

Akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve tedavisi

Pulmonary hypertension related to pulmonary diseases or hypoxia and its treatment

Sevda Şener Cömert, Benan Çağlayan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon, akciğer hastalıklarının ileri evrelerinde sıklıkla ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. Daha önce sekonder pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılan, akciğer hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon, son dönemde yapılan pulmoner hipertansiyon sınıflamasında ayrı bir kategori olarak ele alınmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı seyri sırasında saptanan pulmoner hipertansiyon, diğer akciğer hastalıkları seyri sırasında saptanan pulmoner hipertansiyona kıyasla insidansı ve klinik seyri en iyi bilinen gruptur. Akciğer hastalıklarının ileri dönemlerinde ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi ve tedavisi pulmoner arteriyel hipertansiyondan daha farklıdır. Bu grup pulmoner hipertansiyona yol açan majör mekanizmanın kronik hipoksemi olduğu bilinmektedir. Bu makalede akciğer hastalıkları veya hipoksemi nedeniyle ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon ile ilgili yeni bilgiler ele alınmıştır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 47-55*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, akciğer hastalıkları, hipoksi

ABSTRACT

Pulmonary hypertension often complicates the course of patients with advanced lung disease, and it is associated with a worse prognosis. In the recent classification of pulmonary hypertensive disorders, pulmonary hypertension due to lung disease is considered as a separate category within a group of disorders that were previously referred to as "secondary". The incidence and clinical course of pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease is best known among the pulmonary hypertension associated with lung diseases. The pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension seen in the course of advanced lung diseases are generally distinct from those of pulmonary arterial hypertension. Chronic hypoxia is the major mechanism implicated for the development of pulmonary hypertension in patients with lung diseases. This article focuses on the recent advances in our knowledge about the pulmonary hypertension due to lung diseases or hypoxia. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 47-55*)

Key words: Pulmonary hypertension, pulmonary diseases, hypoxia

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mmHg olması ile karakterize hemodinamik ve patofizyolojik bir bulgudur. Pek çok klinik durumda görülebilir (1). Pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler direncin progresif artışına ve sağ ventrikül yetersizliğine yol açarak erken ölüme sonuçlanır.

2008 yılında yapılan pulmoner hipertansiyon sınıflamasında yer alan 3. Grup "akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon" başlığını içermektedir (Tablo 1) (1). Bu grupta esas sebep akciğerin primer hastalıkları, solunumun kötü kontrolü veya yüksek rakımda yaşama nedeniyle arteriyel kanın

yetersiz oksijenlenmesidir. Bu grupta, pulmoner arter basıncındaki yükselme sıklıkla hafif-orta derecededir.

Pulmoner hipertansiyon, akciğer hastalıklarının seyri sırasında, ileri evrelerde sıklıkla bir komplikasyon olarak ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. PH'ya sebep olan akciğer hastalıkları içerisinde klinik seyri ve özellikleri en iyi bilineni kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dir. Bu grup hastalıkların patofizyolojisi ve tedavisi pulmoner arteriyel hipertansiyondan (PAH) farklıdır. Pulmoner vasküler direncin artmasına yol açan yapısal değişiklikler "pulmoner vasküler remodeling" olarak adlandırılır. Kronik hipoksi, pulmoner vasküler remodeling ve PH'ya yol açtığı en iyi bilinen ve akciğer hastalarında PH gelişiminden sorumlu tutulan ana mekanizmadır (2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevda Şener Cömert, E-5 Yanyol Denizer Caddesi, Cevizli, Kartal, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 216 341 39 00/1511 Faks: +90 216 442 18 84 E-posta: sevdasener2@yahoo.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.131

Tablo 1. Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon (PAH) sınıflandırması (Dana Point, 2008)

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

Akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı PH, PAH kadar ciddi ve ağır seyretmediği ve tedavisi farklı olduğu için ayrı olarak ele alınmıştır. Skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları nedeni ile ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun ise pulmoner fibrozun ağırlığından bağımsız olarak ciddi seyrettiğine ve sınıflamada PAH grubunda ele alındığına dikkat etmek gereklidir. Akciğer hastalığı olan olgularda PH saptanması durumunda sol ventrikül disfonksiyonu (pulmoner venöz hipertansiyon) veya pulmoner tromboembolik hastalık gibi sık karşılaşılan PH nedenlerinin ekarte edilmesi

gereklidir. Akciğer hastalıklarına sekonder ortaya çıkan PH'nın tedavisi oksijen ve akciğer hastalığının tedavisi ile sınırlıdır (1).

Akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun özellikleri

Akciğer hastalıklarına bağlı PH genellikle hafif-orta derecededir. Ancak semptomlar ve morbidite, kor pulmonale olması durumunda şiddetlenebilir (1, 3). Akciğer hastalıklarında PH, akciğer hastalığının ve özellikle hipokseminin ağırlığına para-

lellik gösterir (1, 4, 5). Bu nedenle bir çok akciğer hastalığının klinik seyrine benzer şekilde PH da PAH ile kıyaslandığında, yıllar boyunca stabil kalabilir. Ancak bazı nadir olgularda akciğer hastalığına bağlı ciddi PH ortaya çıkabilir (6). Bu olgularda, ciddi PH nedeni olabilecek başka bir genetik veya patofizyolojik faktörün varlığı araştırılmalıdır. Büyük olasılıkla bu olgularda, akciğer hastalığına bağlı PH ve PAH sebebi olan bir genetik yatkınlık rastlantısal olarak bir aradadır.

Patoloji: Bu gruptaki patolojik değişiklikler arasında distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon yer alır. Amfizemli ya da fibrotik alanlarda damar yatağında farklı ölçülerde bir tahribat da gözlemlenebilir (1).

Biyopatoloji: Bu grupta çok sayıda biyopatolojik ve fizyopatolojik mekanizma rol oynamaktadır; bunlar arasında hipoksik vazokonstriksiyon, akciğerlerdeki aşırı havalanmanın yarattığı mekanik stres, kapiller kaybı, enflamasyon ve sigaranın toksik etkileri sayılabilir. Ayrıca, endotel kökenli vazokonstriktör-vazodilatatör dengesizliğini destekleyen veriler de bulunmaktadır (1).

Alveolar hipoksi olasılıkla pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artışa yol açan en önemli faktördür. Akut hipoksi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona (HPV), PVR ve pulmoner arteriyel basınç (PAB) artışına neden olmaktadır. Bu vazokonstriksiyon, rezistans pulmoner arterlerde lokalizedir (8). Kronik hipoksinin pulmoner vasküler remodeling ve pulmoner hipertansiyona sebep olduğu iyi bilinir ve kronik hipoksinin akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişimi için ana mekanizma olduğu belirtilir. Kronik solunumsal hastalıklarda PVR artışına yol açan diğer faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder olarak gelişen pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, KOAH'ta sık görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen ciddi bir komplikasyondur. Artmış alevlenme riski ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. PH tipik olarak hava akımı kısıtlılığı şiddetli olduğu zaman ortaya çıkmaktadır ve temel patofizyolojik nedeni kronik alveolar hipoksemi olan kronik hipoksi ile ilişkilidir. Birçok olguda PH hafif-orta derecededir ve yavaş progresyon gösterir; egzersiz, uyku ve alevlenmeler sırasında kötüleşir (7). Ancak %5-10 KOAH olgusunda PH şiddetli olabilir ve şiddetli hava akımı kısıtlılığı olmadan da görülebilir. Bu durum "orantısız PH" olarak isimlendirilir. KOAH'ta orantısız PH prevalansının idiyopatik PAH prevalansına çok yakın olduğu tahmin edilmektedir (8). Kor pulmonale ise solunum bozukluklarının neden olduğu PH'ya sekonder sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu veya her ikisinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır (8, 9).

KOAH'ta PH prevalansının belirlenmesi için veri elde etmede bazı zorluklar vardır. Etik nedenlerden dolayı KOAH'lı olgulara sağ kalp kateterizasyonu sıklıkla uygulanamamakta ve PH tanısı yalnız ekokardiyografik verilere dayanmaktadır. Tanıda sadece ekokardiyografi kullanımının bazı hatalara neden olduğu bilinmektedir (8, 10). Thabut ve ark. (11) çalışmalarında 215 KOAH'lı olgunun %36.7, %9.8 ve %3.7'sinde sırasıyla hafif (ort PAB 26-35 mmHg), orta (36-45 mmHg) ve şiddetli (>45 mmHg) PH saptamışlardır.

KOAH olgularında, hava akımı kısıtlılığının derecesi, hiperkapni ve PH kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir. Benzer hava akımı kısıtlılığına sahip hastalarda ortPAB normalin üstünde ise yaşam beklentisi daha düşüktür. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanan olgularda da ortPAB çok iyi bir prognostik

Tablo 2. Kronik respiratuvar hastalıklarda PVR artışına neden olan faktörler

Anatomik faktörler: pulmoner vasküler yatağın destrüksiyonu ya da obstrüksiyonu
<ul style="list-style-type: none">• Tromboembolik lezyonlar• Fibrozis• Amfizem
Fonksiyonel faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Alveolar hipoksi*
Akut (pulmoner vazokonstriksiyon)
Kronik (pulmoner vasküler yatağın yeniden biçimlenmesi "remodeling")
<ul style="list-style-type: none">• Asidoz, hiperkapni; hipoksik vazokonstriksiyon yanıtını güçlendirir• Hiperviskozite (polisitemi)• Hipervolemi (polisitemi)• Mekanik faktörler (alveolar duvarların kompresyonu)
*En önemli faktördür
PVR - pulmoner vasküler direnç

faktördür (12). Orta veya şiddetli derecede hava akımı kısıtlılığı olan KOAH olgularında ortPAB >18 mmHg olması ile bu olgularda şiddetli alevlenme riskinde artış arasında ilişki bulunmuştur (13). KOAH'ta PH'nın önce egzersiz ve uyku sırasında ortaya çıktığı ve bunun PH gelişimi ile ilgili bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır. Bu bulgular pulmoner dolaşımdaki değişikliklerin istirahtta PH ortaya çıkmadan birkaç yıl önce başladığını göstermektedir (7). PH'daki ilerleme, başlangıçta yalnız egzersiz sırasında PH saptanan olgularda istirahat sırasında PH saptanan olgulara göre daha hızlı bulunmuştur.

Gün içerisinde normoksemik veya hafif hipoksemik olan bazı KOAH olgularında uyku sırasında orta veya şiddetli derecede hipoksemi gelişmektedir. Bu hipoksemi epizotları daha çok hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) uyku evresinde meydana gelen alveolar hipoventilasyondan kaynaklanmaktadır (8, 14). Bazı çalışmalar uyku sırasında meydana gelen geçici PH epizotlarının daimi PH gelişimi için bir risk faktörü ve kötü prognoz göstergesi olduğu saptarken bazı çalışmalar bunun tersini göstermiştir (8-18).

Patoloji ve patofizyoloji

KOAH'ta PH gelişimine yol açan temel mekanizmalar; pulmoner vasküler remodeling, pulmoner damar kaybı ve pulmoner trombozidir (19, 20). Bu gruptaki patolojik değişiklikler arasında distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon yer alır. Amfizemli ya da fibrotik alanlarda damar yatağında farklı ölçülerde bir tahribat da gözlemlenebilir (1). Küçük periferik prekapiller damarlara kadar uzanan pulmoner arteriyollerde mükülarizasyon, daha büyük pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve fokal atrofi meydana gelebilir. Musküler pulmoner arterlerde ve pulmoner arteriyollerde intima kalınlaşması gözlenir. PAH hastalarında sıklıkla görülen pleksiform lezyonlar ve şiddetli PH'nın karakteristik özelliği olan anjiyomatoid lezyonlar KOAH'ta gösterilememiştir (8).

KOAH'ta görülen PH prekapiller tiptedir, postkapiller bir bileşen egzersiz ve akut alevlenmeler sırasında pulmoner basınçtaki artışa katılabilir. KOAH'ta pulmoner vasküler dirençte (PVR) artışa yol açtığı düşünülen faktörler; hava akımı kısıtlanması, amfizem, alveolar hipoksi, hiperkapnik asidoz, polisitemi ve inflamasyondur. Alveolar hipoksi PVR'de artışa yol açan en önemli faktör-

dür (21). Akut hipoksi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV), PVR ve pulmoner basınç artışına neden olmaktadır. Akut HPV hızlı başlar ve kaybolur. Sıklıkla küçük pulmoner arterlerin düz kas hücrelerindeki kontraksiyondan kaynaklanır. KOAH'ın akut alevlenmelerinde, uyku ile ilişkili hipoksemide ve egzersizde HPV rol alıyor olabilir (8).

Şekil 1'de KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişimi özetlenmiştir (22).

Pulmoner vasküler duvarın tüm hücrelerinde ve matriksinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Kronik hipoksi endotel hücrelerinden endotelin sentez ve salınmasını artırarak hipoksinin voltaja bağımlı potasyum kanalları üzerinden etkisini güçlendirir ve uzatır. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen iki potent vazodilatör olan nitrik oksit ve prostasiklin, kronik hipoksiden etkilenmektedir. Bu da pulmoner vasküler tonüsün artışı ve vasküler duvardaki hücrelerin proliferatif durumu lehine dengesizlik oluşturur (8).

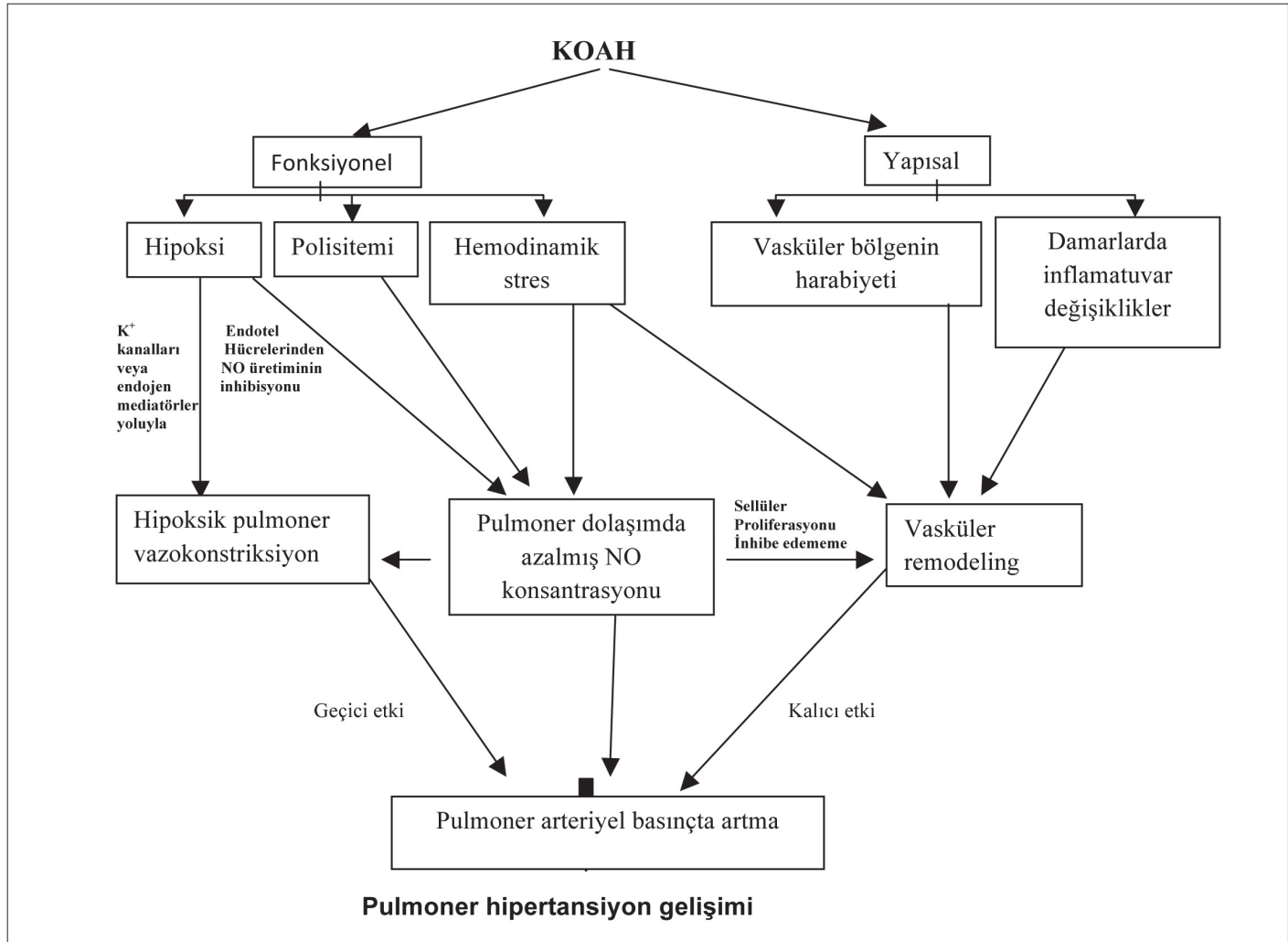
Tanı

Nefes darlığı, yorgunluk gibi semptomları KOAH semptomlarından ayırt etmek zordur. Periferik ödem, PH'dan şüphelenmeye neden olan en önemli bulgudur. Akciğerlerin aşırı havalanması veya

bronşiyal seslerin varlığı nedeniyle PH'ya ait oskültasyon bulguları duyulamaz. Akciğer grafisinde PH için karakteristik olan hiler vasküler yapıların genişlemesi ve periferik akciğer alanlarında oligemi, sağ pulmoner arterin inen dalında genişleme, sağ ventrikül büyümesi izlenebilir. Benzer şekilde EKG incelemesinde kor pulmonale bulgularını görmek mümkün olabilir. Solunum fonksiyon testleri KOAH tanısı için gerekli olmakla beraber PH tanısı koyduracak spesifik bir test değildir. PH'da pulmoner diffüzyon kapasitesi testinde (DLCO) düşme görülebilmekte ancak bu aynı zamanda KOAH'ın da bir bulgusu olabileceğinden tanıda özellik taşımamaktadır.

B-tipi natriüretik peptid (BNP) salınımı, atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilim artmasından kaynaklanmakta olup, KOAH hastalarında PH'nın tanımlanmasında nispeten iyi bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak, KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun tanı prosedürü için BNP plazma seviyesinin faydasını belirlemek amacıyla, daha fazla ve büyük çalışmaların yapılması gerekir (8).

Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan olgularda ekokardiyografi tanıda önemli bir yöntemdir. Sağ ventrikül fonksiyonu ve prognoz hakkında bilgi verir ve KOAH olgularında PH tanısında kullanılması önerilir. Fakat KOAH olgularında aşırı havalanma nedeniyle eko-penceresinin iyi olamayacağı unutulmamalıdır.



Şekil 1. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişimi

KOAH - kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NO - nitrik oksit (22. kaynaktan uyarlanmıştır)

Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısında altın standarttır. Pulmoner arter basınçlarını, pulmoner vasküler rezistansı ve kardiyak debiyi direkt ölçme imkânı verir. Ayrıca tedavide kullanılan farmakolojik ajanların akut etkilerini değerlendirme olanağı da vardır. Sağ kalp kateterizasyonu genellikle Swan-Ganz tipinde kateter kullanılarak uygulanmaktadır (8). Sağ kalp kateterizasyonu uzman ellerde güvenli bir işlemdir, fakat invazif özelliği nedeniyle KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, seçilmiş olgularda sağ kalp kateterizasyonu endike olabilir. Spesifik tedavi için uygun olabilecek şiddetli pulmoner hipertansiyonlu (ölçülen sistolik PAB>50mmHg) hastalar, sık sağ ventrikül yetmezliği alevlenmeleri olan hastalar ve akciğer nakli veya akciğer hacim küçültücü cerrahi adaylarının preoperatif değerlendirmesi bu endikasyonlar arasındadır.

Tedavi

Sağ ventrikül basınç yükünün azaltılmasında en etkili yol alta yatan akciğer hastalığının tedavisidir. Dolayısıyla KOAH'ta pulmoner hipertansiyon tedavisinin ana amacı pulmoner arter basıncını düşürmek, gaz alışverişini düzenlemek, semptomları azaltmanın yanı sıra alta yatan KOAH'ın tedavi edilmesidir.

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT): Alveolar hipoksi, KOAH hastalarında PVR ve PAB'deki yükselmenin belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. USOT'un amaçlarından biri, kronik alveolar hipoksinin neden olduğu pulmoner hipertansiyonu düzeltmektir. USOT pulmoner hipertansiyonu azaltmakta veya en azından stabil hale getirmekte, ancak nadiren normale döndürmektedir. USOT'un günlük süresi uzadıkça pulmoner hemodinamik sonuçlar daha iyi olmaktadır (8).

Vazodilatörler: Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürmek ve kalp debisini artırmak amacıyla kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri KOAH'ta pulmoner hipertansiyon tedavisinde derinlemesine değerlendirilmiştir. Akut nifedipin uygulamasının, istirahat halinde ve egzersiz sırasında incelenen KOAH hastalarında PAB'ı azalttığı ve kalp debisini artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, nifedipin, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe eder ve KOAH'ta bu etki V_A/Q ilişkisinin bozulmasına neden olur ve arteriyel PO_2 değerini düşürür. Amlodipin ve felodipin vazoselektif etkileri daha fazla olan yeni ilaçlardır. Amlodipin ve felodipin ile yapılan çeşitli klinik çalışmalarda kısa dönemde hipoksiye sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda, PAB'da anlamlı düşüşler saptanmıştır. O_2 ve bronkodilatör tedavisi ile birlikte verilecek amlodipinin PAB basıncını düşürmede anlamlı bir katkısı olup olmayacağını belirlemek için yapılan başka bir çalışmada, amlodipin grubunda daha fazla düşüş görülmesine rağmen fark anlamlı bulunmamıştır (23).

KOAH'ta kalsiyum kanal blokerleri ile uzun süreli tedavinin klinik sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Birkaç hafta veya birkaç ay süren tedaviden sonra, bazı çalışmalarda hafif hemodinamik iyileşme gözlenirse de, diğer hastalarda pulmoner hemodinamik ve klinik kötüleşmiş veya değişmeden kalmıştır.

Nitrik oksit: Diğer vazodilatörlere göre avantajı pulmoner damarları, sistemik arter basıncını etkilemeden gevşetmesidir. İnhalasyon yoluyla verilebilir, kısa etkisi ve sistemik dolaşımda hemen inaktive olması nedeniyle kullanımı kısıtlı ve uzun dönemde zordur. İnhalasyon yoluyla düşük konsantrasyonlarda uygulandığında, gaz değişimi üzerinde belirgin etki göstermemekte, buna karşılık,

yüksek konsantrasyonlarda genel olarak PaO_2 'yi azaltmaktadır. Gaz değişimi üzerine bu zararlı etkisi, düşük V_A/Q oranlı yetersiz havalandırılan akciğer birimlerinde perfüzyonun artması, dolayısıyla V_A/Q dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (7). Tek başına oksijene göre, kombine NO ve oksijen inhalasyonu arteriyel oksijenasyonu azaltmadan PAB ve PVR'de anlamlı azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24).

Diüretikler: Genellikle sodyum ve su tutulumunu ve dolayısıyla sağ ventrikül yüklenmesini azaltmak amacıyla periferik ödemli KOAH hastalarında uygulanmaktadır. Bununla birlikte diüretikler dikkatli kullanılmalıdır, çünkü arteriyel hiperkapniyi şiddetlendirebilen metabolik alkalozu neden olabilirler. Ayrıca, aşırı intravasküler volüm azalması polisitemik hastalarda aşırı yüklü sağ ventrikülün yeterli dolumunu önleyebilir ve kanın viskozitesini daha da artırabilir (7).

Kardiyak glikozidler: Digitaler kor pulmonale tedavisinde kullanılmaktadır. Ne var ki, pulmoner hipertansiyona bağlı olarak gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin tedavisinde, sol ventrikül yetersizliği veya atrial fibrilasyon bulunmadığı takdirde yararlarını destekleyecek veri yoktur. Ayrıca, kardiyak glikozidler pulmoner vazokonstriksiyona neden olabilmekte ve arteriyel hipoksemili veya diüretiğe bağlı hipoksemili hastalarda digitalis toksisitesi riski artmaktadır (7).

Hemodilüsyon: Flebotomi+heparin ya da sadece antiagregasyon/antikoagülasyonun sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.

Pulmoner hipertansiyon için yeni hedefe yönelik tedavi: Son birkaç yıl içinde pulmoner hipertansiyon tedavileri dramatik bir değişiklik göstermiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda sentetik prostasiklin (epoprostenol), prostasiklin analogları (Iloprost), endotelin-1 reseptör antagonistleri (Bosentan) ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (Sildenafil) denenmiş, her sınıftaki birkaç ilacın onay alması sağlanmıştır. KOAH'ı komplike eden PH'nın tedavisinde bu ilaçları kullanmak cezbedicidir. Plasebo-kontrollü, 213 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bosentanın pulmoner hipertansiyonu azalttığı, egzersiz kapasitesini belirgin olarak artırdığı ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği saptanmıştır (24). KOAH hastaları üzerinde yapılan yeni bir randomize çalışmada Bosentanın gaz değişimi üzerine zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle PAH'a hitap eden ilaçların çalışmaların dışında KOAH hastalarının tedavisi için kullanılmaması kuvvetle önerilmektedir. Yeni hedefe yönelik tedavinin etkinliği ve güvenliliği randomize kontrollü çalışmalarla belirlenmelidir (7,8).

İnterstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) PH, tam olarak tanımlanamamıştır ve akciğer fonksiyonlarında ileri derecede bozulma ve hipoksemi olmadan da görülebilir. Konnektif doku hastalıklarına (KDH) bağlı gelişen İAH, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibroz (İPF) ve pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLCH) en sık PH nedeni olabilen İAH'dır. PH, İAH olgularında semptomları, fonksiyonel kapasiteyi ve sağkalımı kötü etkileyen ve sıklıkla tanısı atlanan bir komplikasyondur. İAH'da PH tanısı öncelikli olarak klinik olarak şüphelenip, akla getirmeyi gerektirir (25). PH, İAH olgularında dispne ve efor kısıtlanmasının nedenlerinden biridir. Bazı olgularda istirahat halinde hipoksemi ve ileri derecede fonksiyonel bozulma olmadan da PH görülebilir. PH varlığı genellikle kötü prognoz işaretidir.

Prevalans: İAH'nın tümünün içinde PH prevalansı net olarak bilinmemekle beraber İAH yol açan bazı hastalıklarla ilgili prevalanslar bildirilmiştir. Terminal dönem PLCH'de PH sıklığı ve diğer

hastalıklarda görülen PH'ya göre daha ciddi seyretme eğilimindedir. Bağ dokusu hastalıklarında %5-60 oranında PH görülebilir. En sık PH saptanan KDH sklerodermadır (25, 26). KDH'da İAH olsun ya da olmasın PH görülebilir. 619 sklerodermalı olguyu kapsayan bir çalışmada, olguların %22.5'inde İAH, %19.2'sinde yalnız PH, %18.1'inde ise İAH ve PH birlikte saptanmıştır (27). PH ileri evre sarkoidoz olgularında da oldukça sık görülür (25). Bir çalışmada transplantasyon adayı olan 363 skleroderma olgusunda SKK ile PH saptanma oranı %73.8 bulunmuştur (28). İPFG olgularında PH prevalansı %32 ile %85 olarak bildirilmektedir. Bu olgularda PH, ölçümünün yapıldığı döneme göre değişkenlik göstermektedir. Erken evrede yapılan çalışmalarda PH prevalansı daha düşük çıkmaktadır. 39 olgunun dahil edildiği bir çalışmada olgulara SKK ile yapılan ölçümde PH %33 bulunurken transplantasyon öncesi ölçümlerde bu oran %85'e yükselmiştir (29, 30). PH solunum fonksiyon testlerinden DLCO ile ters orantılıdır.

Patogenez: İAH'da PH meydana gelmesi birbirinden farklı mekanizmaları içermektedir ve tümüyle anlaşılabilmiş değildir. İleri evre İAH'da kronik hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve vasküler remodelling PH gelişimine neden olan başlıca etkenlerdir. Vasküler remodeling pulmoner arter duvarının tüm katmanlarını içerir ve intimal kalınlaşma ve mediyal hipertrofi ile birlikte. Ancak İAH'da PH, hipoksemi olmadan ve hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak da görülebilir. PH patogenezinde rol oynayan diğer mekanizmalar parankimal fibrozise sekonder gelişen vasküler obstrüksiyon veya destrüksiyon, vasküler inflamasyon, perivasküler fibrozis ve trombotik anjiyopatidir (25). Pulmoner endoteldeki disfonksiyon da PH gelişiminde rol oynar. Endotelden salgılanan endotelin-1 vazokonstriktör etkisinin yanı sıra, pulmoner vasküler düz kas hücreleri üzerinde mitojenik etki ve ekstrasellüler matris oluşumuna etkisi vardır (profibrotik). Hipoksi plazma endotelin-1 düzeylerinde artışa yol açar (25).

Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti ile solunum fonksiyonlarındaki bozulma arasında zayıf korelasyon bulunması, parankimal harabiyet dışındaki mekanizmaların da PH gelişiminde rol oynadığı fikrini akla getirmektedir. PLCH'da egzersiz kapasitesindeki azalma ventilatuvar fonksiyonlar ve gaz alışverişindeki azalmadan daha çok pulmoner vasküler disfonksiyon ile korele bulunmuştur (31). KDH'da PH gelişimine vasküler inflamasyon, in situ tromboz ve pulmoner tromboembolizm gibi nedenler de katkıda bulunabilir. Diastolik disfonksiyon nedeniyle PAB'nda pasif artış da görülebilir. Sarkoidoz olgularında görülen PH sıklıkla ilerlemiş parankimal fibrozise bağlı olmakla beraber bu olgularda bir çeşit vaskülopati de tanımlanmıştır. Nunes ve ark. (32) sarkoidoz olgularının pulmoner damarlarında, venlerde arterlerden daha fazla olmak koşuluyla, granülatöz inflamasyonun yanı sıra intimal fibrozisle birlikte oklüzif venopati ve rekanalizasyon saptamışlardır. Bu hastalarda pleksiform lezyonlar izlenmemiştir. Sarkoidoz olgularında PH gelişiminde büyük pulmoner arterlere bası yapan mediastinal veya hiler lenf bezleri de rol oynuyor olabilir (32). Ayrıca miyokardın granülatöz infiltrasyonu diyastolik disfonksiyon veya azalmış sistolik fonksiyona neden olarak sekonder PH'ya yol açabilir (33).

Tanı

Efor dispnesi hem İAH hem de PH'nın en sık karşılaşılan semptomu olduğu için İAH olgularında eşlik eden PH kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Ayrıca her ikisi de sinsi başlangıçlı olup erken dönemde az semptom ve bulgu verirler. İleri dönem PH varlığında

bacaklarda şişme, batında gerginlik ve distansiyon, anoreksi, pleto- ra ve sağ ventrikül disfonksiyonuna sekonder halsizlik gibi belirgin semptomların olması nedeniyle tanı koymak daha kolaydır.

Pulmoner hipertansiyon tanısı, yüksek oranda tanıyı akla getirmek ile ilişkilidir. Özellikle parankimal akciğer hastalığı ile orantılı olmayan derecede ciddi efor dispnesi ve yorgunluk-halsizlik şikayeti olan olgularda PH açısından değerlendirme yapılmalıdır. Göğüs ağrısı ve senkop gibi semptomlar da PH belirtileri arasındadır. Fizik muayenede ikinci kalp sesinin P2 komponentinde belirginleşme, S2'de sabit çiftleşme ve holosistolik triküspit yetmezliği üfürümü bulunabilir. Pulmoner yetmezliğe bağlı erken diyastolik üfürüm duyulabilir. Sağ ventrikül hipertrofisi varlığında sternumun sol kenarında sağ ventrikül vurusu palpe edilebilir ve artmış sağ atrial basınç nedeniyle juguler venöz distansiyon gözlenebilir (34). Göğüs röntgeni ve Toraks BT'de pulmoner arterlerde genişleme, periferik pulmoner damarlarda inceltme ve sağ ventrikül büyümesi gibi PH bulguları görülebilir. Elektrokardiyografik olarak ise sağ aks sapması ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları saptanabilir. Pulmoner hasarı değerlendirmek için akciğer fonksiyon testleri ve arter kan gazı incelemesi de yapılmalıdır. Bir çok çalışmada İAH'da PH gelişmesi ile solunum fonksiyon testleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmektedir. Lettieri ve ark. (30) çalışmasında DLCO <%40 ve oksijen tedavisi ihtiyacının PH saptamada spesifik olduğunu ancak duyarlı olmadığını göstermişlerdir. Her iki kritere de sahip olan olguların %87'sine SKK ile PH tespit edilmiştir. Ancak her iki kriteri de karşılamayan olgularda da %20 oranında PH mevcut olma riski vardır.

Ekokardiyografi PH saptamada genellikle en iyi yöntemlerden biridir. Ancak kronik akciğer hastalığı varlığında kötü ekokardiyografik pencere alınması nedeniyle ekokardiyografinin performansında değişkenlikler görülebilir. Plazma B tipi natriüretik peptid seviyesinin ölçülmesi İAH olgularında PH monitorizasyonu ve tespitinde önemli bir tanısal yöntem olabilir (25).

Tüm bu tetkikler İAH olgularında PH tanısında yol gösterici olmakla beraber halen PH kesin tanısında en güvenilir yöntem SKK olmaya devam etmektedir. PH kesin tanısı, ciddiyetinin saptanması, başlangıç tedavisinin ve prognozun belirlenmesi için SKK yapılması şarttır. Tedaviyi planlamada kullanılan vazodilatör testinde farmakolojik ajanların hipoksiyi derinleştirebileceği akılda tutulmalıdır.

Pulmoner hipertansiyon saptandığında PH ile İAH arasında net bir ilişki kurmadan önce obstrüktif uyku apne sendromu, pulmoner emboli, HIV, ilaçlar (iştaht kesiciler, toksik kolza yağı, kemoterapötik ajanlar), tiroid hastalıkları, hepatik hastalıklar, sol ventrikül yetmezliği ve kapak hastalıkları gibi PH nedeni olabilecek diğer etkenler ekarte edilmelidir. İnterstiyel akciğer hastalığının nedenini belirlemek için biyopsi yapılması planlanıyorsa, cerrahi biyopsinin bir morbidite mortalite nedeni olacağı, bronkoskopik olarak transbronşiyal biyopsi sırasında da PH varlığında artmış kanama riski olduğu unutulmamalıdır. Pulmoner damarlardaki histopatolojik bulgular veno-oklüzif hastalık gibi nadir durumlar dışında özgül değildir (25).

Tedavi

İnterstiyel akciğer hastalıklarının seyrinde ortaya çıkan PH, PH'ya veya altta yatan İAH ya da her ikisine birden etkili tedaviler ile bir dereceye kadar tedavi edilebilir. Tedavide majör komponent altta yatan akciğer hastalığının tedavisidir. Tedavi seçenekleri kortikosteroidleri ve diğer immünsupresif tedavileri

içerir. Hipoksemik olgularda oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutacak şekilde oksijen tedavisi verilmelidir. Bu olgularda sıklıkla istirahat hipoksemisi olmadan da egzersiz sırasında oksijen desaturasyonu görülebileceği için egzersiz sırasındaki oksijen saturasyonu da değerlendirilmelidir. Semptomatik sağ kalp yetmezliği olan bazı olgularda diüretikler ve dijitalizasyon da etkili olabilir. *In situ* tromboz oluşumunu ve venöz tromboemboliyi önlemek için antikoagulan tedavi verilmesi uygun olabilir.

Vazomodilatör tedavi: Pulmoner vazokonstriksiyonun düzeltilmesi ve selüler proliferasyon ile vasküler remodelingin azaltılması veya geri döndürülmesine yönelik tedaviler planlanmalıdır. Vazodilatör tedavi ventilasyon perfüzyon dengesizliğini arttıracığı için hipoksinin derinleşmesine neden olabilir. Diğer taraftan vazoreaktivite testi negatif olan olgularda antiproliferatif etkisi nedeniyle yarar sağlama ihtimali de vardır. İntravenöz prostasiklin uygulanması arteriel kanda oksijen parsiyel basıncında düşmeye neden olabilir (35). İn hale nitrik oksit, inhale iloporost ve oral silde-nafil tedavileri arteriyel oksijen parsiyel basıncında düşmeye yol açmadan pulmoner vasküler direnci düşürmektedir. İnhaler yoldan kullanılan ilaçlar, vasküler etkilerini lokal olarak gösterdikleri için ventilasyon perfüzyon dengesi üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirilmiş olur (36, 37). PLCH ve sarkoidoz gibi pulmoner venöz hastalıklara bağlı PH olgularında, vazodilatasyon akut pulmoner ödem ve ölüme yol açabileceğinden çok dikkatli olunması gereklidir (25). Hastaların tedaviye verdikleri yanıt dispne, efor kapasitesi, yaşam kalitesi gibi parametrelerin yanı sıra seri ekokardiyografi veya SKK ile yapılan hemodinamik ölçümler ile de değerlendirilmelidir. İAH'da PH tedavisi semptomlarda düzelleme ve altta yatan akciğer hastalığında bazı değişikliklere neden olabilmekle beraber sağkalıma olan katkısı tam olarak bilinmemektedir.

Akciğer transplantasyonu: Özellikle tedaviye yanıt vermeyen, PH veya İAH olan olgularda ciddi ilerleyici kötüleşme varlığında akciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Sekonder hipertansiyon varlığının akciğer transplantasyonu sonuçlarına negatif etki yapabileceği yönünden çelişkili yayınlar vardır (25).

Prognoz: Prognoz hem altta yatan İAH'dan hem de PH'dan etkilenir. İAH'da PH varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.

Obstrüktif uyku apne sendromu ve pulmoner hipertansiyon

Kor pulmonale yıllar önce Burwell ve ark. (38) tarafından "Pickwick Sendromu" nun klasik bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve bu sendromda PH gelişimi ise daha sonra tanımlanmıştır. OUAS'nda geceleri ortaya çıkan PH'nın gündüz kalıcı PH ve sağ kalp yetmezliğine neden olup olmadığı net olarak bilinmemektedir (38, 39).

Bradley ve ark. (40) OUAS olgularında kor pulmonale prevalansını %12 olarak bulmuşlardır. Literatürde OUAS olgularında kor pulmonale prevalansı ile ilgili çelişkili rakamlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda %71'e varan oranlar verilirken bir Japon çalışmasında da bu oran %12 olarak bildirilmiştir (41, 42). OUAS olgularında PH prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında olguların obez oldukları, gündüz hiperkarbilerinin de olduğu ve bu olgularda obezite-hipoventilasyon sendromunun da eşlik ettiği görülmektedir. Bir kısmında ise, olguların büyük bir bölümünde KOAH olup bu da PH sıklığını arttırmaktadır. Sajkov ve ark.'nın (43) çalışmasında ise KOAH, başka bir akciğer hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmemiş ve PH prevalansı %41 bulunmuştur. Bu çalışmada hasta sayısı 27 olup olgulara SKK yapılmamış ve Doppler inceleme uygulanmış-

tır (43). OUAS olgularında görülen PH, KOAH olgularına benzer şekilde, genellikle hafif derecededir.

Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında saptanan PH hemen daima prekapiller tiptedir. Chaouat ve ark.'ları (44) çalışmalarında PH'nın egzersiz sırasında 26.0±5.8 den 46.7±12 mmHg'ya yükseldiğini göstermişlerdir. İstirahat halinde saptanan PH hemen her zaman prekapiller olmasına rağmen egzersiz sırasında saptanan PH mikst veya egzersiz sırasında ortaya çıkan sol ventrikül yetmezliğine bağlı olarak postkapiller tipte olabilir. Sol ventrikül yetmezliği, ciddi obezitesi olan olgularda görülebilir ve obez OUAS olgularında egzersiz sırasında ortaya çıkabilir (39).

Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında geceleri tekrarlayan apne atakları nedeniyle görülen epizodik ve tekrarlayan PH'a, bunun da kalıcı PH'a sebep olabileceği hipotezi yıllardır tartışılmaktadır. Küçük pulmoner arterlerde vazokonstriksiyona yol açan hipoksemi, geçici PH ataklarından sorumlu tutulmaktadır. Günde 4-8 saat süreyle hipoksiye maruz kalmanın kalıcı PH ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olabileceği hayvan çalışmalarından bilinmekle beraber bunun insanlarda da geçerli olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Eğer bu durum insanlar için de geçerli ise OUAS olgularında gündüz saptanan PH, uykuda görülen hipoksi ile açıklanabilir (39).

Aslında gündüz hipoksemi olmaksızın yalnız OUAS'na bağlı olarak kalıcı PH geliştiğini gösteren kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda kalıcı PH, gündüz hipoksemik veya hipoksemik-hiperkarbik olan olgularda saptanmıştır. Ayrıca pek çok çalışma apne-hipopne indeksi (AHI) ve apne indeksi (AI) ile gösterilen OUAS'nun ciddiyeti ile PH varlığı arasında ilişki gösterememişlerdir (39, 44). Alveoler hipoksemi KOAH'ta görülene benzer şekilde pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve remodelinge yol açarak PH'ya sebep olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromunda PH'un gündüz hipoksemisi veya hipoksemi-hiperkarbi varlığında ortaya çıktığı görülmüş; bu sebeple arteriyel kan gazı bozukluklarının ve PH'nın nedenleri incelenmiştir. Hipoksi ve hiperkapniye karşı azalmış kemosensitiviteyi bu durumdan sorumlu tutan bir hipotez ortaya atılmıştır. Nokturnal hipoksemi ve hiperkarbi epizodları azalmış kemosensitivitenin nedeni olabilir. Öte yandan obezite alveolar hipoventilasyonun klasik sebeplerinden biridir. Obezite, OUAS olgularında PH ve solunum yetmezliğinin majör sebeplerinden biri olabilir. Ayrıca pek çok çalışmada OUAS olgularında PH ve hiperkapni nedeni olarak eşlik eden KOAH varlığı üzerinde durulmuştur. Pek çok olguda obstrüksiyon hafif orta derecededir ve asemptomatik olabilir. Bu nedenle OUAS olgularında solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazlarının rutin incelenmesi önerilmektedir (39).

Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında görülen PH hafif-orta dereceli olup, 20-35 mmHg arasında değişmektedir. Bu düzeydeki bir PH tedavi gerektirmemekle beraber, PH'nın varlığı OUAS'ın ciddi klinik sonuçları olduğu ve uygun tedavi gerektirdiği anlamına gelir.

Uzun süreli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi OUAS'ın ilk seçenек tedavi yöntemidir. Bu tedavinin PH üzerine olumlu etkilerinin gösteren çalışmalar olmakla beraber, etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Uzun süreli CPAP tedavisi ile arteriyel oksijen parsiyel basıncında artma sağlanabilirse, PH'nın düzelebileceği en azından stabil kalacağı beklentisi olabilir (9). Bazı olgularda apneler CPAP ile düzelmesine rağmen nokturnal hipoksemi devam edebilir. Bu olgularda gece oksijen tedavisini de eklemek gerekir. Ayrıca bazı ciddi olgularda, KOAH ile birlikte

olan olgularda ve obezite hipoventilasyon olgularında iki-seviyeli pozitif havayolu basıncı (BIPAP) tedavisi ve noktürnal oksijen tedavisi uygun olabilir. Bu olgular PH gelişme riski en yüksek olan olgular olup, uzun süreli oksijen tedavisi PAB'ni düşürebilir veya en azından stabilize edebilir.

Obezite hipoventilasyon sendromu

Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), obezite ile (vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m²) uyanıklıkta kronik hiperkapninin (PaCO₂ ≥ 45 mmHg) uykuda solunum bozukluğu ile birlikte olması olarak tanımlanır. OHS'nin diğer hiperkarbi yapan nedenlerin dışlanması ile konulacak bir tanı olduğu akılda tutulmalıdır. OHS olgularının yaklaşık % 90'ında OUAS mevcuttur. Kalan %10'da ise uykuda hipoventilasyon görülür (45). Obezite hipoventilasyon sendromu genellikle orta yaşta görülür ve erkek/kadın oranı 2/1 dir. Yorgunluk, gece nefes darlığı ile uyanma, sabah baş ağrısı gibi klasik OUAS semptomları vardır. Ayrıca klasik OUAS'ndan farklı olarak ayaklarda ödem, dispne ve gündüz oksijen satürasyonunda düşme de görülür. Obeziteye bağlı olarak solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern izlenir. Eğer tedavisiz bırakılırsa OHS olgularında PH ve kor pulmonale gelişir (45, 46).

Obez ve uykuda solunum bozukluğu olan olguların içinden, pulse oksimetre ile hipoksemisi saptanan veya serum bikarbonat seviyesi yüksek olanlarda arter kan gazı bakılarak gündüz hiperkarbisinin varlığı ve ciddiyeti saptanmalıdır (47, 48). Hiperkapni saptanması durumunda solunum fonksiyon testleri ve akciğer grafisi gibi diğer hiperkarbi nedeni olabilecek hastalıkları dışlayacak tetkikler yapılmalıdır. Ayrıca hipotiroidi olasılığını dışlamak için tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. PH varlığında çekilen EKG incelemesinde sağ ventrikül yüklenmesine ait bulguları görmek mümkündür. Obezite hipoventilasyon sendromu prevalansı %10-20 arasında değişmektedir ve obezitenin ağırlığı arttıkça artış gösterir (45). Hastanede yatan ve VKİ ≥ 35 kg/m² üzerinde olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada OHS prevalansı %31 olarak bulunmuştur (49). Normokapnik OUAS olguları ile kıyaslandığında OHS olgularının yaşam kaliteleri daha kötü ve PH görülme riskleri daha fazladır (45). Ayrıca OHS'de PH OUAS olgularından daha sık görülür ve daha ciddi seyredir. OHS'de tedavi ile hastalığın uzun dönem morbidite ve mortalitesinde azalma sağlanabilir.

Patofizyoloji: OHS olgularında, vücut ağırlığı, CO₂ üretimi ve ölü boşluk volümünde değişiklik olmaksızın yalnızca CPAP veya BIPAP ile kısa süreli tedavinin hiperkapniyi düzelttiği gösterilmiştir (50). Hipoventilasyona yol açan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı kilonun solunum sistemine yaptığı mekanik baskı, merkezi solunum dürtüsünde körelme ve uykuda solunum bozukluğu hipoventilasyona yol açan nedenler arasında sayılabilir (45).

Obezite hipoventilasyon sendromu olgularında oturur ve yatar pozisyonda üst hava yolu rezistansı, aynı derecede obez orta-ağır OUAS olgularına ve kontrol grubuna göre daha fazladır. OUAS olgularında ise üst hava yolu rezistansı yalnızca sırt üstü pozisyonda artar (45). Maksimum inspiratuvar ve ekspiratuvar basınçlar normokapnik morbid obez olgularda normal iken OHS olgularında azalmıştır. Hafif OHS olgularında normal maksimal inspiratuvar basınç (MIP), maksimal ekspiratuvar basınç (MEP) değerleri görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde fonksiyonel vital kapasite (FVC) ve fonksiyonel ekspiratuvar volüm (FEV₁) düşük, FEV₁/FVC oranı normaldir. Obezite, genetik yatkınlık, uykuda solunum bozukluğu ve leptin rezistansı merkezi solunum dürtüsünde hipoksiye karşı körelmeye yol açan faktörler arasında sayılabilir (45).

Obezite hipoventilasyon sendromu olgularında uykuda solunum bozuklukları üç formda görülebilir: Obstrüktif apne ve hipopne, artmış üst havayolu rezistansına bağlı obstrüktif hipoventilasyon ve santral hipoventilasyon (45).

Tedavi

Obezite hipoventilasyon sendromunda optimal tedavi yaklaşımı net olmamakla beraber bazı çalışmalarda PAP (CPAP veya BIPAP) tedavisinin hipoksi ve hiperkapni de düzelmeye sağladığı belirtilmektedir. Başlangıçta olguların yarısı PAP tedavisinin yanı sıra oksijen tedavisine de ihtiyaç duymaktadır (50). Aslında PAP tedavisi dışındaki tedaviler yeterince çalışılmamış yöntemlerdir. Medroksiprogesteron OHS olgularının tedavisinde etkili olabilir. OUAS olgularında apnea-hipopnea indeksini azaltırken hiperkapniye ventilatuvar yanıtı da artırır. Ancak venöz tromboemboli riskini artırıcı etkisi olduğu da unutulmamalıdır. Asetazolamid loop diüretiklerin aksine metabolik alkaloz yapıcı etkiye sahiptir bu da PCO₂ değerinde düşmeye sebep olur. Bu nedenle asetazolamide OHS tedavisinde etkili olabilir (50).

Sonuç

Pulmoner hipertansiyon, akciğer hastalıklarının seyri sırasında, ileri evrelerde sıklıkla bir komplikasyon olarak ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı gelişen pulmoner arter basıncındaki yükselme sıklıkla hafif-orta derecededir. Bu grup hastalıkların patofizyolojisi ve tedavisi PAH'dan farklıdır. Kronik hipoksi ve pulmoner vasküler yeniden biçimlenme (remodeling) PH'a yol açtığı en iyi bilinen ve akciğer hastalarında PH gelişiminden sorumlu tutulan ana mekanizmadır.

Akciğer hastalıklarında PH, akciğer hastalığının ve özellikle de hipoksemimin ağırlığına paralellik gösterir. Akciğer hastalığı olan olgularda PH saptanması durumunda sol ventrikül disfonksiyonu (pulmoner venöz hipertansiyon) veya pulmoner tromboembolik hastalık gibi sık karşılaşılan PH nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Akciğer hastalıklarına sekonder ortaya çıkan PH'un tedavisi oksijen ve akciğer hastalığının tedavisi ile sınırlıdır. Bu grup hastalıklarda yeni hedefe yönelik tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla belirlenmelidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.
2. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 131-8.
3. Agusti A, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, et al. Mechanisms of gas Exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 219-25.
4. Boushy SF, North LB. Hemodynamic changes in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1977; 72: 565-70.
5. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ, et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. Chest 1999; 115: 1321-8.

6. Stevens D, Sharma K, Szidon P, Rich S, McLaughlin V, Kesten S, et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD. *Ann Transplant* 2000; 5: 8-12.
7. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
8. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.
9. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005.
10. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assesment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
11. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
12. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. Importance of Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 1995; 107: 1193- 8.
13. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 158-64.
14. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest* 1984; 85: 6-14.
15. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG, et al. Pulmonary vaskular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-64.
16. Fletcher EC, Dormer CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-55.
17. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep related O₂ desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1730-5.
18. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001; 17: 848-55.
19. Bignon J, Khoury F, Even P, Andre J, Brouet G. Morphometric study in chronic obstructive broncho-pulmonary disease. Pathologic, clinical and physiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 669-95.
20. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest* 1993; 103: 844-9.
21. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38: 221-31.
22. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, Okabe S, Shirato K. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002; 7: 3-13.
23. Yurt S, Kiyık M, Tigin C, Koşar F, Altın A, Özyurt H, ve ark. Kronik obstruktif akciğer hastalığına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda bronkodilatatör ve oksijen tedavisine ek olarak verilen amlodipinin pulmoner arter basıncına etkisi. *Solunum* 2001; 3: 45-50.
24. Çelik GE, Karabıykoğlu G, Akkoca Ö. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında pulmoner hemodinami, solunum foksiyonları ve hava yolu rezistansı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; 50: 187-92.
25. Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 342-50.
26. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (suppl): 5S-12S.
27. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 2398-405.
28. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-8.
29. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875-80.
30. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett S, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746- 52.
31. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Crit Care Med* 1996; 153: 426-35.
32. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, hemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
33. Bargout R, Kelly RF. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *Int J Cardiol* 2004; 97: 173-82.
34. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
35. Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1077-82.
36. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600-7.
37. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
38. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Whaley Rd. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-8.
39. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787-94.
40. Bradley TD, Rutherford R, Grossmann RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rec Respir Dis* 1985; 131: 835-9.
41. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-44.
42. Berman E, Dibenedetto R, Causey D, Mims T, Conneff M, Goodman LS, et al. Right ventricular hypertrophy detected by echocardiography in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Chest* 1991; 100: 347-50.
43. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 416-22.
44. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
45. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007; 132: 1322-36.
46. Ahned Q, Chung-Park M, Tomashefski JF Jr. Cardiopulmonary pathology in patients with sleep apnea/obesity hypoventilation syndrome. *Hum Pathol* 1997; 28: 264-9.
47. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 948-56.
48. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 117-24.
49. Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the "Pickwickian Syndrome". *Chest* 1986; 89: 627-35.
50. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during weakfulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 139: 215-24.