

Pulmoner arter hipertansiyonunda multidisipliner yaklaşımla iki yıllık tanı ve tedavi deneyimimiz

Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension

Dr. Lale Tokgözoğlu, Dr. Ali Akdoğan,¹ Dr. Sercan Okutucu, Dr. Ergün Barış Kaya, Dr. Kudret Aytemir, Dr. Hilmi Özkutlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi, Ankara

Amaç: Ülkemizde pulmoner arter hipertansiyonlu (PAH) hastaların prognozuna ait veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, multidisipliner yaklaşımla ileriye dönük olarak takip edilen PAH'li hastalarda tanı ve tedavi deneyimimiz değerlendirildi.

Çalışma planı: Hastanemizin Pulmoner Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından iki yıl boyunca ileriye dönük olarak izlenen 51 hasta (32 kadın, 19 erkek; ort. yaş 45.4±9.7) çalışmaya alındı. Hastaların tanı dağılımı şu şekildeydi: İdiyopatik/ailesel PAH (n=9), bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH (n=16), doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH (n=11), pulmoner veno-okluziv hastalık (n=1), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (n=10) ve diğer nedenler (n=4). Hastalar üç ayda bir klinik olarak ve altı dakika yürüme testi, transtoraksik ekokardiyografi ve BNP düzeyleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama pulmoner arter basıncı 54.7±18.8 mmHg bulundu. Tanı anında fonksiyonel kapasite dokuz hastada (%17.7) NYHA sınıf II, 28 hastada (%54.9) sınıf III, 14 hastada (%27.5) sınıf IV idi. Otuz yedi hastaya (%72.6) spesifik farmakolojik ajanlar ile tedavi uygulandı. On dokuz hastanın (%51.4) tedavisinde değişiklik yapıldı. Dokuz hastada (%17.7) tedaviyle NYHA sınıfında en az bir basamak azalma görülürken, 25 hastanın (%49) fonksiyonel kapasitesinde değişiklik olmadı. On yedi hastada (%33.3) klinik kötüleşme izlendi ve bu hastaların 11'i (toplam grubun %21.6'sı) kaybedildi. Ölen tüm hastaların NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV idi. Ölen ve yaşayan hastalar arasında ortalama pulmoner arter basıncı (72.5±18.7 mmHg ve 49.8±21.2 mmHg), tanı anındaki BNP düzeyi (293.8±88.3 pg/ml ve 141.6±62.1 pg/ml) ve altı dakika yürüme mesafesi (123.8±41.3 m ve 200.7±52.1 m) anlamlı derecede farklılık gösterdi (p<0.05).

Sonuç: Son 20 yılda sonlanım noktalarında iyileşme-ler rağmen PAH tanısı hastalığın ancak geç döneminde konmakta ve hastaların çoğunluğunda şiddetli işlevsel ve hemodinamik sorunlar yaratmaktadır.

Anahtar sözcükler: Hipertansiyon, pulmoner/etiyoloji/tedavi; Türkiye/epidemioloji; tedavi sonucu.

Objectives: Information is limited on the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in Turkey. We evaluated our multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in PAH patients.

Study design: The study included 51 patients (32 women, 19 men; mean age 45.4±9.7 years) who were prospectively monitored during a two-year period by the PAH Working Group in our hospital. The diagnoses were as follows: idiopathic/familial PAH (n=9); PAH associated with connective tissue disease (n=16), congenital heart disease (n=11), and with pulmonary veno-occlusive disease (n=1); chronic thromboembolic pulmonary hypertension (n=10), and other causes (n=4). The patients were assessed every three months with clinical examination, six-minute walk test, transthoracic echocardiography, and BNP levels.

Results: The mean pulmonary artery pressure was 54.7±18.8 mmHg. Functional capacity was NYHA class II in nine patients (17.7%), class III in 28 patients (54.9%), and class IV in 14 patients (27.5%). Thirty-seven patients (72.6%) received treatment with specific pharmacological agents, in whom 19 patients (51.4%) required modifications during treatment. Nine patients (17.7%) benefited from treatment with decreases of at least one NYHA class, whereas NYHA class remained unchanged in 25 patients (49%). Seventeen patients (33.3%) exhibited clinical deterioration, of whom 11 died with an overall mortality of 21.6%. Patients who died were all in NYHA class III or IV and significantly differed from those who survived with respect to mean pulmonary artery pressure (72.5±18.7 mmHg vs. 49.8±21.2 mmHg), BNP level at the time of diagnosis (293.8±88.3 pg/ml vs. 141.6±62.1 pg/ml), and six-minute walk distance (123.8±41.3 m vs. 200.7±52.1 m) (p<0.05).

Conclusion: Despite relative improvements in the end points over the last two decades, PAH is detected late in the course of the disease, resulting in severe functional and hemodynamic problems in the majority of patients.

Key words: Hypertension, pulmonary/etiology/therapy; Turkey/epidemiology; treatment outcome.

Geliş tarihi: 08.05.2009 Kabul tarihi: 02.07.2009

Yazışma adresi: Dr. Sercan Okutucu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 305 17 81 e-posta: sercanokutucu@yahoo.com

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH), bir grup hastalığın oluşturduğu ve pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler dirençte ilerleyici artış ile seyreden klinik tablodur.^[1,2] Son on yılda PAH patogenezi ve tedavisinde elde edilen ilerlemeler kötü prognozlu bu hastalığa olan ilgiyi artırmış ve yeni umutlar doğurmuştur.^[1] Pulmoner hipertansiyon (PH), ortalama PAB'nin istirahat sırasında >25 mmHg veya egzersiz sırasında >30 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır.^[1,3] Sıklıkla kardiyak veya pulmoner hastalığa bağlı gelişir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve bağ doku hastalıkları PH'ye yol açan diğer nedenlerdir. Pulmoner hipertansiyon sıklığı ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersiz olmakla birlikte, Fransa ve İsviçre'de en sık PAH nedeni olarak idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu, İskoçya'da ise bağ doku hastalıkları bildirilmiştir.^[4,5]

Kardiyak hastalıklar pulmoner kan akımını ya da venöz basıncı artırarak PH'ye neden olurken, pulmoner hastalıklar arteriyol düzeyinde kompresyon ve distorsiyon, hipoksik vazokonstriksiyon ve intravasküler obstrüksiyona yol açarak PH'ye neden olurlar.^[1,3,6] İdiyopatik PAH orta yaşlı kadınlarda daha sık görülürken, kronik tromboembolik PH erkeklerde daha siktir. İdiyopatik PAH patogenezinde küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerdeki hasar sorumlu tutulmaktadır. Bu hasar intimal proliferasyona neden olur. Endotel disfonksiyonu, iyon kanal işlevleri, kalsiyum homeostazisi, trombosit ve endotel iletişimindeki değişiklikler, intravasküler tromboz, artmış vasküler reaktivite, proliferasyon, yeniden şekillenme, ilerleyici obliteratif vaskülopati patogeneizde rol oynayan diğer önemli etkenlerdir.^[1,3,6] Başlangıçtaki yakınmalar çabuk yorulma ve nefes darlığı olabilir, eğer yüksek klinik şüphe yoksa gözden kaçabilir. Bazı hastalar nefes darlığı ile birlikte anjina tipi ağrılar tarif edebilir.^[1] Erken evrede hastalığın yakalanması oldukça güçtür.

Pulmoner arter hipertansiyonu çok yönlü bir hastalık olduğundan, tanı ve tedavi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Ülkemizde PAH ile ilgili kayıt sistemleri yeni oluşturulmaya başlanmaktadır; hastaların tedavisi ve prognozu ile ilgili bilgiler ise kısıtlıdır. Bu çalışmada, hastanemizin Pulmoner Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından, multidisipliner yaklaşımla takip edilen hastaların iki yıllık izlemi, mortalite ve morbidite oranları değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Mart 2007'de çalışmalarına başlayan Pulmoner Hipertansiyon Çalışma Grubu, hastanemizin erişkin

kardiyolojisi, göğüs hastalıkları ve kalp damar cerrahisi anabilim dallarından, iç hastalıkları anabilim dalı romatoloji ünitesi ve yoğun bakım ünitesinden, çocuk hastalıkları anabilim dalı kardiyoloji bölümü ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu öğretim üye ve görevlilerinin katılımıyla oluşmuştur. Çalışmaya, Mart 2007 ile Mart 2009 tarihleri arasında, iki yıl boyunca ileriye dönük olarak izlenen 51 hasta (32 kadın, 19 erkek; ort. yaş 45.4±9.7) alındı. Tanı için ekokardiyografi yeterli bulunmayıp, tüm hastalarda tanı mutlaka sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulandı. İşlem öncesi ve işlem sırasında kalp hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kan basıncı, pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu ve EKG monitörizasyonu yapıldı. Sağ kalp kateterizasyonu Swan-Ganz kateteri kullanılarak yapıldı. Sağ atriyal ortalama, sağ ventrikül sistol ve diastol sonu, pulmoner arter sistol ve diastol sonu basınçları, santral venöz oksijen saturasyonu kaydedildi. Bu verilerden pulmoner vasküler direnç hesaplandı. Kardiyak debi, termodilüsyon yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tüm hastalara adenozin ile vazoreaktivite testi yapıldı. Hastalara ayırıcı tanıya yönelik, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, hematolojik ve serolojik tetkikler (anti-HIV antikorları, antifosfolipid antikorları, antinükleer antikorlar, anti-sentromer antikorları, anti-SCL 70 ve ribonükleoproteinler), akciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı analizi, gecelik oksimetre ölçümü, akciğer bilgisayarlı tomografisi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, batin ultrasonografisi yapıldı.

Hastalar Venedik sınıflamasına göre, idiyopatik/ailesel PAH (n=9), bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH (n=16), doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH (n=11), pulmoner veno-oklüziv hastalık (n=1), kronik tromboembolik PH (n=10) ve diğer nedenler (n=4) şeklinde sınıflandırıldı. Hastalar iki yıl boyunca üç ayda bir izlendi. İzlemede, semptomların değerlendirilmesi yanı sıra altı dakika yürüme testi, transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı ve BNP düzeyleri ölçüldü. Hastanemiz dışında gerçekleşen ölüm nedenleri konusunda hasta yakınlarından bilgi alındı.

İstatistiksel değerlendirme. Veriler SPSS (sürüm 15.0 for Windows) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı; en küçük ve en büyük değerleri belirlendi. Farklı etyolojilere bağlı PAH grupları arasındaki karşılaştırmalar, verilerin non-parametrik özelliklere sahip olması dolayısıyla Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Ölen hastalar ile yaşayan hastalar, sürekli değişkenler açısından Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri

	Pulmoner arter hipertansiyonu nedenleri				Toplam
	İdiyopatik (n=9)	Kronik tromboembolik (n=10)	Doğuştan kalp hastalığı (n=11)	Bağ doku hastalığı (n=16)	
Yaş	47.0±8.3	55.0±4.0	32.6±7.3	47.1±6.1	45.4±9.7
Pulmoner arter basıncı					
Sistolik (mmHg)	75.7±25.4	97.2±27.8	87.0±23.6	61.8±16.2	81.5±27.8
Ortalama (mmHg)	53.8±21.1	65.4±21.8	58.4±14.5	44.7±10.2	54.7±18.8
Diyastolik (mmHg)	38.5±16.9	43.4±16.5	40.6±14.4	30.9±10.7	38.9±14.9
Altı dakika yürüme testi (m)	161.4±42.1	193.8±51.3	201.4±51.9	159.1±39.0	184.3±46.7
BNP düzeyi (pg/ml) [*]	140.4±72.1	203.8±58.1	129.1±39.0	191.4±51.9	174.3±66.7
Ölen hasta sayısı ve yüzdesi	1 (%11.1)	5 (%50)	–	4 (%25)	11 (%21.6)**

^{*}Tanı anındaki BNP düzeyleri; ^{**}Ölen 1 hasta diğer nedenlere bağlı PAH grubundaydı.

tırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarla ilişkili klinik özellikler Tablo 1'de gösterildi. Ortalama yaş açısından en genç grubu doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH (32.6±7.3) oluştururken, en yaşlı grubu kronik tromboembolik EPH (55±4) oluşturmaktaydı. En sık PAH nedeni bağ doku hastalıkları idi (16 hasta, %31.4). Bu grupta 12 hasta sistemik skleroz, iki hasta romatoid artrit, bir hasta romatoid artrit ve Sjögren sendromu, bir hasta skleromiksödem tanıları ile takip edilmekteydi. İdiyopatik/ailesel PAH grubunda yalnızca bir hastada ailesel PAH vardı. Doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda 10 hastada ventriküler septal defekt, bir hastada atriyal septal defekt vardı. Ventriküler septal defekti olan hastalardan üçüne daha önce düzeltici cerrahi yapılmıştı. Diğer nedenlere bağlı PAH grubunda sınıflandırılan dört hastanın ikisinde akciğer parenkimal hastalığıyla orantısız yüksek PAB vardı, bir hasta sarkoidoz öntanısı ile izlenmekteydi, bir hastanın kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu vardı. Kronik tromboembolik PH olan hastaların birinde antifosfolipid sendromu, bir diğerinde sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu tanıları konmuştu; ayrıca, bir hasta sistemik skleroz tanısı ile izlenmekteydi.

Tüm hasta grubunda ortalama PAB 54.7±18.8 mmHg bulundu. En yüksek ortalama PAB kronik tromboembolik PH olan hastalarda (65.4±21.8 mmHg), en düşük ise bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH olan hastalarda (44.7±10.2 mmHg) görüldü.

Hastaların büyük bir kısmında (n=28, %54.9) tanı anındaki fonksiyonel kapasite New York Kalp Birliği (New York Heart Association - NYHA) sınıf III idi. Fonksiyonel kapasite dokuz hastada (%17.7) sınıf II, 14 hastada (%27.5) sınıf IV idi.

Altı dakika yürüme testinde ortalama yürüme mesafesi 184.3±46.7 m bulundu. Bu açıdan en yüksek değer 201.4±51.9 metreyle doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili PAH grubunda, en düşük değer ise 159.1±39.0 metreyle bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda elde edildi.

Tanı anında en yüksek BNP düzeyleri kronik tromboembolik PH grubunda (203.8±58.1 pg/ml), en düşük BNP düzeyleri ise doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili PAH grubunda (129.1±39.0 pg/ml) görüldü.

Toplam dört (%7.8) hastada (1 romatoid artrit, 3 idiyopatik PAH) vazoreaktivite testi pozitif. Toplam 37 hastaya (%72.6) spesifik farmakolojik ajanlar (bosentan, sildenafil, iloprost veya epoprostenol) ile tedavi uygulandı. Bunların altısı (%16.2) idiyopatik/ailesel PAH grubunda, 14'ü (%37.8) bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda, altısı (%16.2) doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda, biri (%2.7) pulmoner veno-okluziv hastalık grubunda, üçü (%8.1) diğer PAH nedenleri grubunda, yedisi (%18.9) kronik tromboembolik PH grubunda idi. İzlem boyunca 19 hastanın (%51.4) tedavisinde değişiklik yapıldı. Yirmi sekiz hastaya (%75.7) tek ilaçla tedavi, dokuz hastaya (%24.3) çoklu ilaç tedavisi uygulandı (2 hasta sildenafil ve iloprost, 2 hasta bosentan ve sildenafil, 2 hasta bosentan ve iloprost, 3 hasta bosentan, iloprost ve sildenafil). Çoklu ilaç tedavisine başlanan hastalara daha önce monoterapi uygulanmıştı (4 hastaya bosentan, 3 hastaya iloprost, 2 hastaya sildenafil). Pulmoner veno-okluziv hastalık tanısı ile izlenen bir hastaya sildenafil tedavisine başlandı. Klinik düzelme sağlanmadığı için, literatürde tek bir olgu raporu şeklinde bildirilen^[7] imatinib tedavisine başlandı, fakat klinik yarar gözlenmedi.

Ailesel PAH tanısı ile izlenen bir hasta yurtdışında transplantasyon listesine alındı. Kronik tromboembolik PH'li 10 hastanın üçü endarterektomi ameliyatı

için uygun bulundu. Bir hasta ameliyat öncesinde kaybedildi; ameliyat edilebilen iki hastanın birinde NYHA fonksiyonel sınıfı IV'ten II'ye geriledi, NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan diğer hasta ise ameliyat sonrası erken dönemde kaybedildi.

Toplam dokuz hastada (%17.7) tedaviyle fonksiyonel kapasitede düzelme (en az bir sınıf azalma) görülürken, 25 hastanın (%49) fonksiyonel kapasitesinde değişiklik olmadı. On yedi hastada (%33.3) klinik kötüleşme izlendi ve bu hastaların 11'i (toplam grubun %21.6'i) yaşamını yitirdi. Ölümün tümü PAH/kronik tromboembolik PH ile ilişkili nedenlere bağlıydı. Bir hasta ameliyat sonrası dönemde, iki hasta ani ölüm nedeniyle kaybedildi. Sekiz hasta (%72.7) ise sağ kalp yetersizliği semptomlarında artış sonrasında kaybedildi. Bu hastaların biri idrar yolu enfeksiyonu, bir diğeri pnömoni nedeniyle de tedavi görmekteydi. Hastalık gruplarına göre kaybedilen hastaların dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda ölüm olmadı.

Ölen tüm hastaların NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf III veya IV idi; bu sınıflardaki hastalarda mortalite oranı %26.2 bulundu. Ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında, ortalama yaş (45.7±8.0 ve 45.3±8.9) ve cinsiyet (7 kadın-4 erkek ve 25 kadın-15 erkek) açısından fark olmadığı; ortalama PAB'nin (72.5±18.7 mmHg ve 49.8±21.2 mmHg; p<0.05) ve tanı anındaki BNP düzeylerinin (293.8±88.3 pg/ml ve 141.6±62.1 pg/ml; p<0.05) ölen hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek; altı dakika yürüme mesafesinin ise daha kısa olduğu gözlemlendi (123.8±41.3 m ve 200.7±52.1 m; p<0.05).

TARTIŞMA

Son 10 yıldır, PAH tedavisinde kaydedilen büyük ilerlemelere karşın, hastalığın prognozu halen kötüdür. Bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda önemli oranda hastada seyir kötüleşmekte ve ek tedavilere gereksinim duyulmaktadır.^[8,9] Çalışmamızda da hastaların yaklaşık beşte biri kısa takip süresi içinde kaybedilmiş ve hastaların yarısında tedavilerinin tekrar düzenlenmesi gerekmiştir. Bu veriler PAH'de prognozun kötü ve hastalık seyrinin ilerleyici olduğunu desteklemektedir.

Pulmoner arter hipertansiyonunun klinik seyrinde, tedaviye erken dönemde başlanması ve yeni farmakolojik ajanların birarada kullanımı günümüzde halen tartışılmakta olan iki tedavi stratejisidir. Hastaların dinamik takibi, klinik ve hemodinamik hedefler göz önüne alınarak çoklu ilaç tedavisi ile takip edilmeleri ile başarı şansının artabileceği öne sürülmüştür.^[9]

Ancak, çoklu ilaç tedavisi konusunda veriler sınırlıdır. Fosfodiesteraz inhibitörleri, endotelin-1 reseptör antagonistleri ve prostoglandin analoglarının birlikte kullanımını konusunda olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da, bu tedaviler az sayıda hastada yapılmış ve çarpıcı başarılı sonuçlar elde edilememiştir.^[1,6]

NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf II hastalarda endotelin-1 reseptör antagonisti bosentan ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastalığın erken tedavisi ile klinik kötüleşmenin önlenebileceği gösterilmiştir.^[10] Yakın zamanda yayımlanan tedavi kılavuzlarında, sildenafil tedavisinin yalnızca fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan olgularda değil, sınıf II olan olgularda da kullanılabilirliği belirtilmiştir.^[2,6] Ancak, halen yanıtlanmamış sorular vardır. Çalışmamızda olduğu gibi, Fransa'da 17 merkezde 674 hasta ile yapılan bir çalışmada da hastaların büyük çoğunluğuna tanı geç evrelerde konmuştur. Yirmi yıl sonrasında tanı konduğu dönemde hastaların NYHA fonksiyonel sınıfları arasında farklılık olmadığı görülmüştür.^[11] Nitekim, Kayıkçıoğlu ve Kültürsay^[12] tarafından yapılan bir çalışmada da, pulmoner hipertansiyonlu hastaların %68'inin tanı anındaki fonksiyonel kapasitesinin sınıf III-IV olduğu bildirilmiştir. Semptomların silik olması ve ancak ileri evrelerde ortaya çıkması nedeniyle, nadir olan bu hastalığa erken tanı konabilmesi olası görünmemektedir. Risk grubu olarak tanımlanabilecek hasta gruplarında ekokardiyografi ile tarama yapılması akla yatkın erken tanı yöntemi olarak görülmekle birlikte, günümüzde yalnızca sistemik sklerozlu hastalarda yıllık ekokardiyografi ile PAH taraması yapılması önerilmektedir. İdiyopatik ve ailesel PAH'li hasta yakınları için de genetik danışmanlık verilmelidir.^[1,6]

Pulmoner arter hipertansiyonu heterojen bir hastalık grubunda görülen klinik tablodur. Var olan farmakolojik ajanların etkinliğine dair veriler büyük oranda idiyopatik PAH'li hastaların çoğunlukta olduğu çalışmalardan elde edilmiştir. Takip ettiğimiz hastaların büyük bir kısmını bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH oluşturmaktadır. Bu dağılım farkı tersiyer bir merkez olmamıza bağlı olabilir. Çalışmamızda ölümlerin büyük çoğunluğu bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH ve kronik tromboembolik PH'li hastalarda görülmüştür. Bu bulgu literatürle uyumludur.^[13,14] Bu iki grupta tanı anındaki BNP düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek olması, sağ kalp yetersizliğinin bu gruplarda daha ileri evrede olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca, bağ doku hastalığı olan gruptaki altı dakika yürüme testi mesafesi diğer gruplara göre daha düşüktür. Yaşayan ve ölen hastalar ara-

sında, ortalama PAB, tanı anındaki BNP düzeyleri ve altı dakika yürüme testi mesafeleri açısından görülen belirgin fark, ölen hasta grubundaki sağ kalp yeterliliğinin derecesinin daha ileri olması ve hastalığın daha geç evrede tanınmasına bağlı olabilir.

İdiyopatik PAH'li hastalarda tedavi ile daha başarılı sonuçlar alındığı bilinmektedir.^[1,6] Erken tedaviye başlanması açısından düşünüldüğünde, yine hastalık gruplarının heterojenitesi göz önünde tutulmalıdır. Doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'li hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları daha uzun süre korunmakta, hastalığın ilerlemesi PAH'li diğer hastalara göre daha yavaş seyir izlemektedir.^[15] Bu bulgu hasta gruplarında tedaviye başlama zamanının kararlaştırılması açısından da farklar olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'li hastalarda BNP düzeylerinin en düşük, altı dakika yürüme testi mesafelerinin en yüksek olması, bu hastalarda diğer PAH gruplarına göre prognoz daha iyi olmasını destekler niteliktedir. Ayrıca, bu grupta takip süresi boyunca hiç ölüm gözlenmemiştir.

Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu klinikte sık karşılaşılan klinik tablolardır. Pulmoner tromboemboli öyküsü olan hastaların ancak %0.1-0.5'inde kronik tromboembolik PH geliştiği düşünülmektedir.^[16] Tromboembolik olaylar dışında ventrikülo-atriyal şant, enfekte kalp pilleri, splenektomi, antifosfolipid antikor pozitifliği, faktör VIII yüksekliği, kronik tromboembolik PH gelişmesinde diğer risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^[17] Pulmoner arter hipertansiyonu ve kronik tromboembolik PH patogenezinin ortak noktalar içerdikleri ve benzer tedavilerden yarar görebilecekleri düşünülmektedir.^[13] Ancak, kronik tromboembolik PH'de etkili olduğu bilinen en önemli yöntem endarterektomidir. Hastalar ameliyat açısından dikkatle değerlendirilmelidir.^[17] Çalışmamızda yalnızca üç hasta ameliyata uygun bulunmuş ve ameliyatı gerçekleştirilebilen iki hastanın birinde belirgin klinik düzelme sağlanmıştır. Yeni farmakolojik ajanların ameliyat öncesi ve sonrası kullanımları araştırılmaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan gerek PAH gerek kronik tromboembolik PH'li hastalarda transplantasyon önemli bir tedavi seçeneğidir; ancak, günümüzde sınırlı sayıda merkezde ve az sayıda hastada gerçekleştirilmektedir.^[1,6]

Sonuç olarak, nadir ve mortalitesi yüksek PAH tedavisinde, tüm gelişmelere karşın aydınlatılmamış birçok nokta bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda, önemli oranda hasta klinik kötüleşme göstermekte ve ek tedavilere gereksinim

duyulmaktadır. Pulmoner hipertansiyon tedavisi için erken tanının büyük önemine rağmen, hastaların çoğunda tanı geç dönemde konabilmektedir. Etkili olduğu gösterilmiş tedavilerin varlığında, mortalitesi yüksek bu hasta grubunda uzun süreli plasebo kontrollü çalışmaların gerçekleştirilemeyeceği açıktır. Yeni yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için prognostik önemi olan parametre ve yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu aşamada hastalık tedavisinde karşılaşılan sorunların çözümünde güvenilirliği yüksek verilerin toplanması çok önemlidir. Tanı, tedavi ve hasta izleminde multidisipliner yaklaşım uygulayan deneyimli merkezler PAH tedavisinde başarı şansını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
3. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86 Suppl 1:11-13.
4. Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008;138:379-84.
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
6. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-28.
7. Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF, Vonk-Noordegraaf A. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008;32:232-5.
8. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with

- first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005;26:1895-902.
9. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-63.
 10. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
 11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
 12. Kayıkçıoğlu M, Kültürsay H. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla 7 yıllık deneyimimiz: Tek merkezin tanısal yaklaşımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:279-85.
 13. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595-600.
 14. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):5S-12S.
 15. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
 16. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
 17. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 589-93.