

# Histiositozis X'e Bağlı Pulmoner Hipertansiyon Olgusunda İloprost ve Oral Sildenafil Sitratinin Etkileri

Dr. Taha OKAN, Uz. Dr. Bahri AKDENİZ, Dr. Ebru ÖZGÜN, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ,  
Prof. Dr. Atilla AKKOÇLU\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, \*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZET

*Pulmoner histiositozis X'e bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon prognozu kötü ve ilerleyici bir hastalıktır. İmmüsupresif ajanlar, kalsiyum antagonistleri ve sürekli oksijen tedavisi geleneksel tedavi yöntemleri olup bazı hastalarda bu tedaviler ile de semptomatik iyileşme sağlanamamaktadır. Geleneksel tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesine rağmen fonksiyonel kapasitesi evre 4 olan histiositozis X'e bağlı bir pulmoner hipertansiyon hastasında ek olarak uygulanan tek doz inhale iloprost ve oral sildenafil sitrat kombinasyonunun ekokardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter basıncını düşürdüğünü saptadık. Bu tedavinin 1 hafta kullanılması ile de hastanın fonksiyonel kapasitesinde artış ve altı dakikalık yürüme testinde belirgin düzelme izlenmiştir. İnhaled iloprost, oral sildenafil kombinasyonunun histiositozis X'e bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 722-725*

**Anahtar kelimeler:** Histiositozis X, pulmoner hipertansiyon, iloprost, sildenafil

Pulmoner histiositozis X etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve oldukça nadir görülen granülamatöz bir hastalıktır. Bu hastalığa bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon, prognozu kötü ve ilerleyicidir. İmmüsupresif ajanlar, kalsiyum antagonistleri ve sürekli oksijen tedavisi geleneksel tedavi yöntemleri olup bazı hastalarda bu tedaviler ile de semptomatik iyileşme sağlanamamaktadır. Son yıllarda primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde prostoglandin analogu olan iloprost ile olumlu sonuçlar bildirilmiş, bu tedaviye oral sildenafil eklenmesi ile tedavi etkinliğinin arttığı birkaç çalışmada gözlenmiştir. Bu olgu sunumunda, geleneksel tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesine rağmen fonksiyonel kapasitesi evre 4 olan, histiositozis X'e bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen bir hastada ek olarak uygulanan tek doz in-

hale iloprost ve oral sildenafil sitratinin tek tek ve kombine kullanımlarının ekokardiyografik olarak saptanan pulmoner arter basıncı ve uzun dönemde hastanın fonksiyonel kapasitesi üzerine etkilerini araştırdık.

## OLGU

İki yıl önce pulmoner histiositozis X tanısı almış ve bir yıl önce de pulmoner hipertansiyon geliştiği saptanan, sigara kullanımı öyküsü bulunmayan 29 yaşındaki kadın hasta son günlerde artan dispne, halsizlik yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastada ayrıca histiositozis X'in posterior hipofiz tutulumuna bağlı diabetes insipidus tanısı mevcuttu. İmmüsupresan tedavi (steroid ve sitotoksik kemoterapotik metotreksat), kalsiyum antagonisti (diltiazem), sürekli oksijen inhalasyonu ve nazal vazopressin (minirin) kullanan hastanın bu tedavilere rağmen fonksiyonel kapasitesi NYHA evre 4 idi. Tedavide hastanın da izni alınarak literatürde olumlu sonuçlar alındığına ilişkin yayımlar bulunan sildenafil ve bir prostoglandin analogu olan iloprost'un kullanılmasına karar verildi. İlaçların hastadaki etkinliğini belirlemek amacı ile Doppler - ekokardiyografi ile bazal koşullarda, yalnız iloprost etkisi altında, yalnız sildenafil etkisi altında, iki ilacın kombine ilk kullanımı sonrası ve üç gün 25 mg 4x1 sildenafil po ve 25 mikrog 4x1 iloprost'un nebulizatörle inhalasyonu sonrası pulmoner arter sistolik ve diyastolik basınçları ölçüldü. Sonuçlar Tablo 1, ekokardiyografik görüntüler şekil 1,2'de verilmiştir.

Ekokardiyografik olarak pulmoner arter sistolik basıncı parasternal kısa eksen veya apikal dört boşluk görüntülerinden renkli Doppler ile elde edilen triküspit yetersizlik jet akımından CW doppler ile Beurnolli denklemi kullanılarak saptanan değere inferior vena kava çapı ve kompresyonuna göre saptanan sağ atrium basıncı (10 mmHg) eklenerek hesaplandı. Pulmoner arter diyastolik basıncı parasternal kısa eksen görüntülerinde pulmoner kapak yetersizlik akımlarından Beurnolli denklemi ile elde edildi.

Tek tek ilaçların kullanılmasına göre kombine kullanım sonucu pulmoner arter sistolik basıncında daha belirgin bir düşme (39 mmHg) saptandı. Pulmoner arter diyastolik basıncında ise yalnızca kombine kullanım sonucu 11 mmHg'lık bir düşüş oldu. Hastada iloprost ve sildenafil birlikte hastane ortamında bir hafta süreyle kullanıldı. Bu süre içinde hastanın fonksiyonel kapasitesinde düzelme (NYHA evre 4 ten 3'e geriledi) oldu, ve 6 dk'lık yürüme

Alındığı tarih: 10 Temmuz, revizyon 22 Ekim 2002  
Yazışma adresi: Prof. Dr. Özhan Göldeli, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD. 35340 Inciraltı / İzmir  
Tlf.: (0232) 259 5959/4102 Faks: (0232) 259 9723  
E-posta: ozhan.goldeli@deu.edu.tr

**Tablo 1.** Histiositozis X'e bağlı pulmoner hipertansiyon olgusunda inhale İloprost, oral sildenafil ve kombine kullanım sonrası ekokardiyografik olarak saptanan pulmoner arter basınçları

	Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)	Pulmoner arter diyastolik basıncı (mmHg)
Bazal	95	46
İloprost 25 mikrog inhalasyonu*	72	44
Sildenafil 25 mg po**	84	47
İloprost 25 mikrog+25 mg sildenafil***	56	35
Birlikte tedavi 3. gün	62	40

\*tek doz, ilk nefesten 25 dk. sonra, \*\*tek doz oral alımdan 60 dk. sonra, \*\*\*Sildenafil 25 mg dan 60 dk, iloprost 25 mikrog' dan 30 dk sonra

testinde 117 m. yürüyebildi. Dispnesi gerileyen hastada yan etki olarak yüzde kızarıklık ve gözlerde sulanma oluştu. Bazal koşullarda hipotansiyona eğilimi olan ve taşikardi bulunan hastada ilaçlar hipotansiyon ve taşikardiyi artırmadı. Bu süre içinde hasta diltiazem 30 mg 3x1 kullanmaya devam etti.

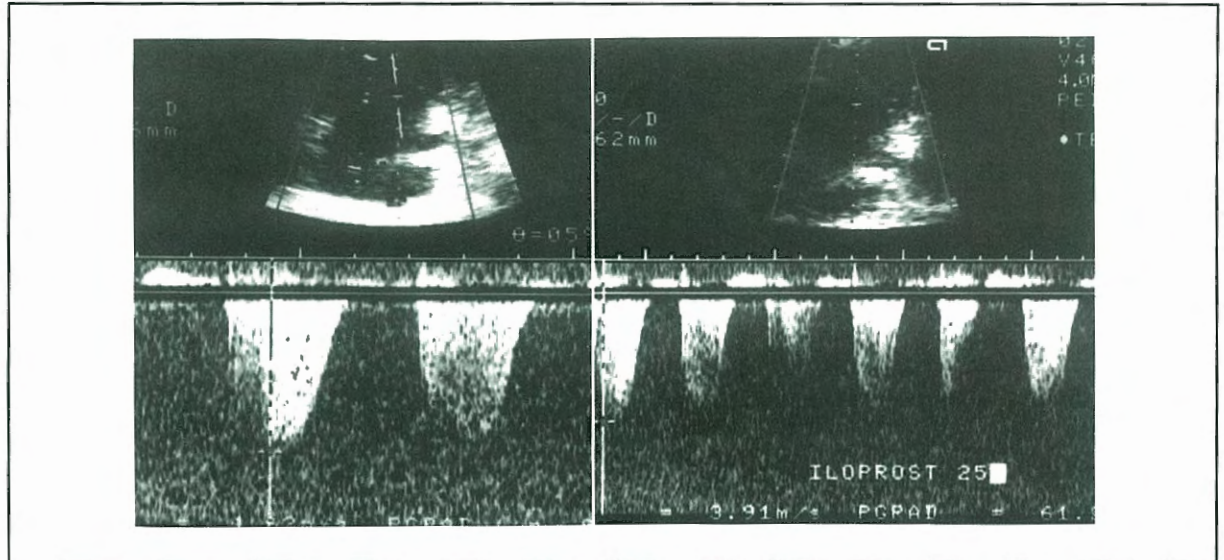
## TARTIŞMA

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis her iki cinsiyeti de etkileyebilen, en sık 2-3. dekada ortaya çıkan, en önemli risk faktörü sigara içiciliği olan nadir granümatöz bir hastalıktır. Etiyoloji bilinmemektedir ancak abartılı bağışık yanıt olası sebeptir (1). Oldukça seyrek görülen hastalığın prevalansı 16-70 yaş arasında erkeklerde 100000 de 0,25, kadınlarda 100000 de 0,07 dir (2).

Bu hastalıkta gelişen pulmoner hipertansiyonun pulmoner parankimal hastalığa bağlı olduğu düşünülür.

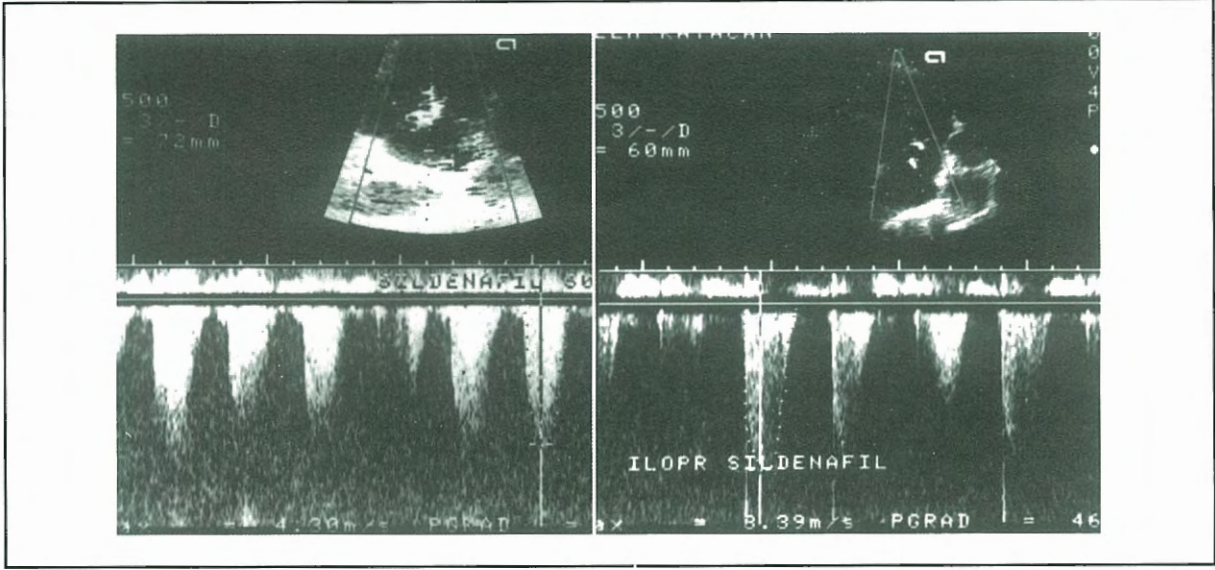
yordu. Pulmoner histiositozis X'li 6 olgudan pulmoner hipertansiyon gelişmeden ve geliştikten sonra alınan 2 örnekte pulmoner vaskülopatinin kötüleştiği halde parankimal ve bronşial lezyonların görece olarak değişmediği izlenmiş ve hastalıkta gelişen pulmoner hipertansiyonun küçük hava yolu ve akciğer parankim hasarından bağımsız görünüp intrinsik pulmoner vasküler hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmüştür (3).

Primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde son yıllarda bir prostosiklin analogu olan iloprost ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Olschewski ve ark yaptığı çalışmada geleneksel tedavi yöntemlerine dirençli primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonu olan 19 hastada 3 ay süre ile günde 6-12 kez iloprost uygulanmış (50-200 mikrog/d), 8 hastanın fonksiyonel kapasitesi düzelirken, 7 hastada değişmemiş, 3 hastanın sağ kalp yetersizliği, 1 hastanın da sepsisle yi-



**Şekil 1.** İloprost inhalasyonundan önce ve sonra ekokardiyografik görüntüler





Şekil 2. Sildenafilden (solda) ve iloprost + sildenafilden sonra ekokardiyografik görüntüler

tirildiği bildirilmiş. Hemodinamik değişkenler ve 6 dk.lık yürüme testinde anlamlı düzelme saptanmış ve bu çalışma ile iloprostun geleneksel tedavi yöntemlerine dirençli pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliğinde kullanılabilecek yeni bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmış (4). Aynı araştırıcının primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonlu olgularda yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmasında inhale iloprostun plaseboya göre 6 dakikalık yürüme testini ve fonksiyonel kapasiteyi anlamlı olarak iyileştirdiği bildirilmiştir (5). Schermuly ve ark kısa etki süresi nedeni ile gün içinde çok sayıda uygulaması gereken iloprostun etkinliğini deneysel olarak pulmoner hipertansiyon oluşturulan tavşan modelinde fosfodiesteraz varlığında ve yokluğunda incelemiştir (6). Söz konusu çalışmada fosfodiesteraz inhibitörünün prostonoid ile birlikte uygulanmasının pulmoner arter basıncındaki azalmayı sağlayan seçici pulmoner vazodilatör etkiyi artırıp, süresini uzattığı gösterilmiştir.

Sildenafil cGMP spesifik fosfodiesteraz tip 5'in seçici inhibitörüdür. Bu yolla cGMP düzeyini yükseltir ve vazodilatasyon yapar. Bu etki pulmoner yatakta da ortaya çıkar ve pulmoner arter basıncı düşer (7). Watenable ve ark. bildirdiği primer ve bir kollajen vasküler hastalığa sekonder pulmoner hipertansiyon olgularında sildenafilin akut etkisini belirlemek amacıyla kateter sırasında 50 mg sildenafil verilmiş ve daha sonra hastalara günlük 50 mg. sildenafil 3 ay

süre ile verilmeye devam edilmiş. Hastalar 3. ay sonunda son sildenafil dozundan 15 saat sonra ikinci kez kateter ile değerlendirilmiş; sildenafilin aortik basıncı değiştirmedeği ancak pulmoner vasküler rezistansı azaltarak pulmoner arter basıncını anlamlı olarak düşürdüğü saptanmış. Uzun süreli kullanımda yan etki ve ilacın akut etkisine tolerans gelişmeksizin fonksiyonel kapasitede düzelme (NYHA 3'ten 2'ye) bildirilmiştir (8). Michelakis ve ark. primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonda inhale nitrik oksit (NO) (80 ppm) ve sildenafilin (75 mg) ayrı ayrı ve kombinasyon olarak kullanımının pulmoner vasküler rezistansa etkilerininini incelemişler, tek doz oral sildenafilin selektif pulmoner vazodilatör olan inhale NO kadar etkin olduğunu, pulmoner vasküler rezistansda önemli derecede azalma yaptığını ve kombine kullanımları halinde bu azalmanın daha da fazla olduğunu saptamışlardır (9).

Ghofrani ve ark. oral sildenafilin tek başına ve inhale iloprost ile birlikte etkinlik ve güvenilirliğini fonksiyonel kapasitesi evre 3-4 olan 30 primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon hastasından incelemiş, en iyi pulmoner arter basıncı azalmasını 50 mg sildenafil+iloprost alan grupta daha sonra 12,5 mg sildenafil+iloprost alan hastalarda saptanmış. İloprost ve sildenafil kombinasyonu 3 saatten uzun etki ve sinerjik etkileşme göstermiştir (10). Wilkens ve ark. yaptığı çalışmada ise 5 primer pulmoner hipertansiyonlu hastaya iloprost (8-10 mikrog) ve 25 mg

sildenafil ve kombinasyon tedavisi uygulanmış. Pulmoner arter basıncında tek başına iloprost ile  $9,4 \pm 1,3$  mmHg, sildenafil ile  $6,4 \pm 1,1$  mmHg'lık bir düşme saptanmış, iloprost+sildenafil kombinasyonu ile ise  $13,8 \pm 1,4$  mmHg basınç azalması izlenmiş ve bu azalma yalnız iloprosta göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur (11).

Histiositosis X'e bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen bizim olgumuzda ise 25 mcg iloprost inhalasyonu ile pulmoner arter basıncında 23 mmHg'lık, 25 mg'lık tek doz sildenafil ile de 11 mmHg'lık bir azalma saptadık, ikisinin kombine edilmesi ile pulmoner arter basıncının belirgin azaldığını (39 mmHg) gözledik. Pulmoner arter diyastolik basıncında da sadece kombinasyon tedavisi ile azalma oldu. Sildenafil 100 mg/gün ve inhale iloprost 100 mcg/gün kombinasyonu ile üç günlük tedavi sonrası bu azalmanın devam ettiği ve hastanın fonksiyonel kapasitesinde bir miktar iyileşme olduğunu saptadık.

Prostosiklin analoglarının pulmoner arter basıncı üzerine etkileri daha çok primer pulmoner hipertansiyonlu olgularda araştırılmıştır. Pulmoner hipertansiyonda İloprost'un etkilerinin plasebo ile karşılaştırıldığı yakın zamanda yayınlanan Olchewski ve ark.'nın çalışmasında primer pulmoner hipertansiyonlu olguların yanısıra sekonder pulmoner hipertansiyonlu olgular da çalışılmış, her iki grupta da plaseboya göre iloprost daha faydalı olmuş, fonksiyonel kapasitede düzelleme primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonlu olgularda benzer oranlarda iken, 6 dakikalık yürüme testindeki artış primer pulmoner hipertansiyon grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (5). Olgumuz, Histiositosis X gibi çok nadir görülen bir nedene bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonun iloprost ve sildenafil ile azalması ve klinik rahatlamanın görülmesi bakımından ilginçtir.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada warfarin ve iloprost almakta olan primer pulmoner hipertansiyonlu bir olguya 200 mg/gün dozunda uygulanan sildenafil'in pulmoner arter basıncını bir günlük kullanım sonrası 112 mmHg'dan 73 mmHg'ya bir aylık kullanım sonrası ise 78 mmHg'ya geriletmediği bildirilmiştir (12).

**Sonuç:** Histiositosis X'e bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprostun yanına eklenen oral sildenafilin pulmoner arter basıncını etkin olarak düşürdüğü ve hastanın fonksiyonel kapasitesini iyileştirebileceği görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Harari S, Comel A: Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001;18:253-62
2. Watenable R, Tatsumi K, Hashimoto S: Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. Intern Med 2001;40:998-1003
3. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al: Severe pulmonary hypertension in Histiocytosis X. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:216-23
4. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmenl T, et al: Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension an uncontrolled trial: German PPH study group. Ann Intern Med 2000;132:435-43
5. Olschewski H, Simonneau G, Galie N: Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. N Eng J Med. 2002;347:322-9
6. Schermuly RT, Krupnik E, Tenor H, et al: Coaerosolization of phosphodiesterase inhibitors markedly enhances the pulmonary vasodilatory response to inhaled iloprost in experimental pulmonary hypertension maintenance of lung selectivity. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1694-700
7. Bogdan M, Humbert M, Francoual J, et al: Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Thorax 1998;53:1059-62
8. Watenable H, Ohaski K, Takeuchi K, et al: Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 2002;71:398-402
9. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al: Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patient with inhaled nitric oxide. Circulation 2002;105:2398-403
10. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2002;136:515-22
11. Wilkens H, Guth A, König J, et al: Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patient with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001;104:1218-22
12. Diker E, Aydoğdu S: Oral sildenafil sitratın sradışı bir kullanımı. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:208-210