

# Kronik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon

## Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases

Dr. Bülent ALTINSOY

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH) kronik akciğer hastalıklarının sık karşılan bir komplikasyonudur. Kötü prognozla ilişkilidir. Güncellenmiş klinik sınıflamada, kronik akciğer hastalığıyla ilişkili PH ağırlıklı olarak grup 3 başlığı altında değerlendirilir. İleri sürülen patofizyolojik mekanizmalar başlıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, parankim hasarına bağlı pulmoner vasküleritenin kaybı ve vasküler yeniden yapılanmayı içerir. PH derecesi hafiften ağıra değişir. Halen bu grup hastalar için (grup 3) PH'ye spesifik bir ilaç tedavisi onaylanmamıştır. Bu yazıda "mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH" ya da grup 5 olarak sınıflanan bazı akciğer hastalıkları ile ilişkili PH'dende kısaca bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı

### SUMMARY

Pulmonary hypertension is a frequent complication of chronic lung disease. It is associated with poor prognosis. PH associated with "chronic lung disease" predominantly falls under the heading of group 3 in updated clinical classification. The proposed pathophysiologic mechanisms primarily involve hypoxic pulmonary vasoconstriction, loss of pulmonary vascularity secondary to parenchymal injury and vascular remodeling. Degree of PH varies from mild to severe. Currently, a medications peculiar to PH has not been approved for this group patients (group 3). Additionally, in this report, it is shortly mentioned of PH associated with some lung disease, classified as "PH with unclear and/or multifactorial mechanisms" or group 5.

**Keywords:** Pulmonary hypertension, chronic lung disease

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTINSOY  
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak  
e-posta: altinsoyb@ymail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.042

## KRONİK AKCİĞER HASTALIKLARINDA PULMONER HİPERTANSİYON

Fizyolojik şartlarda normal ortalama pulmoner arter basıncı (ortalama PAB) yaklaşık 15 mmHg ve normalin üst sınırı ise ~20 mmHg olduğu kabul edilir<sup>(1, 2)</sup>. İstirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile  $\geq 25$  mm Hg ortalama PAB değerinin saptanması ise pulmoner hipertansiyon (PH) olarak tanımlanır. Bununla birlikte  $>20$  mm Hg değerleride PH olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur<sup>(3, 4)</sup>. Ancak 21-24 mmHg arası değerlerin klinik anlamının tam anlamıyla açık olmadığı ifade edilmektedir<sup>(2)</sup>. Pulmoner arter basıncında yüksekliğe neden olan hastalıklar; patofizyoloji, prognoz ve tedavi konusunda oldukça farklılık gösterir. Bu sebeble ilk defa 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü konferansında bir sınıflama şeması oluşturulmuş ve günümüze dek birçok defa gözden geçirilmiştir<sup>(5)</sup>. ESC-ERS (2013) çalışma grubu tarafından hazırlanan son kılavuzda PH yedi grupta sınıflandırılmaktadır<sup>(6)</sup>. Grup 3 (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı) başlıca kronik obstruktif akciğer hastalığı ve intertisyel akciğer hastalığını (öz idiyopatik pulmoner fibroz) içerir. Bu makalede ayrıca grup 5 içinde tanımlanan; sarkoidoz, langerhans hücreli histiositoz, lenfanjileomyomatoz ve vaskülitler gibi hastalıklar da kronik akciğer hastalığına bağlı PH başlığı altında değerlendirilmiştir.

### Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon (grup 3)

#### Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)

KOAH'da pulmoner hipertansiyonun (PH) prevalansı hastalığın ciddiyeti ve PH'nin tanımına bağlıdır. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı akciğer transplantasyonu yada akciğer volüm küçültücü cerrahi adayı Gold evre 4 olan ağır hastaları içermektedir. Bu çalışmalarda PH (ortalama PAB  $>20$  mmHg) prevalansı %50-90 arasında olup hastalığın şiddeti olguların çoğunluğunda hafif-orta derecedir. Hastaların yaklaşık %3-5'inde ise ciddi PH (ortalama PAB  $>35$  mmHg) saptanmıştır<sup>(3, 4, 7)</sup>.

Hemodinamik açıdan PAB; kardiyak output (KO), pulmoner vasküler direnç (PVD) ve pulmoner arter kama basıncının (PAKB) bir ürünüdür [ortalama PAB = PAKB+(KO×PVD)]. KOAH'da PAB artışı başlıca pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı nedeniyle. PVD artışından ise başlıca hipoksiye ikincil vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler remodeling (yeniden yapılanma) sorumlu tutulur<sup>(3, 8)</sup>. Ayrıca alveoler vasküler yatak kaybı, hipervizkozite (polisitemi), hiperkapnik asidoz, alveoler distansiyon gibi diğer faktörlerde PVD üzerinde etkilidir. Ek olarak birkaç çalışmada ilgi

çekici bir şekilde PAKB yüksekliği de bildirilmiştir<sup>(4, 9, 10)</sup>. PAKB yüksekliğinin klinik anlamı tam açık değildir. Kardiyak hastalığa ya da sağ ventrikül genişlemesine sekonder sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve/veya alt loblarda amfizemin kardiyak fossaya ya da vasküler yapılara basısı sonucu oluşabileceği ifade edilmektedir<sup>(4, 11)</sup>.

KOAH'da pulmoner vasküler remodeling konusunda patolojik çalışmalar hipoksiye bağlı medial hipertrofi-den daha çok idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarına benzer değişiklikler göstermektedir. Bu değişiklikler intimal kalınlaşma, medial hipertrofi ve küçük arteriollerin muskularizasyonu (normalde arterollerde musküler tabaka yoktur) içerir<sup>(12)</sup>. Bununla birlikte İPAH'a spesifik pleksiform lezyonlar ve anjiomatozis gözlenmez<sup>(4)</sup>. Kronik hipoksi hem KOAH hemde diğer akciğer hastalıklarında pulmoner vasküler remodeling oluşumunda en önemli uyarıcıdır<sup>(13)</sup>. Hipoksi pulmoner vaskülarite üzerinde vazokonstriksiyonun yanısıra basınç, duvar stresi ve makas güçlerinde (shear forces) artışa yol açarak çeşitli medyatörlerin salınımını ve hücresel değişiklikleri başlatır<sup>(13, 14)</sup>. Kronik hipoksi endotelden endotelin salınımı ve sentezini artırırken nitrik oksit ve prostosiklin gibi potent vazodilatatörlerin salınımı azaltır<sup>(4, 13, 15)</sup>. Pulmoner vasküler remodeling gelişiminde suçlanan diğer bir faktörde inflamasyon ve ekstraselülüler matrikse dair değişikliklerdir. Peinado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner arteri infiltrate eden inflamatuvar hücre sayısı ile intimal kalınlık ve endotel bağımlı relaksasyon arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir<sup>(16)</sup>. Sistemik inflamasyon KOAH'ın bilinen bir komponentidir. Yapılan çalışmalarda da CRP, TNF ve IL-6 gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerle PAB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır<sup>(17, 18)</sup>. İnsan akciğer dokusu kullanarak yapılan bir çalışmada KOAH'a bağlı PH'si olan hastaların remodeling'e uğramış damarlarında adenezine A<sub>2B</sub> ekspresyonu ve hyaluronan depolanmasında artışı ve ardından hayvan modelinde adenezine A<sub>2B</sub> blokajı ile PH gelişiminde zayıflama ve bu zayıflamanın damar duvarında azalmış hyaluronan seviyelerinde ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir<sup>(19)</sup>. Gerçektende KOAH'lı hastalarda görülen vasküler değişikliklerin hipoksik olmayan KOAH'lılarda ve KOAH'ı olmayan sigara içicilerinde de benzer şekilde görülüyor olması sigara gibi dış etken/lerin pulmoner vasküler remodeling gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir<sup>(12, 20, 21)</sup>.

KOAH'da PH varlığı klinik ve prognoz üzerinde önemli etkilere sahiptir. Orta derecede egzersiz bile KOAH'lı hastaların ortalama PAB değerleri hızlı yükseliş gösterir<sup>(22)</sup>. Bu durum egzersiz kapasitesini sınırlar. KOAH'da PH progresyon hızı yılda 1 mm Hg'dan az artış gösterir<sup>(23)</sup>. Bununla birlikte orta derecede olsa bile PH varlığı KOAH'da mortalitenin güçlü bir prediktörüdür<sup>(24)</sup>. KOAH'lı ortalama PAB değerleri 25

mmHg'dan yüksek olan hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %36'dır ve ortalama PAB yaşam süresi için FEV<sub>1</sub> ya da gaz değişimini gösteren değişkenlerden daha güçlü prediktördür<sup>(24,25)</sup>.

### İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)

İPF'de PH prevalansı konusunda bilgilerin çoğu KOAH'da olduğu gibi transplantasyon adayı hastalardan elde edilmiştir<sup>(26)</sup>. Bu çalışmalarda PH prevalansı arasında %36-46.1 arasında değişmektedir<sup>(27-29)</sup>. Hastaların küçük bir bölümünde ise (%9) ortalama PAB 40 mm Hg'dan yüksektir<sup>(27)</sup>. Nathan ve arkadaşları transplantasyon adayı hastaların SKK ile başlangıç değerlendirmesinde PH prevalansını % 38.6, transplant işlemine yakın tekrarlanan SKK ile bu oranın %86.4'ye yükseldiğini göstermişlerdir<sup>(30)</sup>. Son dönem yapılan iki çalışmada ise SKK değerlendirmesi hastalığın tanı döneminde yapılmış ve PH prevalansı sırasıyla %8.1 ve %14.9 olarak rapor edilmiştir<sup>(31,32)</sup>.

İPF'de PH patogenezi tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. İPF'de PAB yüksekliğinden başlıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, kronik hipoksiye bağlı pulmoner vasküler remodeling ve pulmoner fibrozis nedeniyle vasküler yatağın destrüksiyon ve distorsiyonu sorumlu tutulur<sup>(12, 26, 33)</sup>. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmının normal oksijen düzeyi durumunda yapılmış olması hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon'un PH prevalansına dair bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca; hipoksi, oksijen düzeyi normal olan hastalardaki PH varlığını açıklamamaktadır<sup>(34)</sup>. İleri evre İPF'li hastalarda bile hipoksi'nin geç gelişen bulgu olması hipoksinin İPF'e bağlı PH patogenezinde primer bir sebep değil de daha çok sonuç olabileceğini akla getirmektedir<sup>(35)</sup>. Bununla birlikte bilinen PH varlığında PH'nin ciddiyetini artırıcı etkiye sahiptir. Pulmoner vasküler yatağın fibrotik doku ile harabiyeti PH oluşumunda başlangıç mekanizmasıdır<sup>(36)</sup>. Yapılan çalışmalarda ise akciğer fonksiyon hasarı ve yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi fibrozis skoru ile yakın bir ilişki gösterilememiştir<sup>(27, 37)</sup>. Bu durum İPF patofizyolojisinde fibrozis ve vaskülarite kaybından başka faktörlerin de etkisi olabileceği varsayımına neden olmuştur<sup>(31, 36)</sup>. İPF'de pulmoner vasküler remodeling hipoksi ile ilişkili akciğer hastalıklarındaki değişikliklere benzerlik gösterir. Ek olarak küçük müküller damarlarda hipoksi ile ilişkili akciğer hastalıklarında genellikle görülmeyen aşırı intimal hiperplazi, fibrozis ve iç elastik lamina'nın reduplikasyonu saptanır<sup>(33)</sup>. Yoğun fibrozisin ya da bal peteği'nin olduğu alanlarda vasküler yapılar da belirgin bir kayıp varken fibrozisin daha minimal olduğu alanlarda yeni damar oluşumu gözlenir (anjio-staz-anjiogenez)<sup>(33, 35)</sup>. Bu yeni oluşan damarlarda anormal olarak elastin tabakası yoktur ve bu durumun vasküler kompliansı azaltarak PH oluşu-

muna katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir<sup>(34, 38)</sup>. Total vasküler yoğunluk ise azalmıştır<sup>(38)</sup>. Ek olarak non-fibrotik alanlardaki pulmoner venüllerde arterlere benzer şekilde intimal proliferasyon ve fibrozis saptanmış buna karşın bu durumun PAB ile ilişkisi gösterilememiştir<sup>(39)</sup>. Endotelial hücre disfonksiyonu ve intermittan nokturnal hipoksi PH patogenizinde suçlanan diğer mekanizmalardır<sup>(34, 36)</sup>.

İPF'de PH gelişimiyle artmış dispne, istirahat gaz değişimi kötüleşmesi, düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), egzersizle hızlı desatürasyon, yüksek BNP değerleri, radyografide sağ kalp büyümesi, sirkulatuar hasar nedeniyle egzersiz kısıtlaması ilişkilidir<sup>(24, 40-42)</sup>. Dopler tanımlı PH (sistolik PAB >50 mm Hg ve hatta invazif ortalama PAB >17 mmHg) bozulmuş sağ kalımla ile ilişkilidir<sup>(31, 32)</sup>.

### Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA)

Üst loblarda amfizem, alt loblarda fibrozis, dispne ve gaz değişiminde bozulma ve normale yakın spirometri (havayolu obstrüksiyonu yokluğu ve normale yakın akciğer volümleri) ile karakterize ve tipik olarak sigara içen erkeklerde görülen bir sendromdur<sup>(43)</sup>. Hastaların yaklaşık %30-50'sinde PH gelişir<sup>(43, 44)</sup>. Bu durum amfizemi olmayan İPF'li hastalara göre KPFA'da PH'nin daha sık olduğunu işaret etmektedir<sup>(45)</sup>. PH hem KPFA'ya bağlı dispne, difüzyon bozukluğu, egzersiz ile hipoksemi hemde yaşam süresi üzerinde belirgin bir negatif bir etkisi vardır<sup>(24, 43, 44, 46)</sup>. Cottin ver arkadaşlarının çalışmaya dahil ettikleri hastaların %68'inde SKK ile ciddi PH (ortalama PAB >35 mmHg) saptamışlar ve bunun mevcut akciğer hasarı ile uyumsuz olduğunu rapor etmişlerdir<sup>(44)</sup>.

### Tanı ve Tanımlar

Trantorasik ekokardiyografi (TTE) PH tanısında kullanılacak noninvazif ilk tanı yöntemidir. Triküspid regürjitasyonu saptanmaması ya da amfizem nedeniyle akustik görüntünün elde edilememesi tanısal kullanımını sınırlar. Kronik akciğer hastalıklarında SKK ile karşılaştırıldığında tanısal değeri tartışmalıdır<sup>(35)</sup>. Arcasoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bahsedilen grupta TTE'nin PH tanısı için pozitif prediktif değerini %52, negatif prediktif değerini % 87 olarak bulmuştur<sup>(47)</sup>. Bu çalışmada PAB tahmini SKK ile iyi bir korelasyon göstermesine karşın (r=0,69) ölçümler (TTE-SKK) arası fark hastaların %52'sinde 10 mm Hg'dan fazla saptanmış ve TTE ile hastaların yaklaşık %48'i yanlışlıkla PH olarak sınıflandırılmıştır. Konvansiyonel yöntemlere göre stres ekokardiyografinin PH tanısında daha faydalı olabileceği ifade edilmektedir<sup>(35, 48)</sup>.

SKK, PH tanısı için altın standart yöntemdir. V. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ilgili

**Tablo 1. SKK Endikasyonları.**

- 1) Akciğer transplantasyonu gerekli görüldüğünde değerlendirme için
- 2) Klinik kötüleşme ve ilerleyici egzersiz kısıtlaması ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda
- 3) Progresif gaz değişimi bozuklukları ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda
- 4) Kesin bir prognostik değerlendirme kritik görüldüğünde
- 5) Noninvazif ölçümlerle şiddetli PH'tan şüphelenildiğinde ve ileri tedavi ya da klinik çalışmalara ya da kayıtlara dahil edilmesi düşünülüyorsa
- 6) Sol ventrikül sistolik/diyastolik disfonksiyondan ve pulmoner arter oklüzyon basıncının sınıflandırılmasının tedaviyi değiştirilebileceğinden şüphelenildiğinde

23 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

**Tablo 2. Kronik akciğer hastalıklarında önerilen PH sınıflaması.**

1. PH olmadan KOAH/İPF/KPFA (mPAP <25 mmHg)
2. PH'la birlikte KOAH/İPF/KPFA (mPAP ≥25 mmHg); PH-COPD, PH-İPF ve PH-KPFA); ve
3. Şiddetli PH'la birlikte KOAH/İPF/KPFA (mPAP ≥35 mmHg ya da düşük Kİ (<2.0l/dak/m<sup>2</sup>); ile mPAP ≥25 mmHg; şiddetli PH-KOAH, şiddetli PH-İPF ve ciddi PH-KPFA.

Kİ; Kardiyak indeks

23 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

çalışma grubu tarafından kronik akciğer hastalıklarında ne zaman SKK yapılması dair endikasyonlar ortaya konmuştur (Tablo 1)<sup>(24)</sup>. Grup 3 hastalıklarda PH'yi tarif ederken genellikle orantılı ya da orantısız PH ifadesi kullanılır. Akciğer hastalığında orantılı PH tanımı; altta yatan parankimal remodeling sürecinin, hipoksinin de eşliğiyle, total vasküler kesit alanında bazı doğal kayıplara ve dolayısıyla PVD artışına yol açacağı varsayımına dayanır<sup>(24)</sup>. Orantısız PH tanımı ise tam tersi şekilde pulmoner parankimal hasardan beklenmeyecek ölçüde (fonksiyon testleri ve/veya O<sub>2</sub> saturasyonu ile) PH varlığıdır<sup>(26)</sup>. Bu temelde PH gelişiminde iki olasılık ortaya çıkmaktadır. Ya progresif pulmoner remodeling, akciğer fonksiyon hasarından bağımsız bir şekilde, kronik parankimal hastalık tarafından tetiklenmektedir. Ya da mevcut hastalıktan bağımsız olarak rastlantısal ortaya çıkmaktadır<sup>(24)</sup>. Yukarıda bahsi geçen çalışma grubu tarafından, normal akciğer dokusunun ancak %80'inden fazla kaybının PH'ı ortaya çıkarabileceğini ve bu yüzden ≥25 mm Hg üzerinde herhangi bir ortalama PAB değerinin zaten orantısız olduğunu ve bu terimin terk edilmesi gerektiği ifade edilmektedir<sup>(24)</sup>. Bahsedilen bilgilerin ışığı altında bu çalışma grubu ortalama PAB değerinin 25-35 mm-Hg sınır değerlerini belirleyerek, KOAH, İPF ve KPFA'yı içeren grup için bir sınıflama önermiştir (Tablo 2). Bu sınıflamada ciddi PH olarak tanımlanan sınıfın; kronik akciğer hastalığı olup ciddi pulmoner vasküler remodelingden şüphelenilen hastaların küçük bir grubunu oluşturduğunu ve grupta PH derecesinin tükenmiş solunumsal rezervinden daha çok

tükenmiş dolaşım rezerviyle ilişkili olduğunu ifade edilmektedir<sup>(24, 49)</sup>. Uzmanlar solunumsal problemin eşlik ettiği grup 1 ile akciğer hastalığından kaynaklanan grup 3 PH'yi ayırt etmek için bazı kriterler önererek (Tablo 3) bu iki grup arasında kesin bir ayırım yapılmadığında hastaların PH konusunda uzman merkezlere gönderilmesini tavsiye etmektedir<sup>(12, 24)</sup>.

## Tedavi

Bilindiği üzere hiposik pulmoner vazokonstriksiyon ciddi olarak etkilenen akciğer kısımlarındaki perfüzyonu daha aza etkilenen alanlara çevirerek ventilasyon-perfüzyon dengesine katkıda bulunur. Bu durum hipoksik vazokonstriksiyon /normoksik vazodilatasyon ya da "von Euler Liljestrand" mekanizması olarak da adlandırılır. Kronik akciğer hastalıklarında vazoaaktif tedavi bu vazokonstriksiyonun etkisini engelleyerek gaz değişimini kötüleştirir. İnhal vazodilatörler (iloprost, treprostnil ve nitrik oksid) tercihsel olarak daha iyi ventile olan alanlara dağılması ve sildenafil (fosfodiesteraz inhibitörü) normoksik vazodilatasyonu artırabilmesi (teorik olarak fosfodiesteraz inhibitörleri iyi kanlanan alanlardaki nitrik oksit miktarını artırarak PVD'yi düşürürken perfüzyonu kötü olan alanlarda belirgin etkisi olmadan ventilasyon-perfüzyon dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunduğu iddia edilir) nedeniyle avantajlı ajanlar olabileceği ifade edilmektedir<sup>(24, 50-52)</sup>. Bazı olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar olmasına karşın günümüzde grup 3 akci-

**Tablo 3. Grup 1 (PAH) ve Grup 3 (Akciğer hastalığının bağlı PH) PH arasında ayırıcı tanı.**

Grup 1(PAH) lehine kriterler	Parametre	Grup 1 (Akciğer hastalığına bağlı PH) lehine kriterler
Normal ya da hafif bozulmuş Tahmini FEV <sub>1</sub> >%60 (KOAH) Tahmini FVC >%70 (IPF)	Ventilasyon fonksiyonu	Orta ya da ciddi bozulmuş Tahmini FEV <sub>1</sub> <%60 (KOAH) Tahmini FVC <%70 (IPF)
Havayolu veya parankimal anormalliklerin sadece orta derecede olması ya da bulunmaması	Yüksek çözünürlüklü BT*	Karakteristik havayolu ve/veya parankimal anormallikler sadece orta derecede olması ya da bulunmaması
Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri  Korunmuş solunum rezervi Azalmış oksijen nabızı Düşük CO/VO <sub>2</sub> eğrisi Alt sınırdaki karışık venöz oksijen doygunluğu		Tükenmiş ventilatuar rezervinin özellikleri  Azalmış solunum rezervi Normal oksijen nabızı Normal CO/VO <sub>2</sub> eğrisi Alt sınırın üzerinde karışık venöz oksijen doygunluğu Egzersiz sırasında PaCO <sub>2</sub> 'de artış
*BT tanısıyla ilgili olarak, PVOD ile ilişkili parankimal değişiklikler difüz parankimal akciğer hastalıklarından ilişkili olanlardan ayrılır. Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri şiddetli PH-KOAHS ve PH-IPF'de belirtilmiştir, fakat sonrasında majör akciğer fonksiyonu ve BT anormallikleri eşlik eder. CO/VO <sub>2</sub> : Kardiyak debi/oksijen tüketim oranı; KOAHS: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi; DPLD: Difüz parankimal akciğer hastalığı; FEV <sub>1</sub> : 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim; FVC: Zorlu vital kapasite; IPF: İdyopatik pulmoner fibrozis; PaCO <sub>2</sub> : Arter kanındaki kısmi kardioksit basıncı; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOD: Pulmoner veno-oklüzif hastalık 23 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.		

ğer hastalıkları için vazoaaktif tedaviyi destekleyecek yeterli kanıt yoktur<sup>(2, 52-54)</sup>. Bu grupta sağaltım; altta yatan hastalığın tedavisi, hipokseminin düzeltilmesi ve ileri vakalarda akciğer transplantasyonunu içerir.

### Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

OSAS; nokturnal arteriyel oksijen desaturasyonu, artmış intratorasik basınç dalgalanmaları, pulmoner hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlarla yakın ilişkilidir<sup>(55)</sup>. Klinik kardiyopulmoner hastalığı olmayan pür OSAS'lılarda PH prevalansı %20-40 arasında ve diğer grup 3 hastalıklarda olduğu gibi PAB değerlerinin hafif-orta (ortalama PAB 25-40 mmHg) derecede olduğu gözükmektedir<sup>(56-58)</sup>. OSAS yanında KOAHS, obezite ve sol kalp hastalığı gibi kardiyopulmoner komorbiditelerin varlığı PH riskini artırır (26). OSAS'a bağlı PH patofizyolojisinden nokturnal intermittan hipoksi suçlanır. Hayvan deneylerinde günde dört saat kadar intermittan hipoksinin varlığı artmış PAB ile ilişkilidir<sup>(59)</sup>. Bu çalışmalarda uzamış intermittan hipoksi'nin pulmoner vasküler remodeling ve sağ ventriküler hipertrofiye yol açtığı gösterilmiştir<sup>(55, 59)</sup>. Bu neden-sonuç ilişkisi OSAS'lı hastalarda güçlü bir şekilde ortaya konamamıştır. Buna karşın 3-6 aylık nokturnal CPAP tedavisi ile PAB seviyelerinde belirgin düşüş bahsedilen hipotezi destekler niteliktedir<sup>(55, 60)</sup>. Günümüzde OSAS'a bağlı PH tedavisin-

de vazoaaktif bir ajanın kullanımını destekleyecek bir veri yoktur<sup>(26)</sup>.

### Alveoler hipoventilasyona bağlı PH

Alveoler hipoventilasyon; göğüs duvarı deformiteleri, nöromusküler hastalık, bazı metabolik hastalıklar ve morbid obezite'yi içeren bir grup hastalığın sonucudur. Patofizyolojik mekanizma diğer hastalıklarda olduğu gibi hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler remodelingdir. Tedavi hipokseminin düzeltilmesidir.

### Yüksek irtifaya bağlı PH

Bu durum yüksek irtifaya ikincil parsiyel oksijen basıncının düşmesi sonucu gelişir. Hastalar hipoksemi, polisitemi ve PH ile karakterize kronik dağ sendromunun tipik özelliklerini gösterirler<sup>(26)</sup>. Hastalık prevalansının risk altındaki (>2500 metre) toplulukta %8 ila %15 arasında olduğu ifade edilmektedir<sup>(61)</sup>. Sempomatik ya da aşırı PAB yüksekliği olan hastaların daha düşük rakımlara taşınması önerilir. Asetozolamid; üriner bikarbonat atılımını yoluyla ventilasyonu artırarak pulmoner hemodinamiklere yardımcı olabilir<sup>(62)</sup>. Ek olarak sildenafil tedavisinin PAB'da düşme ve 6 dakika yürüme testinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(63)</sup>.

## Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH (grup 5)

### Sarkoidoz

Sarkoidoz'da PH prevalansı çalışma yapılan örneklem grubuna ve PH tanısı için kullanılan yöntemle göre değişkenlik gösterir. PH prevalansı TTE ile yapılan bir prospektif çalışmada %5.7 bulunurken, SKK ile evre 2-3 hastalarda %12.5 ve transplant aday hastalarda %74 olarak bulunmuştur<sup>(64-66)</sup>. Sarkoidoz'a bağlı PH'nın 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %50 olup bağımsız kötü prognoz göstergesidir<sup>(67)</sup>. PH; ileri derecede akciğer fonksiyon hasarı gösteren hastalarda sık görülmesine karşın belirgin bir parankimal tutulum olmadan da oluşabilir<sup>(65, 67)</sup>. Sarkoidoz'a bağlı PH patogenezinde etkili olan mekanizmalar; pulmoner vasküler yapıların fibrozis ile destruksyonu, mediastinal lenfadenopati da fibrozis ile santral damarların kompresyonu, pulmoner veno-okluzif hastalık, sol ventriküler disfonksiyon ve pulmoner damarların granülo-matöz tutulumundan kaynaklanan intrinsik sarkoid vaskülopati'yi içerir<sup>(67)</sup>. Pulmoner vasküler yapıların tutulumu konusunda arter tarafına göre venöz tarafın tutulumunun daha sık olduğu ve bu venöz patolojinin pulmoner veno-okluzif hastalık gibi davranarak PH'ye sebep olabileceği ifade edilmektedir<sup>(26, 67-70)</sup>. Sarkoidoz tedavisi kortikosteroid ve çeşitli immunsupresif ajanları içerir. Parankimal tutulumu ve PH'ü olan hastaların dahil olduğu bir çalışmada, tedavi sonrası parankimal tutulum olguların tamamında düzelirken hemodinamik değişkenlerde gerileme ancak olguların yarısında saptanabilmiştir<sup>(71)</sup>. Vazoaktif tedavi konusunda başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla birlikte büyük çaplı kontrollü çalışmalar eksiktir. Bu nedenle hastaların vazoaktif tedavi kararı verilmesi noktasında PH ile ilgili uzman merkezlere gönderilmesi tavsiye edilmektedir<sup>(24)</sup>.

### Vaskülitler

Pulmoner vaskülitte bağlı PH ile ilgili mevcut bilgiler vaka raporlarıyla sınırlıdır. ANCA ile ilişkili vaskülitler, Takayasu sendromu ve Behçet hastalığında tanımlanmıştır<sup>(72-74)</sup>. Hastalığın patogenezinin pulmoner damarların inflamasyonu suçlanır. Altta yatan hastalığın tedavisi dışında henüz vazoaktif tedaviyi destekleyecek bir veri yoktur.

### Langerhans hücreli histiositozis (LHH)

Ciddi PH son dönem LLH 'lu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur<sup>(75)</sup>. Akciğer transplantasyonu uygulan hastaları içeren bir seride %92 oranında PH bildirilmiştir<sup>(76)</sup>. Bir kısım hastada bu durum kronik

hipoksemi ve pulmoner parankimal hasara bağlıdır. Buna karşın parankimal hasar ile orantısız daha ciddi PAB değerlerine sahip olan bir grupta vardır<sup>(75)</sup>. Histopatolojik incelemeler öncelikle pulmoner venlerin ve daha az oranda müküler arterlerin etkilendiği yaygın bir vaskülopatiyi (medyal hipertrofi ve intimal fibrozis) göstermektedir<sup>(77)</sup>. Kemoteropatik ajanların yanında bosentan ile tedavi edilen bir vakanın on yıllık takibinde, zaman içerisinde hastanın pulmoner fonksiyon testlerinde parankimal hasarı gösteren kö-tüleşme görülürken, PAB ve PVD'de ise azalma saptanmıştır<sup>(78)</sup>.

### Lenfanjioleiomiyomatozis (LAM)

PH oluşumundan başlıca kronik hipoksemi ve kistik lezyonlardan kaynaklanan pulmoner kapiller destruksyonu suçlanır<sup>(75)</sup>. Kesitsel bir çalışmada PH prevalansı ekokardiyografi ile istirahatte %7, egzersizde ise %47 oranında saptanmıştır<sup>(79)</sup>. Bu çalışmada egzersiz ile ortaya çıkan PH (EPH) patofizyolojisinden başlıca egzersiz sırasında gelişen desatürasyon suçlanmıştır. İlginç olarak EPH'ü olan hastaları içeren küçük bir çalışmada; hastaların büyük kısmının intrapulmoner arteriyovenöz şant'a sahip olduğu ve bu durum egzersize bağlı desatürasyona katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir<sup>(80)</sup>. Cottin ve ard. SKK ile PH tanısı konan 20 vakayı içeren retrospektif çalışmalarında LAM'lı hastaların %20'sinde ortalama PAB değerinin 35 mm Hg üzerinde olduğunu rapor etmişlerdir<sup>(81)</sup>. Bu çalışmada; parankimal hasar ile orantısız ortalama PAB ve PVD artışı ve vazoaktif tedavi verilen hastalarda bahsedilen değişkenlerde gerileme olduğu gösterilmiştir<sup>(81)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. West JB. *Respiratory physiology-the essentials*. 6th ed. Baltimore (MD), London (U.K.) and Los Angeles (CA): Williams & Wilkins; 1999. 37 p.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
3. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
4. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD*. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.
5. *Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 / edited by Shuichi*

- Hatano and Toma Strasser Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1975 [cited 2014 24.08.2014].
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D34-41.
  7. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
  8. Fishman AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 775-94.
  9. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
  10. Chabot F, Schrijen F, Poincelot F, Polu JM. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2001; 95: 139-45.
  11. Butler J, Schrijen F, Henriquez A, Polu JM, Albert RK. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 350-4.
  12. Adir Y, Harari S. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 414-20.
  13. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 131-8.
  14. Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 92: 1-20.
  15. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clini Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
  16. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
  17. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
  18. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 678-87.
  19. Karmouty-Quintana H, Weng T, Garcia-Morales LJ, Chen N-Y, Pedroza M, Zhong H, et al. Adenosine A2B receptor and hyaluronan modulate pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 1038-47.
  20. Xing A-p, Du Y-c, Hu X-y, Xu J-y, Zhang H-p, Li Y, et al. Cigarette smoke extract stimulates rat pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via PKC-PDGFB signaling. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 534384.
  21. Wang R, Xu Y-j, Liu X-s, Zeng D-x, Xiang M. CCN2 promotes cigarette smoke-induced proliferation of rat pulmonary artery smooth muscle cells through upregulating cyclin D1 expression. *J Cell Biochem* 2012; 113: 349-59.
  22. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 557-64.
  23. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
  24. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D109-16.
  25. 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.
  26. Ruggiero RM, Bartolome S, Torres F. Pulmonary hypertension in parenchymal lung disease. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 461-74.
  27. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-21.
  28. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-64.
  29. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 584-8.
  30. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288-94.
  31. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-6.
  32. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456-63.
  33. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
  34. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875-80.
  35. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 7-19.

36. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration* 2011; 82: 294-304.
37. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101: 2153-9.
38. Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, Wells AU, Sestini P, Nicholson AG, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 438-43.
39. Colombat M, Mal H, Groussard O, Capron F, Thabut G, Jebrak G, et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007; 38: 60-5.
40. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012; 106: 1613-21.
41. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011; 16: 451-8.
42. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52.
43. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
44. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-11.
45. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 295-304.
46. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
47. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
48. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, Katsetos MC, Rothfield N, Hager WD, et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006; 130: 176-81.
49. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166-74.
50. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck 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.
51. Blanco I, Ribas J, Xaubet A, Gómez FP, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110: 638-45.
52. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
53. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012; 7: e52248.
54. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 853-60.
55. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 363-70.
56. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2483-7.
57. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.
58. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416-22.
59. Kay JM, Suyama KL, Keane PM. Effect of intermittent normoxia on muscularization of pulmonary arterioles induced by chronic hypoxia in rats. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 454-8.
60. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106-13.
61. Xu X-Q, Jing Z-C. High-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 13-7.
62. Rivera-Ch M, Huicho L, Bouchet P, Richalet JP, León-Velarde F. Effect of acetazolamide on ventilatory response in subjects with chronic mountain sickness. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 184-9.
63. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, Sooronbaev TM, Mirrakhimov MM, Morrell NW, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 683-7.
64. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.



65. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-8.
66. Głuskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Wojtczak A, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration* 1984; 46: 26-32.
67. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti J-P, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
68. Shigemitsu H, Nagai S, Sharma OP. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 434-8.
69. Rosen Y, Moon S, Huang CT, Gourin A, Lyons HA. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 170-4.
70. Takemura T, Matsui Y, Saiki S, Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 1216-23.
71. Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Zieliński J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 403-7.
72. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 223-8.
73. Toledano K, Guralnik L, Lorber A, Ofer A, Yigla M, Rozin A, et al. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 461-70.
74. Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest* 1989; 95: 585-9.
75. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl 1): S43-54.
76. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex J-F, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-50.
77. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216-23.
78. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Humbert M, Cordier JF. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with bosentan. *Eur Respir J* 2010; 36: 202-4.
79. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-8.
80. Zafar MA, McCormack FX, Rahman S, Tencza C, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, et al. Pulmonary vascular shunts in exercise-intolerant patients with lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1167-70.
81. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmueller P, Jaïs X, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-40.