemili PH hastalarının tamamında oksijen tedavisi kullanımı düşünülmelidir [23, 59]. Hipoksemiye düzelterek oksijen akım miktarı SO_2 (Arteriyal oksijen satürasyonu) ölçümü ile belirlenmelidir. Buna bağlı olarak oksijen tedavisi, kan arteriyel oksijen satürasyonunu %90 seviyesinin üzerinde tutmak için eğer mümkünse uyku ve egzersizde de olacak şekilde 1-4 L/dakika verilerek uygulanmalıdır. Destekleyici oksijen tedavisinin sağdan sola şantı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, Eisenmenger fizyolojisi nedeni ile oksijen satürasyonunu düzeltmede yeterli olmayacağı da unutulmamalıdır.

Antikoagülasyon: Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda azalmış pulmoner kan akımına, genişlemiş sağ boşluklara, venöz staza ve sedanter yaşama bağlı olarak tromboemboli ve intrapulmoner tromboz riski artmıştır. Oldukça küçük bir tromboz bile genişleyebilme özelliği veya kullanılmayan damarları etkinleştirmeyen pulmoner vasküler yatağı daha da kötüleştirip, hastada hemodinamik olarak bozulmaya sebep olabilir.

Antikoagülan tedavinin kullanımı İPAH, herediter PAH, ilaç nedenli PAH, veya Grup-4 PAH tablolarında genel bağlamda endike kabul edilmiş olmakla beraber [23, 59], elde edilen kanıtların çoğu İPAH'lı hastalar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalardan gelmiştir [16, 59, 61, 62]. Bununla beraber pulmoner hipertansiyonlu hastaların çoğunda atriyal fibrilasyon veya ciddi kalp yetersizliği gibi antikoagülasyon gerektirecek diğer bir takım problemlerin de var olduğu unutulmamalıdır. Grup-1 PAH hastaları üzerinde yapılan 7 gözlemsel çalışmanın yeniden gözden geçirilmesi

sonucunda, bu çalışmaların 5 tanesinde warfarinin mortalite üzerinde yararlı etkilerinin olduğu bulunmuştur [63]. Warfarinin terapötik antikoagülan olarak seçilmesinde belirlenen hedef INR değeri 2 olarak belirtilmekle beraber hemoptizi riski yüksek olan Eisenmenger hastalarında antikoagülan tedaviye başlanmadan önce yararlılık ve olası zarar dengesi düşünülerek daha dikkatli davranılmalıdır.

Kardiyak digitaller-Digoksin: Bir kardiyak glikozid olan digoksin, kardiyak debiyi artırır ve kanda dolaşan nörohormon karakteristiğindeki modülatörleri azaltır. Dirençli sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda, ventriküler destek sağlanması veya atriyal aritmilerin engellenmesi için digoksin kullanımına ihtiyaç vardır. Digoksin tedavisinin hem yararları hem de potansiyel kullanım zorlukları gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında digoksinin uzun dönem yararlılığını gösteren bir çalışma bulunmamakla beraber, renal klirensi ve böbrek fonksiyon testleri değişiklik gösteren hastalarda toksisite tablosundan kaçınmak adına oldukça dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve serum ilaç düzey takibi oldukça sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

- Digoksin; Grup-3 PH hastalarında, KOAH veya biventriküler yetersizliğe bağlı olarak gelişen LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) düşüşü üzerinde olumlu anlamda düzeltici etki yapar. Fakat bu hastalar diğerlerine nazaran digital toksisitesine daha yatkın oldukları için yakın monitörizasyon ve serum ilaç düzeyi takibi gerektirirler [64].
- Digoksin; sağ ventrikül yetersizliği olan SVT’li (supraventriküler taşikardi) hastalarda kalp hızını kontrol etmede yardımcı olmakla beraber verapamille eş zamanlı sol ventrikül yetersizliği olmayan multifokal atriyal taşikardilerde tercih edilir [65].
- Grup-1 pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ise digoksinin uzun dönem etkilerini gösteren bir veri yoktur [59].

Egzersiz: Egzersiz eğitiminin PH hastalarında yararlı olduğu görülmektedir [66, 67]. Bu hastalara aerobik egzersizler önerilebilir lakin ağırlık kaldırma gibi intratorasik basıncı arttıran egzersizlerden kaçınılmalıdır. Bu tablodaki hastalarda göğüs ağrısı, dispne veya halsizlik semptomları hareketlerde kısıtlamaya yol açmakla beraber kendi günlük aktivitelerini birkaç hafta veya birkaç aya kadar kademeli olarak yavaşça arttırabilirler. İleri dönem tedavi alan ciddi pulmoner hipertansiyonlu, egzersiz eğitimi alan ve sedanter yaşayan olmak üzere iki gruba ayrılan 30 hasta üzerinde yapılan kontrol gruplu randomize çapraz karşılaştırmalı çalışmada, 15 hafta sonra 6 dakikalık yürüme mesafesi egzersiz eğitim alanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken,

sedanter olarak yaşıyan grupta ise azalmıştır. Çapraz değişimi takiben önceden sedanter olan grupta 6 dakikalık yürüme mesafesinde anlamlı şekilde iyileşme gözlenmiştir [68]. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında görülen mesafe değişim miktarları, belirtilen tüm ileri tedavi metodlarından alınabilen yürüme mesafesi artış miktarının önündedir. Hastalara verilen egzersiz eğitimi, WHO sınıflamasındaki fonksiyonel kapasiteyi ve zirve oksijen tüketimi miktarını geliştirmekle beraber verilen bu egzersiz eğitimi doppler ile eko-kardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter sistolik basıncı ve hemodinamik anomalilerde ise iyileştirme yapmamıştır. Bu çalışma ile egzersiz eğitiminin pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisinde ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinde oldukça önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Kontrasepsiyon: Kadın hastaların gebelikten korunması, maternal risk, fetal morbidite ve mortalite açısından kritik öneme sahiptir. Hastalara kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer yada tablet veya enjeksiyon şeklinde düşük doz östrojen preparatları önerilebilmekle beraber, östrojenin yol açabileceği hiperkoagülabilité durumuna karşı da dikkatli olunmalıdır. Eğer hasta bu süreçte gebe kalırsa elektif şartlar altında gebeliğin terminasyonu gereklidir.

İmmünizasyon: Hastaların, pulmoner hipertansiyon tablosuna eşlik ederek durumu ağırlaştırabilecek bir pnömoni durumuna sebep olabilecek etkenlerden olan influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılansarak immünizasyonu sağlanmalıdır.

2.2.4.2. Endotelin reseptör antagonistleri

Endotel hücrelerinden salgılanan 21 aminoasitlik bir peptid olan Endotelin-1 (ET-1) bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olup, 38 aminoasitli prekürsörü olan büyük ET'in akciğerdeki ET-dönüştürücü enzim tarafından hidrolize edilmesi ile etkin hale gelir [69, 70]. ET-1, pulmoner damarların düz kas hücrelerinde G-proteini yapısındaki ET-A ve ET-B reseptörlerine bağlanarak, vazokonstriktör ve mitojen etki gösterir [71]. ET-A daha çok düz kas ve kardiyomyositlerde bulunurken, ET-B ise damar endotelinde ve sınırlı olarak da düz kas hücrelerinde bulunur. Damar düz kas hücrelerindeki ET-A ve ET-B reseptörlerinin ET-1 ile etkileşime girmesi vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofiye neden olurken, endotel hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörlerin salımını sağlayarak vazodilatasyon, aşırı hücre proliferasyonunun baskılanması ve ET-1 in zararlı etkilerinin önlenmesini sağlar [72, 73].

2.2.4.2.1. Bosentan

Bosentan, sentezi yapılan ilk sentetik ERA (endotelin reseptör antagonisti) molekülü olup oral yoldan alınımında etkindir. Bu preparat beş randomize klinik çalışma ile denenmiş ve idiyopatik bağ dokusu hastalığı kaynaklı yada Eisenmenger sendromu gibi sebeplere dayalı pulmoner hipertansiyon hastalarında, egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi değişkenleri ve klinik bozulmaya kadar geçen süre gibi sonlanım noktalarında oldukça etkili değişimler sağladığı gösterilmiştir [74-78].

Bosentan tedavisine dair ilk uzun dönem bilgi Mc Laughlin ve arkadaşlarından gelmiştir [79]. İlk tedavi olarak bosentan alan ve daha sonra tedaviye başka bir ilaç eklenmesi veya başka bir ilaca geçilmesinin de söz konusu olduğu bu çalışma sonuçlarına göre Kaplan-Meier eğrisinde sağ kalımın 12. ayda %96, 24. ayda %89 olduğu gösterilmiş ve bu çalışma süresinde hastaların ilk 12 ayda %85'inin, ilk 24 ayda ise %70'inin sadece bosentan tedavisi aldığı belirtilmiştir. Sitbon ve arkadaşları ise WHO fonksiyonel sınıfı III olan 139 IPAH'lı hastayı, demografik verileri benzer olan ve epoprostenol ile tedavi edilen 346 hastayla kıyaslamış, bosentan alan grupta ikinci yıldaki sağkalım %91 iken, epoprostenol alan grupta ikinci yıl sonu sağkalımı %84 olarak bulunmuştur [80]. Yapılan çalışmalara ek olarak Galie ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları metaanaliz çalışmasında, ERA ile tedavi edilen hastaların kısa dönemde mortalite risklerindeki azalma %40 olarak belirtilmiştir [81].

2.2.4.2.2. Sitaksentan

Sitaksentan oral olarak kullanılan ET-A reseptör seçiciliği çok yüksek bir endotelin reseptör antagonisti olup, etkinliği IPAH, BDH'a (bağ doku hastalığı) bağlı pulmoner hipertansiyon, DKH'a (doğumsal kalp hastalıkları) bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularını içeren iki randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir [82, 83]. Bu çalışmalardan ilki olan STRIDE-1'de Grup 2-3 ve 4 içerisinde yer alan toplam 178 hasta plasebo, 100 ve 300 mg dozlarında sitaksentan tedavisi alacak şekilde randomize gruplanmış ve on iki haftalık izlem süresinde çalışmanın birincil sonlanım noktası olan VO_2 'de düzelme görülmemiş, lakin ikincil sonlanım noktaları olan 6 dakikalık yürüme mesafesi, NYHA sınıfı, pulmoner vasküler direnç ve kardiyak indeks gibi hemodinamik parametrelerde ise anlamlı düzelmeler görüldüğü bildirilmiştir. İlaçta

gözlenen karaciğer enzim yüksekliğinin doza bağımlı bir şekilde ortaya çıktığı bildirilmiştir. İlk pilot çalışmalarda yüksek dozda sitaksentan kullanımının ölümcül hepatotoksisite geliştirebileceği gösterildiğinden dolayı, etkinlik araştırmalarında kullanılan tedavi protokolü düşük dozlardan başlatılmıştır [84]. İkinci adım olarak Grup 2-3 ve 4 içerisinde yer alan IPAH, BDH, DKH'a bağlı pulmoner arteriyal hipertansiyon gelişmiş olan toplam 247 hastanın 18 hafta izlendiği STRIDE-2 çalışması gerçekleştirilmiştir. Hastalar plasebo, 50 mg-100 mg sitaksentan ve açık grup olarak bosentan alacak şekilde 4 gruba bölünmüş ve on sekiz haftalık takibin ardından 6 dakika yürüme mesafesi testinde ve işlevsel sınıfta anlamlı düzelme gözlenirken, klinik bozulmaya değin geçen sürede bir farklılık gözlenememiştir. Plasebo grubuna göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde bosentan tedavisi alanlarda, sitaksentan alanlara göre daha yüksek bir iyileşme gözlemlenmiştir. Sitaksentanın uzun dönem etkinliğinin test edildiği STRIDE-2X çalışmasında ise STRIDE-2 serisinin 229 hastasının 12 aylık takipleri yapılmış, bunun sonucunda 100 mg dozla bir yıllık klinik bozulmanın %34, bir yıllık sağ kalımın ise %96 oranında olduğu, yan etkiler nedeni ile hastaların %15'inde ilacın kesilmesi gerektiği bildirilmiştir [85]. Sitaksentan, yürütülmekte olan klinik çalışmalar esnasında daha önceden belirtilmiş bir risk olan karaciğer hasarına bağlı mortalite gelişmesi üzerine, 2010 yılı sonunda üretici firma tarafından piyasadan çekilmiş ve etkinliği üzerine yapılan tüm çalışmalar da durdurulmuştur [86-91].

2.2.4.2.3. Ambrisentan

Ambrisentan, sitaksentana göre ET-A seçiciliği biraz daha düşük olan ve propanoik sınıfından sülfonamid olmayan bir endotelin reseptör antagonistidir. İlk klinik çalışmalarda on ikinci haftada 6 dakikalık yürüme mesafesi, Borg dispne indeksi, işlevsel sınıf ve pulmoner hemodinamik verilerde iyileşme sağlanmıştır [92]. Çalışmada 1, 2.5, 5 ve 10 mg dozlarında ambrisentan kullanılmış ve belirli bir doz/cevap ilişkisi görülememiştir. Karaciğer enzim yüksekliği sadece 5 mg ambrisentan verilen gruptaki iki hastada gözlenmiştir.

Ambrisentanın WHO sınıf II ve sınıf III hastalarının tedavisinde kullanımı onaylanmış olmakla beraber günümüzde onaylanmış doz olarak günde bir kez 5 mg kullanımıdır. Eğer hasta başlangıç dozundaki tedaviyi tolere edebiliyorsa günde bir kez 10 mg doza çıkılması uygun bulunmuştur.

2.2.4.3. Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri

Pulmoner arteriyal hipertansiyonda endotelial disfonksiyon, endotelial mediyatörlerin dengesinde bozulmaya neden olarak aşırı vazokonstriksiyon, düz kas hücre proliferasyonu, protrombotik ve proinflamatuvar duruma neden olmaktadır [25]. Bu tabloda endotel tarafından üretilen nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatör ve antiproliferatif ajanlar azalırken, endotelin-1 gibi proliferatif ve vazokonstriktör ajanların salınımında artma görüldüğü bilinmektedir. Damar endotelinden salınan endojen nitrik oksit, GTP'nin (guanozin trifosfat) cGMP'ye (siklik Guanozin trifosfat) dönüşümünü stimüle eder. cGMP düzeyinin artması ile damar düz kas hücrelerinde gevşeme ve buna bağlı olarak damarda vazodilatasyon meydana gelir [93]. cGMP aktivitesi kendisini inaktive eden fosfodiesteraz enzimi ile regüle edilmektedir. Pulmoner hipertansiyonda endotelial nitrik oksit sentaz miktarında ve enzimatik aktivitesinde azalma ile nitrik oksit süreoksit anyon inaktivasyonu gözlemlenir [25, 38].

Pulmoner arter kontraktıl hücrelerinde fosfodiesteraz tip 3-4-5 olmak üzere üç fosfodiesteraz izotipi bulunur. Bu izotipler arasından özellikle fosfodiesteraz tip-5, cGMP yıkımından dolayı düz kasların relaksasyon düzeylerinde azalma ve vasküler olarak vazokonstriksiyon ile birlikte proliferasyonda artışlara neden olur [95]. Selektif fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri olarak kullanılan sildenafil, tadalafil ve vardenafil incelendiğinde, sildenafil ve vardenafilin moleküler yapıları oldukça benzerken, tadalafilin kimyasal yapısının oldukça farklı olduğu görülmektedir. Bu yapısal özelliklerinden dolayı farmakolojik özellikleri ve fosfodiesteraz tip-5 enzime karşı olan selektivitelerinde de farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Her üç ilaç da karaciğerde metabolize edilmekle birlikte, sildenafil ve vardenafilin yarılanma ömürleri yaklaşık 4 saat iken, tadalafil için bu süre 17.5 saattir. Sildenafilin primer metaboliti olan N-desmetilsildenafil, azalmış potansiyeline rağmen fosfodiesteraz tip-5 enzim spesifitesini devam ettirir. Vardenafil de aktif bir metabolite sahip olup, bu metabolit total enzim aktivitesinin %7'sini oluşturur. Tadalafil ise aktivitesinin sadece ana ilaca bağlı olarak sürdürür ve herhangi bir aktif metaboliti yoktur [96].

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin vazodilatör özelliklerinden dolayı ortaya çıkan baş ağrısı, yüzde kızarma ve yanma hissi, nazal konjesyon, dispepsi, bulantı ve miyalji gibi yan etkileri bulunmaktadır. Yan etkilerin çok büyük bir bölümü geçici ve orta düzeyde olup doz ile korelasyon göstermektedir. Hepatik enzimlerde yükselme gözlenmemekte ve yine hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda bir doz

ayarlaması gerekmemektedir. Aynı şekilde kreatin klirensinde orta derecede azalma fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin metabolizmasını etkilememektedir. Ancak kreatin klirensi 30 ml/dakika düzeyinin altına düştüğünde plazma konsantrasyonunda, etki süresinde ve şiddetinde artma gözlemlenmektedir [96]. Yukarıda bahsi geçen yan etkilerin yanı sıra retinal fosfodiesteraz tip-6 gibi farklı izotip fosfodiesteraz selektivitelerindeki farklılıklar, artmış fotosensitivite, yeşilimsi mavi veya bulanık görme gibi yan etki profillerindeki değişiklikleri de açıklamaktadır [97]. Kullanılan fosfodiesteraz inhibitörlerinden sildenafil retinal fosfodiesteraz tip-6 ve tip-1, vardenafil fosfodiesteraz tip-6, tadalafil fosfodiesteraz tip-11 ve çok az miktarda fosfodiesteraz tip-6 inhibisyonu yapar. Bundan dolayı görme ile ilgili yan etkiler en sık sildenafil kullanımında ortaya çıkmaktadır [98]. Fosfodiesteraz inhibitörleri ile ilgili en önemli sorun ise hipotansiyondur. Hipotansiyonun ortaya çıkışı açısından fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, volüm eksikliği olanlarda, şiddetli sol ventrikül çıkış yolu darlığı olanlarda ve otonomik disfonksiyonu olanlarda oldukça dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Mevcut hipotansiyon riski, nitrogliserin, alfa adrenerejik blokerler, amlodipin gibi diğer vazodilatörlerle beraber kullanıldığında anlamlı derecede artış gösterir [99].

2.2.4.4. Prostanoidler

Prostasiklin veya prostaglandin I₂ (IP) endotel hücrelerinden salgılanan endojen eikosanoidler olmakla beraber epoprostenol, treprostinil ve iloprost prostasiklinin sentetik analoglarıdır.

Pulmoner hipertansiyon tablosunda prostasiklin aktivitesi azalması uzun zaman önce tanımlanmış olmakla beraber, PAH patofizyolojisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Christman ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, idiyopatik veya sekonder pulmoner hipertansiyon tablosu gösteren 34 hastada, kontrol grubuna göre idrarda azalmış prostasiklin metaboliti atılımı gördüklerini bildirmişlerdir [2]. Bununla beraber PAH hastalarının akciğerlerinde de prostasiklin sentaz enzim ekspresyonunun azaldığı da gösterilmiştir [32].

Prostasiklinlerin ve sentetik analoglarının birincil hedefi damar duvarında yer alan düz kas hücrelerinde bulunan IP reseptörleridir. Diğer prostaglandin reseptörleri olan EP-2 (prostaglandin E₂) ve EP-4'ün (prostaglandin E₄) de aktivasyonu gözlemlenmekle beraber bu reseptör yapılarının önemi henüz net olarak açıklanamamıştır [100, 101]. Prostasiklin vasküler düz kas hücrelerindeki hedef reseptörlerine bağlandıktan sonra,

adenilat siklaz aktivasyonunu takiben hücre içerisinde siklik adenosin monofosfat seviyelerinde artışa neden olacak bir hücre içi sinyalizasyon yolağı başlar. Bu hücre içi sinyalizasyon yolağı sonucunda, düz kasların relaksasyonu ile seyreden vazodilatasyon süreci başlar. Bu ajanların vazodilatasyon yapıcı etkilerinin yanında antitrombosit, anti-proliferatif ve anti-enflamatuar etkileri de görülmekle beraber ortaya çıkan söz konusu etkilerin, prostanoidler ile verilen tedavilerde uzun süreli yararlı etkilerinde yardımcı özellik göstermekte olduğu düşünülmektedir [23, 102]. Farklı farmakokinetik özellikleri olan ancak benzer nitelikte farmakodinamik özellikler taşıyan kararlı analogların sentezlenmesinden sonra prostasiklinlerin pulmoner hipertansiyon hastalarındaki kullanım alanları genişletilmiştir.

2.2.4.4.1. Epoprostenol

Sentetik bir prostasiklin türevidir olan epoprostenol yarılanma ömrü oldukça kısa olduğu için (2-3 dakika) infüzyon şeklinde uygulanır. Epoprostenolün IPAH veya bağ doku hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon olgularında semptomların, yaşam kalitesinin, egzersiz kapasitesinin ve hemodinamik özelliklerin düzelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir [103, 104]. Epoprostenol tedavisine 2-4 ng/kg/dk dozunda başlanır ve kızarma, flushing, baş ağrısı, ishal ya da bacak ağrısı gibi yan etkiler tarafından sınırlanmadığı doza kadar arttırılarak idame ettirilir. Tedavinin çoğu hasta için 20-40 ng/kg/dk idame dozundan devam ettirilir [23]. Yayınlanan kılavuzlara göre fonksiyonel kapasitenin sınıf-IV olduğu hastalarda, intravenöz epoprostenol tedavisi ilk tercih edilmesi gereken ilaç olarak önerilmektedir.

Epoprostenol tedavisinin uygulama yoluyla ilgili ciddi komplikasyonlar, pompa işlev bozukluğu, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, katater tıkanması veya sepsis olarak özetlenebilmekle birlikte, son dönemde santral venöz kataterlerle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bir kılavuz geliştirilmiştir. Epoprostenol infüzyon tedavisinin aniden kesilmesi sonucunda bazı hastalarda rebound pulmoner hipertansiyona, hastalık semptomlarının ağırlaşmasına hatta ölüme neden olabileceği için önerilmemektedir.

2.2.4.4.2. Treprostenil

Epoprostenolün trisiklik benzidin analogu yarılanma süresi daha uzundur. Subkutan olarak mikroiñfüzyon pompası ve küçük bir katater ile uygulanabilmektedir. Bu ajan kullanımında doza bağımlı olarak 6 dakika yürüme mesafesi testinde artışlar gözlemlenebilmektedir. Tedavinin semptomlar, yaşam kalitesi ve hemodinamik parametreler üzerinde olumlu etkileri vardır. Treprostenil tedavisi esnasında karşılaşılabilen en yaygın yan etki, injeksiyon yerinde ağrıdır ve aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin kesilmesine, hastaların bir bölümünde de doz artırımının sınırlandırılmasına neden olabilmektedir [23, 105].

2.2.4.4.3. Beraprost

Oral olarak kullanılan ilk prostanoid analogu olan beraprost tedavisinde ilk çalışmalar esnasında elde edilen faydalı etkiler yalnızca 3-6 ay gibi bir süre boyunca devam edebilmiştir. Tedavi esnasında gözlemlenen en sık yan etkiler, baş ağrısı, flushing, çene ağrısı ve ishal olarak belirtilmiştir [23, 106].

2.2.4.4.4. İloprost

İloprost, PGI₂ 'den on altıncı pozisyonundaki karbon atomundaki metil grubundan ve 18, 19. karbon atomlarının orbital pozisyonlarından dolayı moleküler anlamda farklılık göstermekle birlikte, endojen prostasiklin ile oldukça benzer farmakolojik özellikler gösterebilmektedir [107-111]. İlacın hem farklı türlerden deney hayvanları hem de sağlıklı insanlar ve hastalar üzerinde yapılan denemelerinde terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir [112-125]. Bir terapötik ajan olarak iloprostun platelet inhibitör etkileri endojenleri olağan PGI₂ ve PGE₁ ile mukayese edildiğinde, PGI₂'den 10 kat daha potent ve PGE₁'den ise 100 kat daha güçlü olduğu da gösterilmiştir [126, 127]. İntravenöz yoldan verilen iloprostun akut hemodinamik etkileri, oklüzif periferik arter hastalığı olan ve epoprostenol ve iloprost alan 12 hastada yapılan sağ kalp kateterizasyonu sonucunda elde edilmiştir [128, 129].

Yapılmış olan çalışmalarda, 1-2 ng/kg/dk dozundan yapılan iloprost infüzyonu sonucunda tromboksan salınımı ve onun aktif metabolitleri olan TXB₂, TXA₂ aktivitelerinde anlamlı azalmalar meydana geldiğini göstermiştir [111]. Bununla beraber yapılan başka çalışmalarda da iloprost kullanımının, pulmoner arterlerdeki düz kas proliferasyonu üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir [130].

İloprost intravenöz yoldan kullanılabildiği gibi inhale yolla da kullanılabilmektedir. Ticari olarak Ventavis (Actelion Pharmaceuticals, Ltd, Allschwil, İsviçre) ismi ile sunulan preparat, 2003 yılında Avrupa Birliği ve Avustralya’da, 2004 yılında da Amerika Birleşik Devletleri’nde onaylanarak kullanıma girmiştir. İlaç ABD’de fonksiyonel kapasitesi Sınıf-3 veya 4 olan yetişkin hastalarda kullanılmak üzere onay almıştır.

İnhale yolla alınan iloprost tıpkı diğer prostanoidler gibi pulmoner ve sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona neden olmakta ve plazma yarılanma ömrü 20-25 dakika arasında değişmektedir. İntra-asiner pulmoner arterlerin alveollere olan yakınlıklarından dolayı inhale yolla kullanılan iloprost en az intravenöz yoldan kullanım kadar etkin olabilmektedir [117, 131]. Bununla beraber inhale iloprost kullanımı durumunda, ventilasyonu iyi durumda olan akciğer ünitelerinde, pulmoner kan akımında meydana gelen potansiyel artış sonucunda ventilasyon-perfüzyon dengesi daha fizyolojik sınırlarda korunabilmektedir. Tıpkı diğer prostasiklin analogları gibi, iloprost’da platelet agregasyonu ve hücre proliferasyonunu inhibe edici etki göstermektedir [7, 132]. İlacın kısa eliminasyon süresinden dolayı doz hesaplaması günde 6-9 kez olmak üzere uygulanmasını gerektirmektedir [117]. İnhale iloprost üzerinde yapılan ilk çalışmalarda ilacın pulmoner vasküler direnci düşürdüğü ve kardiyak output değerini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda inhale yoldan iloprost kullanımına bağlı olarak arteriyal oksijen saturasyonlarında artış gözlenmiş olup, bu düzelme intravenöz prostanoid kullanımı sonucunda gözlemlenememiştir. Gene yapılan çalışmalarda bahsedildiği şekilde, inhale yoldan verilen iloprost ile elde edilen yararlılığın devamlılık süresi diğer prostasiklinlere istinaden daha uzun olarak gözlemlenmiştir [7].

İnhale yoldan verilen iloprost tedavisinde ilacın doz düzenlemesi, her bir doz başına düşen ilaç miktarı 2,5-5 mikrogram olacak şekilde günde 6-9 doz olarak yapılmaktadır. 2,5 mikrogram dozundan başlanan tedavi protokolünde pek çok hasta tolerasyon sağlayıp günde altı veya daha fazla doz alacak şekilde amaçlanan 5 mikrograma kadar doz artırımını mümkün hale getirmektedir. Ancak Çin’de yapılan bir çalışmada, fonksiyonel sınıfı 2 olarak belirtilen erken dönem pulmoner arter hastalarında düşük doz (tedavi başına 2,5 mikrogram) inhale iloprost medikasyon şemasının yeterli olduğu bildirilmiştir [133].

İlaç toplamda 203 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışma ile FDA onayı almış olup [134], bu çalışmalarda hastalar inhale edilen median doz 30 mikrogram/gün olacak şekilde 2,5 mikrogram-5 mikrogram/doz veya plasebo olarak 3 gruba ayrılmış ve 12 hafta sürece tedavi almışlardır. Çalışmada verilen dozlamının ortalama miktarı 7,5 doz/gün olarak belirtilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası olarak 12 haftalık tedavi süreci sonunda, klinik durumda kötüleşme veya mortalite olmadan fonksiyonel sınıfta en az bir derece düzelme ya da 6 dakikalık yürüyüş testinde başlangıç seviyesine göre en az %10'luk artış meydana gelmesi, sekonder sonlanma noktaları olarak da 6 dakika yürüyüş testi, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Fonksiyonel sınıflaması, Mahler Dispne İndeksi, hemodinamik değişkenler ve yaşam kalitesi belirlenmiştir. Kombine olarak klinik sonlanım noktalarına inhale iloprost alan hasta grubunda deneklerin %17'sinin, plasebo alan gruptaki deneklerin ise %5'inin ulaştığı görülmüş ve bu durum çalışmacılar tarafından istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Çalışmada elde edilen sonuçların yorumlanmasında, inhale iloprost alan hastaların plasebo alan hastalara göre 6 dakikalık yürüyüş mesafesi testinde ortalama 36 metre daha fazla artış gösterdiği görülmüş ve bu durum da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlanmıştır. Bu değişkenlerin yanı sıra inhale iloprost tedavisi alan hastalarda plasebo alan hastalara göre anlamlı derecede daha güçlü hemodinamik düzelme, fonksiyonel sınıfta ve dispne indeksinde iyileşme ile beraber EuroQol skalası ile değerlendirilen yaşam kalitesinde de artış gözlemlenmiştir.

İnhale iloprost tedavisinin erken dönem etkileri bu derece başarılı şekilde görülmesine rağmen uzun dönemde elde edilen sonuçlar göreceli olarak daha tartışmalıdır. Yapılan takiplerde sadece monoterapi olarak inhale iloprost tedavisi alan hastaların sadece küçük bir bölümünde uzun dönemde yararlılık ve tam stabilitenin sürdürülebildiği bildirilmiştir [135]. Yapılmış bir prospektif çalışmada, NYHA Klas 2-3 olan ve inhale iloprost tedavisi alan 76 IPAH hastası 5 yıllık bir sürede takip edilmiş ve ortalama 535 ± 61 günlük takip sürecinde hastaların %14'ü (n=11) hayatını kaybetmiş, %9'unda (n=6) transplantasyon uygulanmış, %33'ünde (n=25) ise intravenöz prostanoidlere geçiş yapılmış, %23'ünde (n=16) ek olarak diğer oral pulmoner hipertansiyon tedavileri verilmesi gerekmiş ve %17'sinde (n=12) ise çeşitli sebeplerden ötürü inhale iloprost tedavisine devam edilememiştir. Hastaların 2,5 yıllık olaysız sağ kalım oranları da sırasıyla %53, %29, %13 olarak görülmüştür [136]. İnhale yoldan verilen iloprostun etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çok merkezli çalışmada ise hali

hazırda en az üç aydır oral yoldan bosentan kullanmakta olan NYHA sınıf 3-4 67 hastaya (hastaların %94'ü NYHA sınıf-3, başlangıçtaki ortalama 6 dakika yürüyüş mesafesi 355 metre) randomize olarak günde 6-9 doz 5 mikrogram/doz şeklinde inhale iloprost veya plasebo verilmiş, 12 haftalık takibin ardından primer etkinlik ölçütü olarak belirlenen 6 dakikalık yürüyüş mesafesi testinde inhale iloprost grubu 30 metre, plasebo grubu ise 4 metre artış göstermiştir. İki grup arasında mesafe artışı açısından sayısal bir fark görülmekle beraber çalışmacılar tarafından bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Fakat çalışmanın diğer parametreleri olan NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme, postinhalasyon ortalama pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte düşme değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede inhale iloprost lehine farklılıklar görülmüştür. Yapılan bu çalışmanın sonucunda inhale iloprost ve bosentanin beraber verileceği bir kombinasyon tedavisinin oldukça yararlı ve güvenli olabileceği gösterilmiştir [137]. Kombinasyon tedavileri üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise en az 2 yıldır inhale iloprost tedavisi alan beş hastaya tedavilerine ek olarak oral fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü olan sildenafil eklenmiş ve inhale iloprost-oral sildenafil kombinasyon tedavisi ile yalnız başına verilen inhale iloprost göre ortalama pulmoner arter basıncındaki düşme bazında istatistiksel olarak daha başarılı sonuçlar elde edilebilirken, pulmoner vasküler direnç açısından bir farklılığa rastlanılamadığı belirtilmiştir. Çalışmacıların elde ettikleri bu sonuç pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprost medikasyonunun yanına düşük doz oral fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü de eklenmesinin pulmoner hipertansiyonun kontrol altına alınmasında çok daha etkin olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir [138].

İnhale yoldan verilen iloprost tedavisi genellikle oldukça iyi tolere edilebilmekle beraber nadiren de olsa ilacın veriliş yolundan kaynaklanan öksürük veya prostanoidlerin sistemik absorpsiyonu sonucu oluşan genel yan etkilerinden olan baş ağrısı, sistemik vazodilatasyon sebepli flushing, çene ağrısı veya senkop görülebilmektedir.

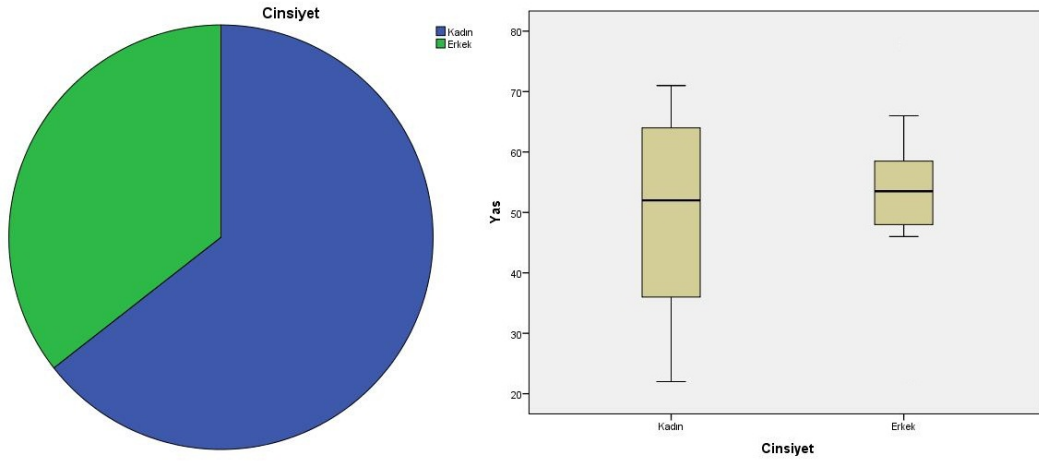
3. HASTALAR VE METOD

Çalışmamıza 01 Aralık 2012 ile 12 Mayıs 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli etiyolojilere dayanan pulmoner hipertansiyon tanısı ile değerlendirilen ve yalnız başına iloprost tedavisi alan erişkin yaş grubundan 45 hasta dahil edildi ve hastalar fonksiyonel sınıflarına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 12 ay sürece inhale iloprost tedavileri sırasında her dört ayda bir kere ekokardiyografik olarak tekrarlanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı ve TAPSE (Triküspit Kapak Anular Peak Mesafesi) ölçümleri ile beraber triküspit kapak yetmezliği dereceleri ve alınan anamnezleri ile fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından SPSS paket programı v21 kullanarak yapıldı.

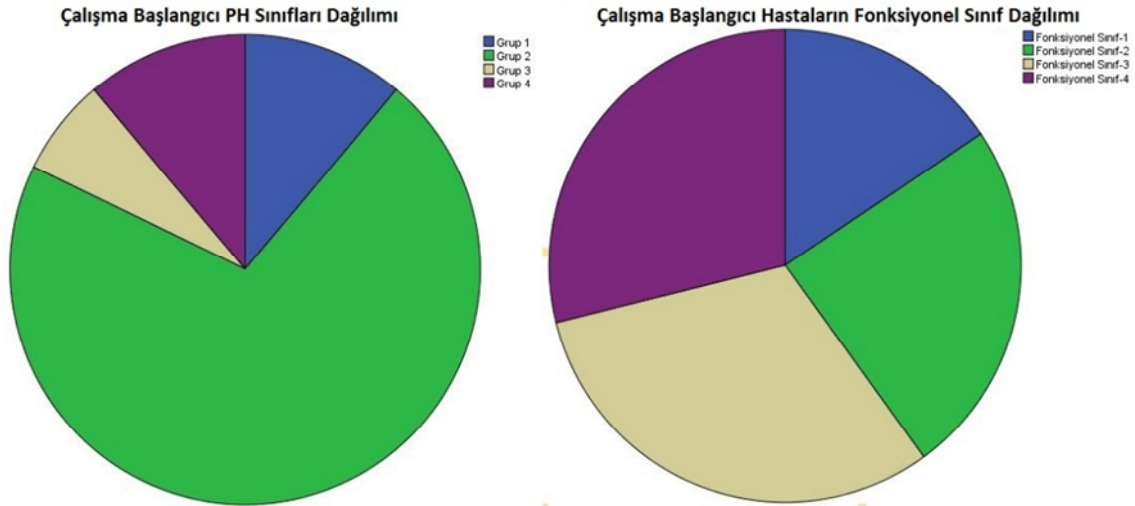
Çalışmaya dahil edilme kriterleri, ekokardiyografik veya sağ kalp kateterizasyonu yöntemleri ile pulmoner hipertansiyon tanısının konulmuş olması, erişkin yaş grubunda yer alınması, inhale ya da intravenöz yoldan verilen prostasiklin analoglarına karşı herhangi bir intolerans gelişiminin bulunmamasıdır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise hastanın pediyatrik yaş grubunda bulunması, hastanın günde 6 doz sınırını tolere edememesi, 12 aylık tedavi sürecinde tedavi protokolü değişimi, cerrahi müdahale gibi inhale iloprost tedavisinin kesilmesini gerektirecek durumlar, hastada kanama diyatezi bulunması ve hasta uyumsuzluğu olarak belirlendi. Belirlenen çalışmadan dışlanma kriterlerine istinaden bir hasta kanama diyatezi, iki hasta iloprost intoleransı ve üç hasta da tedavi süresi tamamlanmadan kalp transplantasyonu gerçekleşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %64,4'ü (n=29) kadın, %35,6'sı (n=16) erkek olarak görüldü. Tüm hastaların yaş ortalaması $50,36 \pm 14,91$ (en düşük 20 en yüksek 78) olarak görülürken yaş dağılımları cinsiyetlere bağlı olarak değerlendirildiğinde, kadınlarda $48,69 \pm 16,23$ yaş, erkeklerde $53,38 \pm 12,04$ yaş ortalaması görüldü. Grup içerisinde kadın ve erkek katılımcıların yaş dağılımları arasında istatistiksel açıdan bir farklılık gözlenmedi ($p=0,287$). Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımları ve cinsiyete göre yaş dağılım grafikleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı.

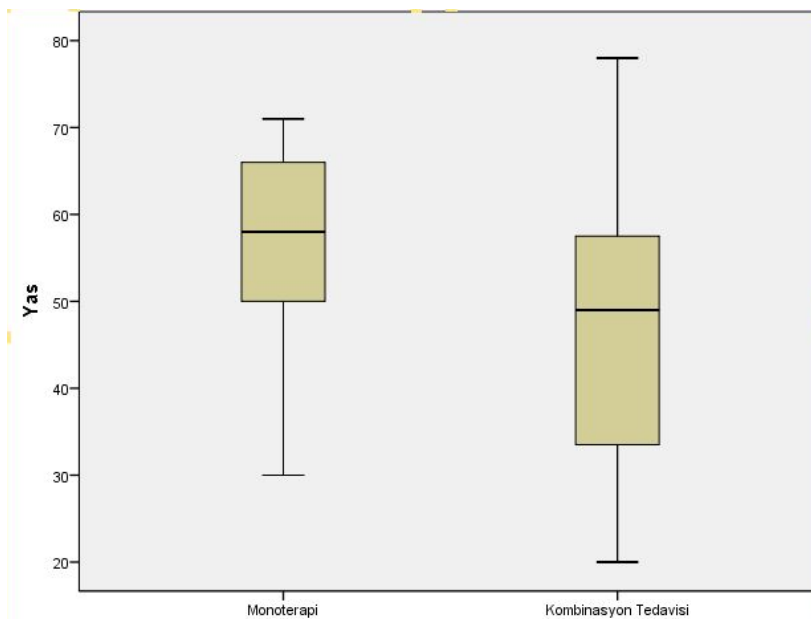
Çalışma grubuna alınan hastalar, Simonneau ve arkadaşlarının [19] yayınlamış oldukları ve 2015 Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda [139] da bahsedilen pulmoner hipertansiyon klasifikasyonuna göre sınıflandırıldıklarında, %11,1'inin (n=5) Grup-1, %71,1'inin (n=32) Grup-2, %6,7'sinin (n=3) Grup-3 ve %11,1'inin (n=5) Grup-4 içerisinde yer aldıkları görüldü. Pulmoner hipertansiyonu ortaya çıkaran hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde hastaların %11,1'ine (n=5) Skleroderma, %6,7'sine (n=3) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ya da İnterstisiyel Akciğer Hastalığı, %11,1'ine (n=5) pulmoner tromboembolik olay, %22,2'sine (n=10) Atriyal Septal Defekt (ASD) ya da Ventriküler Septal Defekt (VSD) gibi septum patolojileri, %2,2'sine (n=1) Restriktif Kardiyomyopati, %20'sine (n=9) İskemik Kardiyomyopati, %8,9'una (n=4) Dilate Kardiyomyopati ve %17,8'ine (n=8) ise kalp kapak hastalığı tanısı konulmuş olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalar, Barst ve arkadaşlarının [140] 2004 yılında tanımlamış oldukları Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Sınıflaması skalasına göre değerlendirildiklerinde %15,6'sının (n=7) Fonksiyonel Sınıf-1, %24,4'ünün (n=11) Fonksiyonel Sınıf-2, %31,1'inin (n=14) Fonksiyonel Sınıf-3, %28,9'unun (n=13) da Fonksiyonel Sınıf-4 içerisinde yer aldığı görüldü. Hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre ayrıldıkları gruplar arasında alınan toplam ilaç dozu açısından istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi ($p=0,979$). Çalışmaya dahil edilen hastaların PH sınıfları ve Fonksiyonel Sınıfları (FC) Şekil 3.2 içerisinde gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışma başlangıcında hastaların PH sınıfı ve fonksiyonel kapasite dağılımları.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tedavi her bir seans için 2,5 mcg dozundan başlayıp hasta tolere edebildiği sürece 5 mcg dozuna kadar çıkartıldı. Hastaların tedaviyi tolere edebilme durumlarına göre günde en az 6 seanstan başlanılarak, 9 seansa kadar artırım yapıldı. Tedavi esnasında hastalar ortalama olarak bir günde $7,4 \pm 1,51$ seans (en az 6, en fazla 9 seans), her bir seans başına ortalama $4,16 \pm 1,91$ mcg (en az 2,5 mcg en fazla 5 mcg) iloprost ve ortalama olarak bir günde toplam $30,5 \pm 11,35$ mcg (en az 15 mcg en fazla 45 mcg) iloprost aldılar.

Çalışmaya dahil edilen hastalar fonksiyonel sınıflarına (FC) göre FC-1 ve FC-2'yi ihtiva eden Grup-1 ve FC-3 ve FC-4'ü ihtiva eden Grup-2 olmak üzere iki sınıfa ayrıldı.



Şekil 3.3. Çalışma grupları arasında yaş dağılımı.

Grup-1’de yer alan toplam 21 hasta için ortalama yaşın $48,24 \pm 19,03$, grubu oluşturan hastaların %76,2’si (n=16) kadın %23,8’i (n=5) erkek olduğu görüldü. Grup-1’deki hastalara günde ortalama $7,28 \pm 1,52$ seans ve seans başına ortalama $4,28 \pm 1,15$ mikrogram inhale iloprost tedavisi verilirken, gün içinde alınan dozun da $31,78 \pm 12,07$ mikrogram olduğu görüldü. Hastalar Pulmoner Hipertansiyon Sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde %9,5’inin (n=2) Grup-1, %61,9’unun (n=13) Grup-2, %14,3’ünün (n=3) Grup-3 ve %14,3’ünün Grup-4 içerisinde yer aldığı görüldü. Tedavi başlangıcında yapılan ilk ekokardiyografi tetkiki sonuçlarına göre ortalama EF değeri $55,20 \pm 13,62$, ortalama TAPSE değeri $15,9 \pm 4$, ortalama pulmoner arter basıncının ise $95,47 \pm 30,63$ mmHg olduğu görüldü. Çalışma Grubu-1 içerisinde değerlendirilen 21 hastanın %19’unda (n=4) 1. derece triküspit kapak yetmezliği (TY), %9,5’unda (n=2) 2. derece TY, %42,9’unda (n=9) 3. derece TY, %23,8’inde (n=5) 4. derece TY olmakla beraber hastaların %4,8’inde (n=1) TY olmadığı görüldü.

Grup-2’de yer alan toplam 24 hasta için ortalama yaşın $52,21 \pm 10,13$, grubu oluşturan hastaların %54,2’sinin kadın, %45,8’i ise erkek olduğu görüldü. Grup-2’deki hastalara günde ortalama $7,5 \pm 1,53$ seans ve seans başına ortalama $4,06 \pm 1,23$ mikrogram inhale iloprost tedavisi verilirken, gün içinde alınan dozun da $29,37 \pm 10,81$ mikrogram olduğu görüldü. Hastalar Pulmoner Hipertansiyon Sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde %12,5’inin (n=3) Grup-1, %79,2’sinin (n=19) Grup-2 ve %8,3’ünün (n=2) ise Grup-4 içerisinde yer aldığı görülürken, Grup-3 içerisinde hiçbir hastanın bulunmadığı izlendi. Tedavi başlangıcında yapılan ilk ekokardiyografi tetkiki sonuçlarına göre ortalama EF değeri $49,54 \pm 16,78$, ortalama TAPSE değeri $16,84 \pm 3,93$ ve ortalama pulmoner arter basıncının ise $88,28 \pm 19,70$ mmHg olduğu görüldü. Tedavi başlangıcında yapılan ekokardiyografik değerlendirmeye göre Grup-2 içerisinde değerlendirilen 24 hastanın %12,5’inde (n=3) TY izlenmemiş, %17,7’sinde (n=4) 1. derece, %16,7’sinde (n=4) 2. derece, %20,8’inde (n=5) 3. derece ve %33,3’ünde ise 4. derece TY izlendi. Yaş (p=0,379) ve gün içerisinde alınan toplam doz (p=0,487) açısından Grup-1 ve Grup-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

4. BULGULAR

Hastalara toplam 12 ay sürece verilen inhale iloprost tedavisinin pulmoner arter basıncı üzerine etkisinin fonksiyonel gruplamaya bağlı olarak değerlendirildiği bu çalışmada yapılan 4. ay ölçümlerinde Grup-1 için ortalama EF değeri $55,67 \pm 13,39$, ortalama TAPSE değeri $14,86 \pm 3,87$ ve ortalama PAB değeri ise $81,46 \pm 23,56$ mmHg, Grup-2 için ortalama EF değeri $51,38 \pm 17,14$, ortalama TAPSE değeri $15,66 \pm 3,02$ ve ortalama PAB değeri ise $73,93 \pm 24,29$ mmHg olarak izlenmiş, yapılan istatistiksel değerlendirmede pulmoner arter basınçlarındaki değişim, hem Grup-1 için ($p=0,003$) hem de Grup-2 için ($p=0,004$) kendi içlerinde azalma lehine anlamlı sonuçlar vermiştir. Hastalara verilen 4 aylık inhale iloprost tedavisi sonrası ekokardiyografik olarak yapılan değerlendirmede, Grup-1'deki hastaların %14,3'ünde ($n=3$) 1. derece, %14,3'ünde ($n=3$) 2. derece, %52,4'ünde ($n=11$) 3. derece %19'unda ($n=4$) 4. derece TY görülmüş, hastaların TY derecelerinde başlangıç durumlarına nazaran görülen değişim istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilememiştir. ($p=0,329$). Aynı değerlendirme Grup-2'deki hastalar için yapıldığında ise hastaların %12,5'inde TY görülmemiş, %20,8'inde ($n=5$) 1. derece, %8,3'ünde ($n=2$) 2. derece, %20,8'inde ($n=5$) 3. derece ve %37,5'inde 4. derece TY görülmüş olup, TY derecelerinin başlangıç durumlarına göre değişimleri istatistiksel olarak anlamlı görülemediği ($p=0,885$).

Dört aylık tedavi sonrasında pulmoner arter basınçlarındaki ortalama düşme miktarı Grup-1 için $14 \pm 19,36$ mmHg, Grup-2 için $14 \pm 21,05$ mmHg olarak görülmüş olup, yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında pulmoner arter basıncı düşüşü açısından anlamlı bir farklılık görülemediği ($p=0,999$).

Hastaların ikinci dört aylık periyot sonrası yapılan ekokardiyografik değerlendirmeleri sonucunda Grup-1'de ortalama EF değeri $53,63 \pm 13,03$, ortalama TAPSE değeri $15,12 \pm 3,59$ ve pulmoner arter basıncı ortalama değerleri ise $71,63 \pm 27,85$ mmHg, Grup-2'de ise ortalama EF $52,04 \pm 17,69$, ortalama TAPSE $14,21 \pm 3,98$ ve pulmoner arter basıncı ortalama değerleri ise $67,86 \pm 23,87$ mmHg olarak görülmüş olup, yapılan istatistiki değerlendirmede, ilk 4 aylık tedavi sonucunda elde edilen PAB değerleri ile ikinci 4 ay sonucunda elde edilen PAB değerleri arasındaki farklılık, hem Grup-1 ($p=0,005$), hem de Grup-2 ($p=0,045$) açısından düşüş lehine anlamlı değerlendirilmiştir. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi sonucu Grup-1 içerisinde bulunan hastaların %9,5'inde ($n=2$) TY görülmemiş, %14,3'ünde ($n=3$) 1.

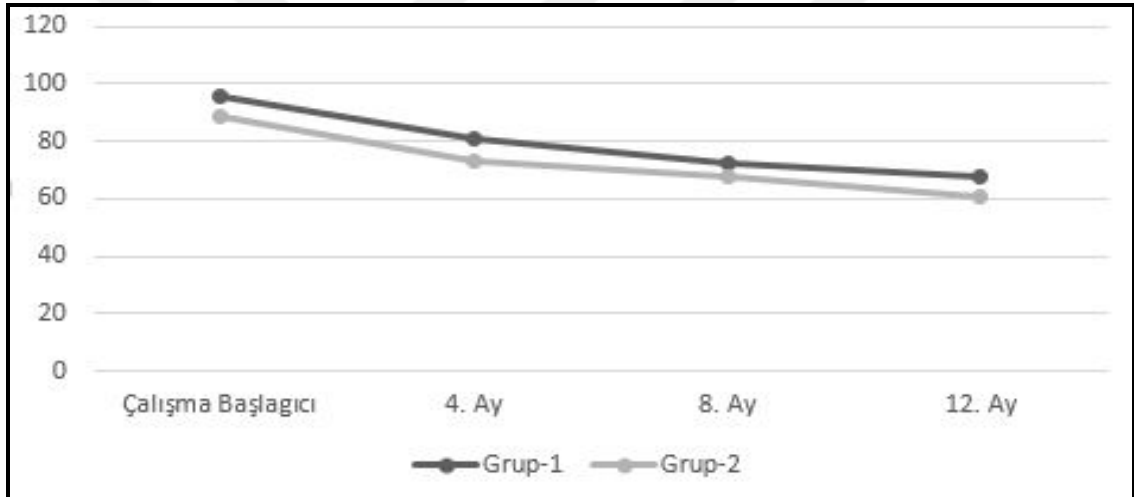
derece, %9,5'inde (n=2) 2. derece, %23,8'inde (n=5) 3. derece, %42,9'unda 4. derece TY görülmüştür. Grup-2 içerisinde yer alan hastalar için aynı değerlendirme yapıldığında ise hastaların %8,3'ünde (n=2) TY görülmemiş, %12,5'inde (n=3) 1. derece, %12,5'inde (n=3) 2. derece, %41,7'sinde (n=10) 3. derece ve %25'inde (n=6) 4. derece TY görülmüş olup, iki grup arasında TY değişimleri açısından anlamlı bir farklılık görülememiştir (p=1).

İkinci dört aylık tedavi periyodu sonucunda pulmoner arter basınçlarındaki değişimler incelendiğinde ilk 4 aylık periyod sonucunda elde edilen pulmoner arter basıncı değerlerine göre Grup-1 için ortalama $12,23 \pm 12,89$ mmHg, Grup-2 için ise $6,07 \pm 14,58$ mmHg düşme meydana geldiği gözlenmiş, iki grup arasında ortaya çıkan bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0,001). Değerlendirme çalışmanın başlangıcında yapılan ekokardiyografik değerlendirmede elde edilen pulmoner arter basıncı değerleri ile 8 aylık tedavi sonunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede elde edilen pulmoner arter basıncı değerleri arasındaki farka yönelik olarak yapıldığında Grup-1'de ortalama $23,84 \pm 23,93$ mmHg, Grup-2'de ise ortalama $20,79 \pm 26,89$ mmHg düşüş görülmüş olup, pulmoner arter basınçlarında Grup-1'de görülen bu düşme istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülürken (p=0,005), Grup-2'de gözlenen değişim istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir (p=0,054). İki grup arasında pulmoner arter basıncındaki düşüşün farkına yönelik olarak yapılan değerlendirmede ise 8 aylık inhale iloprost kullanımı sonucunda Grup-1'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla düşme gözlemlendiği görülmüştür (p=0,001).

Tedavinin üçüncü 4 aylık periyodunun sonunda yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucunda, Grup-1'de ortalama EF değeri $60,33 \pm 8,91$, ortalama TAPSE değeri $13,75 \pm 1,71$ ve ortalama PAB değeri $73,37 \pm 29,58$ mmHg, Grup-2 için ortalama EF değeri $55 \pm 17,46$, ortalama TAPSE değeri $14,08 \pm 3,17$ ve ortalama PAB değeri ise $60,34 \pm 22,9$ olarak görülmüştür. Tedavinin ilk 8 ayının sonunda yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucunda elde edilen PAB değerleri ile 12 aylık tedavinin sonucunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede elde edilen PAB değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, Grup-1 için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülememekle beraber (p=0,377), Grup-2 için pulmoner arter basınçları arasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (p=0,013). Ekokardiyografik olarak Grup-1'deki hastaların %19'unda (n=4) TY görülmemiş, %28,6'sında (n=6) 1. derece TY, %23,8'inde (n=5) 2. derece TY, %23,8'inde (n=6) 3. derece TY,

%28,6'sında (n=6) 4. derece TY izlenmiş, orta-yüksek risk grubundaki hastaların ise %12,5'inde (n=3) TY görülmemiş, %8,3'ünde (n=2) 1. derece, %20,8'inde (n=5) 2. derece, %29,2'sinde (n=7) 3. derece ve %29,7'sinde (n=7) de 4. derece TY izlenmiş olup, TY derecelerine yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede hem Grup- 1 (p=0,512) hem de Grup-2 (p=0,642) için iki ölçüm arasında TY dereceleri açısından anlamlı bir farklılık görülememiştir.

Tedavinin 12. ayının sonunda ekokardiyografik olarak elde edilen pulmoner arter basıncı değerleri ile 8. ayında elde edilen pulmoner arter basıncı değerleri arasındaki değişimler incelendiğinde, Grup-1'de $9,67 \pm 17,84$ mmHg, Grup-2'de $5,76 \pm 10,20$ mmHg'lık bir düşme meydana gelmiş ve iki grup arasında pulmoner arter basıncındaki düşmeler yönünden istatistiki olarak anlamlı farklılık görülememiştir (p=0,387).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının pulmoner arter basıncı değişimleri.

Hastalara verilen 12 aylık inhale iloprost tedavisinin sonunda ekokardiyografik olarak yapılan ölçümler neticesinde elde edilen PAB değerleri ile tedavi başlangıcında elde edilen PAB değeri gruplar gözetilmeden karşılaştırıldığında tedavi başlangıcındaki ortalama PAB değerinin $96,01 \pm 31,4$ mmHg, tedavi süresi sonundaki PAB değerinin ise $67,82 \pm 26,40$ mmHg olduğu görülmüş ve tüm popülasyonda inhale iloprost tedavisinin pulmoner arter basıncını düşürmede istatistiksel olarak anlamlı derece etkin olduğu izlenmiştir (p=0,001). Hastalara verilen 12 aylık tedavi sonucunda gruplamadan bağımsız olarak pulmoner arter basınçlarında $21,61 \pm 24,73$ mmHg'lık düşme izlenmiş olup, bu inceleme gruplara bağımlı şekilde yapıldığında Grup-1'de $23,84 \pm 23,93$ mmHg,

Grup-2’de ise $19,66 \pm 25,75$ mmHg düşme meydana geldiği görülmüş olup, tüm inhale iloprost tedavi süresi sonunda Grup-1 ve Grup-2 içerisindeki hastalar arasında pulmoner arter basıncındaki düşmeler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülememiştir ($p=0,776$).

Değerlendirme hastaların fonksiyonel sınıflarının çalışma başlangıcında değerlendirilen durumlarına göre değişimleri baz alınarak yapıldığında tedavinin ilk 4 aylık periyodu sonunda Grup-1 için en kötü sonucun fonksiyonel sınıfta iki derece kötüleşme, en iyi sonucun ise bir derece iyileşme, Grup-2 için bu değerlerin en kötü sonuç için fonksiyonel sınıfta bir derece kötüleşme, en iyi sonucun ise iki derece iyileşme olduğu görülmüş ve inhale iloprost tedavisinin ilk dört aylık sürecinde Grup-2 içerisinde yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde tedaviden daha yüksek verim aldıkları izlenmiştir ($p=0,001$).

Tedavinin ikinci dört aylık periyodu ile çalışma başlangıcındaki kaydedilen fonksiyonel sınıflar değerlendirildiğinde, Grup-1 için en kötü sonucun fonksiyonel sınıfta iki derece kötüleşme, en iyi sonucun ise iki derece iyileşme, Grup-2 için en kötü sonucun fonksiyonel sınıfta 1 derece kötüleşme, en iyi sonucun da 2 derece iyileşme olduğu görülmüş ve tedavinin ilk dört aylık periyoduna göre Grup-2 içerisinde yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde tedaviden daha yüksek verim aldıkları izlenmiştir ($p=0,002$).

Tedavinin son dört aylık periyodu ile çalışma başlangıcındaki kaydedilen fonksiyonel sınıflar değerlendirildiğinde, Grup-1 için en kötü sonucun fonksiyonel sınıfta üç derece kötüleşme, en iyi sonucun ise iki derece iyileşme, Grup-2 için en kötü sonucun fonksiyonel sınıfta 1 derece kötüleşme, en iyi sonucun da 2 derece iyileşme olduğu görülmüş ve tedavinin ilk dört aylık periyoduna göre Grup-2 içerisinde yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde tedaviden daha yüksek verim aldıkları izlenmiştir ($p=0,001$).

5. TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, hemodinamik olarak pulmoner vasküler rezistansın progresif olarak artması, pulmoner arteriyel kompliyansın azalması ve pulmoner arter basıncının kronik olarak artması ile karakterize bir tablodur [141]. Pulmoner hipertansiyon tablosu, idiyopatik, hereditör, bağ doku hastalığı ilişkili, konjenital kalp hastalıklarına, HIV enfeksiyonlarına ya da portal hipertansiyona bağlı olabileceği gibi, ilaç yada toksin maruziyeti ile de ortaya çıkabilmektedir [142]. Pulmoner hipertansiyon tablosunun patofizyolojisinde halen net olarak aydınlatılamamış noktalar var olmakla beraber hastalık prosesinde vasküler duvarın intima, media ve adventisya tabakalarında patolojik değişiklikler olduğu açık bir şekilde ortaya konulan bilgilerdendir. Hastalıkta ortaya çıkan bir diğer patolojik süreç ise pulmoner arter endotel ve düz kas hücrelerinde görülen anormal büyüme, proliferasyon ve apoptoza dirençtir [143]. Bahsedilen bu süreç içerisinde ortaya çıkan anomaliteler inflamasyon tablosu ile de birleşince in-situ tromboz ile birlikte nitrik oksit, prostasiklin ve endotelin (ET-1) salınımındaki azalmaya bağlı distal pulmoner arterlerde progresif daralmaya öncülük etmektedir [144].

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde ana amaç hali hazırda bozulmuş ET-1, nitrik oksit ve prostasiklinler gibi vazokonstriksiyon/vazodilatasyon dengesini sağlayan vazoaaktif mediyatörler arasındaki balansın yeniden kurulmasıdır. Buna istinaden PH tedavisinde geliştirilen yeni yöntemler sayesinde özellikle idiyopatik pulmoner hipertansiyon hastalarının bir üç yıllık sağkalımlarında oldukça anlamlı gelişmeler sağlamıştır [81, 145, 146].

Tedavide kullanılan ajanlardan bir tanesi olan iloprost, parenteral olarak verilmesinde olan zorluklardan dolayı, sıklıkla intravenöz ya da aerosolize olarak inhale yoldan kullanılmaktadır. İloprost oda ısısında normal pH değerlerinde ve stabil bir moleküldür. Yarı ömrü 20-25 dakika olan iloprost sisteme verildiğinde 1-2 saat civarında süren vazodilatasyon meydana getirir [117]. Uzun dönem tedavide günde her birisi 10-15 dakika süren 6-9 seans iloprost verilir ve tedavi seanslarının 2 saatten daha kısa aralıklarla tekrar edilmesi önerilmez. Tedaviye günlük 2,5 mikrogram dozundan başlanarak, hasta tolere edebildiği sürece 5 mikrograma kadar çıkılabilir. Hastalara günlük olarak verilebilecek en yüksek doz 45 mikrogram olarak önerilmektedir. İn hale edilen iloprost, beta oksidasyon ile majör bir metabolitine dönüştürülür ve idrar ile atılır

[147]. İlacın yan etki profili diğer prostaglandin analogları ile benzer şekilde vazodilatasyona bağlı semptomlar şeklinde kendisini gösterir.

Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iloprost inhalasyonunun etkinliğine yönelik olarak yapılan bir çalışmada, pulmoner arter basıncı ve rezistansında düşme ve eş zamanlı olarak sistemik arter basıncında düşme olmaksızın kardiyak output artışı olduğu gösterilmiştir [148]. Pulmoner şant akımını arttırıcı etkisinden dolayı Epoprostenolün kullanımının sınırlandığı ciddi pulmoner fibrozis durumunda da iloprostun güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [148]. Bununla beraber özellikle sistemik kan basıncı düşürülmesi istenmeyen hastalarda, hepatopulmoner sendrom veya pulmoner fibrozis gibi intrapulmoner sağ-sol şantı olan hastalarda selektif pulmoner ajan olan iloprostun, poprostenol gibi diğer prostanoidlere göre avantajlı olduğu bilinmektedir. FC-3 ve FC-4 hastaların dahil edildiği, randomize çift körlü plasebo kontrollü AIR çalışmasında, birincil sonlanım noktaları olan FC’da iyileşme, 6 dakika yürüme testinde en az %10 iyileşme ile beraber ölüm veya klinik durumda kötüleşme olmamasına iloprost grubunda plasebo grubuna göre 3-4 kat daha fazla hastada ulaşıldığı bildirilmiştir [135]. Hastalara tedavi verilen süre içerisinde taşiflaksi tablosu görülmemiş olup, öksürük, baş ağrısı ve yüzde kızarma iloprost grubunda sık olarak ortaya çıkmıştır. Senkop, iloprost verilen grupta daha ciddi olarak rapor edilmiş ancak klinik kötüleşme ile ilgili bulunamamıştır.

Tarafımızca yapılan çalışmada, tedavi başlangıcına göre ilk dört aylık periyodun sonundaki pulmoner arter basıncı farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülememesine rağmen hastaların fonksiyonel kapasite değişimi açısından Grup-2 içerisinde yer alan hastaların tedaviden daha yüksek fayda gördükleri izlenmiştir. Tedavinin ikinci dört aylık periyodu incelendiğinde pulmoner arter basınçlarındaki düşme miktarı Grup-1 lehine iken, semptomatik düzelmede Grup-2’nin daha yüksek fayda gördüğü izlenmiştir. Hastalara verilen 12 aylık inhale iloprost tedavisinin sonunda Grup-1 ve Grup-2 arasında pulmoner arter basıncı düşüşleri açısından anlamlı bir farklılık yokken, semptomatik düzelme açısından Grup-2’nin istatistiksel olarak daha başarılı bir düzelme olduğu izlenmiştir.

40 tanesi IPAHA etyolojisinde olan 63 hastanın dahil edildiği ve 2 yıl sürece tedavi aldığı yapılmış olan bir diğer çalışmada ise hastalara seans başına ortalama 4 mikrogram olmak üzere günlük 6-9 seans inhale iloprost tedavisi verilmiş, 2 yıllık tedavi sürecini 25 tanesi IPAHA olmak üzere toplamda 36 hasta tamamlayabilmiştir. Tedavi sürecinde

en sık gözlenen yan etkiler öksürük ve yüzde kızarma olarak belirtilmiş bununla beraber çalışmaya dahil edilen hastalarda vazodilatasyon, periferik ödem, göğüs ağrısı, baş ağrısı ve sağ kalp yetmezliği gibi başka semptomlar da ortaya çıkmıştır [149]. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada bir tanesinde ciddi bulantı-kusma ve bir hastada da vazodilatasyona bağlı baş ağrısı semptomları ortaya çıkmış ve bu hastalar tedavi sürecini tamamlayamadıkları için çalışma dışı bırakılmışlardır. Olschewski ve arkadaşları [149] 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada 2 yıllık inhale iloprost kullanımı sonucunda pulmoner arter basınçlarında plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşme sağlandığını rapor etmiş olup, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de bu tablo ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda fonksiyonel sınıflardaki değişimler üzerine elde ettiğimiz Grup-2 içerisindeki hastaların semptomatik olarak tedaviden daha yüksek faydayı sağlamaları literatürde inhale yoldan verilen iloprost tedavisinin, hastaların egzersiz kapasitelerini, kardiyak debilerini ve fonksiyonel sınıflarını pozitif yönde etkilediği yönünde yayınlanan raporlar ile paralellik göstermektedir [81, 128, 129, 142, 144, 147-149].

Yayınlanan güncel pulmoner hipertansiyon kılavuzunun tedavi bölümünde inhale iloprost tedavisinin FC-3 hastalar için Class-1, FC-4 hastalar için ise Class-2b olduğu görülmektedir [139]. FC-1 ve FC-2 hastalar için ise inhale iloprost kullanımına dair bir öneri bulunmamakla beraber, hem bosentan hem de sildenafilin Class-1 olarak önerildiği görülmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara yayınlanan güncel kılavuzlara istinaden FC-3 ve FC-4 olan hastalarda pulmoner hipertansiyon tedavisinde monoterapi seçeneği olarak inhale iloprost kullanımı hem hemodinamik hem de semptomatik açıdan anlamlı derecede düzelme sağlayabilirken, FC-1 ve FC-2 hastalarda sildenafil veya bosentan gibi farklı etki mekanizmaları ile çalışan ajanların kullanımının daha uygun olabileceği öngörülmüştür.

6. ÖZET

İnhale İloprost'un Pulmoner Hipertansiyon Üzerine Etkisi

Pulmoner hipertansiyon pek çok kardiyopulmoner patolojiye sekonder olarak ortaya çıkan ve karakteristik olarak pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerine çıktığı progresif bir tablodur. Tedavide seçeneklerinden bir tanesi olan iloprost etkinliği son iki dekattır bilinen bir ajandır. Yapmış olduğumuz çalışmada inhale iloprost tedavisinin etkinliğini hastaların fonksiyonel sınıflarına göre değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 1 Aralık 2012 ile 12 Mayıs 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde pulmoner hipertansiyon tanısı ile değerlendirilen ve iloprost tedavisi alan 45 erişkin hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar Fonksiyonel Sınıf (FC) ≤ 2 (Grup-1) ve Fonksiyonel Sınıf >2 (Grup-2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar 12 aylık takipleri boyunca her 4 ayda bir kez ekokardiyografik olarak kontrol edildi ve fonksiyonel sınıfları yeniden değerlendirildi.

Dört aylık tedavi sonrasında Grup-1 ve Grup-2 arasında pulmoner arter basıncındaki azalmaya yönelik anlamlı bir farklılık görülemezken, FC düşmesi açısından Grup-2'nin tedaviden daha yüksek verim aldığı görüldü. Tedavinin sekizinci ayında yapılan değerlendirmede pulmoner arter basıncındaki azalma açısından Grup-1'in daha etkin bir düşüş sağladığı gözlenirken, FC düzelmesi açısından Grup-2'de tedavinin daha etkin olduğu görüldü. 12 aylık tedavi sonunda pulmoner arter basıncındaki düşme açısından Grup-1 ve Grup-2 arasında farklılık görülemezken, FC düzelmesi açısından inhale iloprost tedavisinin Grup-2'de daha etkin olduğu görülmüştür.

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara ve yayınlanan güncel kılavuzlara göre FC-3 ve FC-4 olan hastalarda tek ilaç ile verilecek tedavide inhale iloprost seçilmesi, tedavinin verimliliğini arttırmakla beraber FC-1 ve FC-2 hastalarda tek ilaç ile tedavide ilk seçenek olarak bosentan veya sildenafil gibi farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların seçilmesi daha uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, İloprost, Prostatiklin, Fonksiyonel kapasite.

7. ABSTRACT

Inhaled Iloprost Effect on Pulmonary Hypertension

Pulmonary hypertension is a progressively pathological process can occur secondarily a lot of cardiopulmonary disease and characterized by higher than 25 mmHg resting pulmonary artery pressure. The iloprost which known then last two decades is one of the therapeutic agents. The aim of this study is observing the efficiency the inhaled iloprost according to the functional classes of the patients.

45 adult patient was enrolled the study group who were treated with inhaled iloprost for pulmonary hypertension belongs to various etiologies in Hospital of Akdeniz University School of Medicine between 2012, December 01 and 2014, May 12. All patients who enrolled the study was separated as two groups according to the functional capacities (FC) and $FC \leq 2$ named as Group-1, $FC > 2$ named as Group-2. All patients was followed via echocardiography on every 4 months and reobserved their FC's.

There were no differences observed on pulmonary artery pressure between Group-1 and Group-2 in the end 4th month follow up echocardiography but Group-2 showed significantly upper decrease in FC. The end 8th month follow up echocardiograph showed that Group-1 is superior than Group-2 for decreasing pulmonary artery pressure but in FC decreasing, Group-2 showed significantly higher improvement. The end of the 12nd month follow up echocardiography showed that there are no differences between Group-1 and Group-2 for pulmonary artery pressure decreasing but improvement of the FC showed that inhaled iloprost therapy is more efficient in Group-2.

According to the result of this study and recent guidelines, the chosen of inhaled iloprost as monotherapy agent in patients who has FC-3 and FC-4 is more efficient but in patients who has FC-1 and FC-2 should be chosen bosentan or sildenafil as monotherapy, can be more appropriate treatment option.

Key words: Pulmonary hypertension, Iloprost, Prostacyclines, Functional capacity.

8. KAYNAKLAR

1. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75(3): 51A-54A.
2. Christman BW. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 70-5.
3. Nagaya N. Gene transfer of human prostacyclin synthase ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2000; 102(16): 2005-10.
4. Geraci MW. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103(11): 1509-15.
5. Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest* 2002; 121(5): 1566-71.
6. Cheng Y. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002; 296(5567): 539-41.
7. Olschewski H. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124(9): 820-4.
8. Frazier AA. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics* 2000; 20(2): 491-524; quiz 530-1, 532.
9. Dueck R. Altered distribution of pulmonary ventilation and blood flow following induction of inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1980; 52(2): 113-25.
10. NY. Solunum Fizyolojisi. Akciğer Hastalıklarıyla İlgili Temel Bilgiler., ed. Ozlu MM Ardiç S. Ankara, Toraks Derneği Yayınları 2008; 1: 23-36.
11. LO. Solunum Fizyolojisi. Solunum Sistemi ve Hastalıkları, ed. Ozlu T, Karadağ M, Kaya A. 2010; 1: 57-68.
12. Fishman AP. Vasomotor regulation of the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 211-20.
13. Wagner PD. Ventilation, Pulmonary Blood Flow and Ventilation-Perfusion Relationships, E.J. Fishman AP, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, Editor. 2008; 173-85.
14. Fishman AP, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. The Pulmonary Circulation, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, Fishman AP, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, Eds. 2008; 1333-48.

15. LM. All you really need to know to interpret arterial blood gases. Lea&Febiger London 1992; 45-57.
16. McLaughlin VV. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119(16): 2250-94.
17. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352(9129): 719-25.
18. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336(2): 111-7.
19. Simonneau G. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 5-12.
20. SH. Primary Pulmonary Hypertension. Report on WHO meeting, in WHO. 1975: Geneva.
21. Simonneau G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 43-54.
22. Olschewski H. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2006; 60(12): 749-71.
23. Galie N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493-537.
24. Savale L. HIV-related pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir* 2012; 29(4): 491-500.
25. Morrell NW. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 20-31.
26. Kayikcioglu M. The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10 Suppl 1: 5-8.
27. Humbert M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13-24.
28. Stenmark KR. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297(6): 1013-32.
29. Kayikcioglu M, Kultursay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8(4): 279-85.

30. Gerber JG. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 49(1): 107-12.
31. Hara S. Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216(3): 862-7.
32. Tudor RM. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1925-32.
33. Hassoun PM. Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 199(2): 165-70.
34. Stelzner TJ. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992; 262(5 Pt 1): 614-20.
35. Allen SW. Circulating immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2): 519-22.
36. Giaid A. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328(24): 1732-9.
37. Vincent JA. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993; 71(13): 1204-7.
38. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333(4): 214-21.
39. McQuillan LP. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 1994; 267(5 Pt 2): H1921-7.
40. Mason NA. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998; 185(3): 313-8.
41. Lee SL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266(1 Pt 1): 46-52.
42. Herve P. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99(3): 249-54.
43. Herve P. Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: role of serotonin. *Am J Med* 1990; 89(1): 117-20.
44. Abenhaim L. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(9): 609-16.

45. Eddahibi S. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1141-50.
46. Marcos E. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4): 487-93.
47. Nicholls MG. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides* 2001; 22(11): 1745-52.
48. Shimokubo T. Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension. *Life Sci* 1995; 57(19): 1771-9.
49. Kakishita M. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96(1): 33-9.
50. Nishikimi T. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart* 1997; 78(4): 390-5.
51. Soderman C. Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on pulmonary ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in healthy subjects. *Clin Physiol* 1993; 13(6): 677-85.
52. Gunaydin S. The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg* 2002; 10(2): 138-45.
53. Maruno K, Absood A, Said SI. VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 268(6 Pt 1): 1047-51.
54. Cox CP, Linden J, Said SI. VIP elevates platelet cyclic AMP (cAMP) levels and inhibits in vitro platelet activation induced by platelet-activating factor (PAF). *Peptides* 1984; 5(2): 325-8.
55. Petkov V. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1339-46.
56. Tudor RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 95(4): 1798-807.
57. Le Cras TD. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283(3): 555-62.
58. Tudor RM. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195(3): 367-74.

59. Barst RJ. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 78-84.
60. Badesch DB. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 55-66.
61. Fuster V. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70(4): 580-7.
62. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 76-81.
63. Kawut SM. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95(2): 199-203.
64. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28(5): 999-1004.
65. Mathur PN. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1981; 95(3): 283-8.
66. Mereles D. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114(14): 1482-9.
67. JA, P. Pulmonary heart disease including pulmonary embolism, in *Cardiology*, Parmley WW, Editor. Lippincott, Philadelphia 1987.
68. de Man FS. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 669-75.
69. Yanagisawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332(6163): 411-5.
70. Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther* 2006; 110(3): 386-414.
71. Montani D. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131(1): 101-8.
72. Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodelling in hypoxic rats: effects of amlodipine, alone and with perindopril. *Eur J Pharmacol* 2001; 416(1-2): 123-31.
73. D'Orleans-Juste P. Function of the endothelin (β) receptor in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Pharmacol Ther* 2002; 95(3): 221-38.
74. Le Pavec J. Idiopathic, familial and anorexiogen- associated pulmonary arterial hypertension, in *Pulmonary Hypertension*, Humbert M, Editor. Informa Healthcare: New York-USA 2009; 150-60.

75. Galie N. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9630): 2093-100.
76. Humbert M. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 353-9.
77. Galie N. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114(1): 48-54.
78. Channick RN. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358(9288): 1119-23.
79. McLaughlin VV. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(2): 244-9.
80. Sitbon O. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60(12): 1025-30.
81. Galie N. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 394-403.
82. Barst RJ. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10): 2049-56.
83. Barst RJ. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 441-7.
84. Barst RJ. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121(6): 1860-8.
85. Benza RL. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134(4): 775-82.
86. Hoeper MM. Severe hepatitis associated with sitaxentan and response to glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1518-9.
87. Hoeper MM. Liver toxicity: the Achilles' heel of endothelin receptor antagonist therapy? *Eur Respir J* 2009; 34(3): 529-30.
88. Lavelle A. Sitaxentan-induced hepatic failure in two patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 770-1.

89. Corris PA, Langleben D. The Achilles heel of endothelin receptor therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35(2): 460-1; author reply 461.
90. Lee WT. Sitaxentan-related acute liver failure in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 472-4.
91. Galie N. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2011; 32(4): 386-7.
92. Galie N. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 529-35.
93. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 2002-12.
94. Wharton J. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1): 105-13.
95. Schermuly RT. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(1): 39-45.
96. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006; 60(8): 967-75.
97. Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009; 32(1): 1-18.
98. Galie N. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-57.
99. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010; 18(3): 148-62.
100. Lai YJ. Role of the prostanoid EP4 receptor in iloprost-mediated vasodilatation in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(2): 188-96.
101. Whittle BJ. Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist. *Biochem Pharmacol* 2012; 84(1): 68-75.
102. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1655-65.
103. Badesch DB. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425-34.
104. Barst RJ. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-301.

105. Oudiz RJ. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126(2): 420-7.
106. Galie N. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1496-502.
107. Schror K. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374)--equipotent to PGI₂ in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 316(3): 252-5.
108. Saniabadi AR. Comparison of inhibitory actions of prostacyclin and a new prostacyclin analogue on the aggregation of human platelet in whole blood. *Haemostasis* 1987; 17(3): 147-53.
109. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI₂ and PGE₁ with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 10(2): 197-212.
110. Bugiardini R. Myocardial ischemia induced by prostacyclin and iloprost. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38(1): 101-8.
111. Belch JJ. The effects of intravenous ZK36-374, a stable prostacyclin analogue, on normal volunteers. *Prostaglandins* 1984; 28(1): 67-77.
112. Hildebrand M. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. *Eicosanoids* 1990; 3(3): 145-8.
113. Hildebrand M. Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10(5): 285-92.
114. Hildebrand M. Pharmacokinetics of iloprost in patients with hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28(10): 430-4.
115. Hildebrand M, Staks T, Nieuweboer B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cicaprost in healthy volunteers after oral administration of 5 to 20 micrograms. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39(2): 149-53.
116. Hildebrand M. Oral iloprost in healthy volunteers. *Eicosanoids* 1991; 4(3): 149-54.
117. Krause W, Krais T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(1): 61-8.
118. Krause W, Krais T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of radio-labeled iloprost in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(6): 597-605.
119. Krause W, Schubert M, Totzek M. Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36 374, in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 11(3): 325-38.
120. Hildebrand M. Pharmacokinetics of iloprost and cicaprost in mice. *Prostaglandins* 1992; 44(5): 431-42.

121. Hildebrand H, McDonald FM, Windt-Hanke F. Characterization of oral sustained release preparations of iloprost in a pig model by plasma level monitoring. *Prostaglandins* 1991; 41(5): 473-86.
122. Krause W, Humpel M, Hoyer GA. Biotransformation of the stable prostacyclin analogue, iloprost, in the rat. *Drug Metab Dispos* 1984; 12(5): 645-51.
123. Hildebrand M. Inter-species extrapolation of pharmacokinetic data of three prostacyclin-mimetics. *Prostaglandins* 1994; 48(5): 297-312.
124. Krause W. Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36 374, in the beagle dog. *Prostaglandins Leukot Med* 1984; 13(2): 143-51.
125. Krause W, Beckmann R, Schubert M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stable prostacyclin analogue, ZK 36 374, in the cat. *Prostaglandins Leukot Med* 1984; 15(2): 187-97.
126. Fisher CA. Comparison of equimolar concentrations of iloprost, prostacyclin, and prostaglandin E1 on human platelet function. *J Lab Clin Med* 1987; 109(2): 184-90.
127. Stürzebecher CS, LW. Effects of iloprost in platelet activation in vitro, in Prostacyclin and its stable analogue iloprost, Gryglewski RJ, Editor. Springer-Verlag: Berlin 1987; 39.
128. Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract* 1990; 44(6): 231-4.
129. Kaukinen S. Hemodynamic effects of iloprost, a prostacyclin analog. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(4): 464-9.
130. Wharton J, Davie N, Polak JM, Yacoub MN, Morrell NW. Cicaprost and Iloprost Selectively Inhibit Human Peripheral Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 631(3): 161.
131. John J, Palevsky H. Clinical pharmacology and efficacy of inhaled iloprost for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(2): 197-205.
132. Clapp LH. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(2): 194-201.
133. Sun YJ. Inhaled low-dose iloprost for pulmonary hypertension: a prospective, multicenter, open-label study. *Clin Cardiol* 2012; 35(6): 365-70.
134. Olschewski H. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322-9.
135. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 18(111): 29-34.

136. Opitz CF. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26(18): 1895-902.
137. McLaughlin VV. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(11): 1257-63.
138. Wilkens H. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(11): 1218-22.
139. Nazzareno G, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015.
140. Barst RJ. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 40-47.
141. D'Alonzo GE. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.
142. Simonneau G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): 34-41.
143. Tuder RM. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): 4-12.
144. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-36.
145. Benza RL. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142(2): 448-56.
146. Humbert M. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122(2): 156-63.
147. Safdar Z. Treatment of pulmonary arterial hypertension: the role of prostacyclin and prostaglandin analogs. *Respir Med* 2011; 105(6): 818-27.
148. Badesch DB. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 56-61.
149. Olschewski H. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104(5): 731-40.