

## Erişkin kadın hastalarda Eisenmenger sendromuna yaklaşım ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda spesifik tedavi: Tek merkeze ait klinik sonuçlar ve beş yıllık izlem

### The management of adult female patients with Eisenmenger syndrome and advanced pulmonary arterial hypertension treatment: single center experience and follow-up for 5 years

Dr. Gülten Taçoy, Dr. Hatice Duygu Başer, Dr. Sedat Türkoğlu, Dr. Atiye Çengel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Eisenmenger sendromu (ES) doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) en ilerlemiş formudur. Bu çalışmada ES'ye yaklaşımı, takip ve PAH'a spesifik tedavinin uygulanma özelliklerini, ortalama 5 yıllık izlem sonrasında klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Çalışma planı:** 2008-2013 Mayıs tarihleri arasında takip edilen ES'li kadın hastalar çalışmaya alındı. Hastalar ortalama 5 yıl süre ile izlendi. Klinik bulgular, laboratuvar, BNP düzeyi, transtoraksik ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ve 6 dk yürüme testi (6 DYT) bulguları kaydedildi. Spesifik tedavi için hastalara kılavuzların önermiş olduğu şekilde bosentan, iloprost ve sildenafil tek başına ya da kombinasyon şeklinde başlandı. Üç aylık takiplerde mortalite, hastaneye yatma ihtiyacı, ek PAH tedavi ihtiyacı gibi veriler değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 12 hasta alındı. Tüm hastalar kadın olup, ortalama yaş 36.5 idi. Prognostik ekokardiyografik veriler olarak, hastaların yüksek pulmoner arter basınç değerleri ( $109.81 \pm 24.94$  mmHg) ile alakalı olarak sağ ventrikül duvar kalınlığının ileri düzeyde arttığı, sağ atriyum basınçlarının nispeten yüksek olduğu, hastaların %40'ında ciddi pulmoner yetersizliğin bulunduğu, pulmoner akselerasyon zamanının kısaldığı, sol ve sağ ventriküllere ait miyokardın doku Doppler hızlarının düşük olduğu, sağ atriyum alanı/sol atriyum alanı oranının arttığı ( $1.35 \pm 0.40$ ), sağ ventrikül fraksiyone alan değişim değerinin düşük olduğu saptandı. Ortalama 5 yıllık takip süresinin sonunda toplam 16 olay meydana geldi. Hastaların 8'inde kombinasyon tedavisi gerekti.

**Sonuç:** Eisenmenger sendromu ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle özelleşmiş merkezler tarafından takip edilmesi gereken, çoklu sistemi etkileyen ve spesifik PAH tedavisinden klinik fayda sağlanan hastalık grubudur.

#### ABSTRACT

**Objectives:** Eisenmenger syndrome (ES) occurs as the most advanced form of pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with congenital heart disease. In this study, we aimed to evaluate the management of ES patients, follow-up and specific PAH treatment applying and clinical outcomes during 5 years.

**Study design:** During the period of the month between May 2008 and 2013 ES female patients were included in the study and followed an average for 5 years. Clinical findings, brain natriuretic peptide levels, transthoracic and right heart catheterization findings, 6-min walking test distance were recorded. PAH specific treatment as bosentan, iloprost and sildenafil was given to patients according to guidelines. The patients were evaluated with 3 months intervals as requirement for hospitalization, combination treatment, and mortality.

**Results:** A total of 12 patients were included in the study. All of the patients were women, the mean age was 36.5. As prognostic echocardiographic data, the patients had high pulmonary artery pressure ( $109.81 \pm 24.94$  mmHg) related with increased right ventricular wall thickness, elevated right atrial pressure, severe pulmonary regurgitation in 40%, shortened pulmonary acceleration time, diminished myocardial tissue Doppler velocities of the left and right ventricles, increased right atrium area/left atrial area ratio ( $1.35 \pm 0.40$ ), lower right ventricular fractional area change. During the follow-up period of 5 years, a total of 16 events occurred. Combination treatment was required in 8 patients.

**Conclusion:** Eisenmenger syndrome is a multi-system affecting disease and due to high morbidity and mortality risk patients with ES should be followed by specialized centers. PAH specific treatment improves the disease course and survival of patients.

Geliş tarihi: 21.09.2013 Kabul tarihi: 16.01.2014

Yazışma adresi: Dr. Gülten Taçoy, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara.

Tel: +90 312 - 202 56 33 e-posta: gtacoy@gmail.com

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği



**E**isenmenger sendromu (ES), doğumsal kalp hastalığı (DKH) sebebiyle mevcut olan kardiyak defekte bağlı sol-sağ şant neticesinde pulmoner hipertansiyon gelişen ve defekt kapatılmadığı takdirde pulmoner arter basıncının (PAB) sistemik basıncın üzerine çıkması ve şantın sağdan sola dönmesi ile karakterize, organizmada çoklu sistemin etkilendiği bir klinik tablodur. ES doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) en ilerlemiş formu şeklinde ortaya çıkar. Eisenmenger sendromu tanısı koyulabilmesi için ya iki yönlü ya da tersine dönmüş şant varlığı gereklidir. Hastalarda en tanısıl bulgu santral siyanozdur.<sup>[1-3]</sup>

Eisenmenger sendromu, 1897 yılında Dr. Victor Eisenmenger ve daha sonra 1958 yılında Dr. Paul Wood tarafından tanımlanmıştır. Defekt lokalizasyonu ile birlikte defekt büyüklüğünün de sendrom gelişiminde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Otopsi çalışmalarında en küçük defekt boyutu olarak aortapulmoner düzeyde 7 mm'lik, atriyum düzeyinde ise 30 mm'lik defektlerin PAH nedeni olabildiği gözlenmiştir.<sup>[3,4]</sup> Ayrıca defektin tipi, eşlik eden kalp dışı anomali varlığı, düzeltme operasyonu uygulanıp uygulanmamış olması gibi faktörler de PAH gelişiminde dikkate alınmalıdır.

Eisenmenger sendromu hematolojik, serebrovasküler, kardiyovasküler, renal, iskelet, romatolojik ve solunum sistemlerini, bilirubin metabolizmasını etkileyen bir hastalık olduğu için bu hastaların yakın takibi gereklidir. ES'li hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma ve hayatı tehdit edebilen komplikasyonlara bağlı olarak yaşam beklentisi normal popülasyona göre kısadır.<sup>[5-7]</sup> ES'li hastaların %75'i 30'lu, %70'i

40'lı ve sadece %55'i 50'li yaşlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların tanı, tedavi ve takip yönetimi büyük önem taşımaktadır. PAH'a spesifik tedaviler olarak isimlendirilen endotelin antagonistleri, prostaglandin analogları ve sildenafil kullanımı öncesinde ES'li hastalarda hayatta kalma oranı tanı

sonrası birinci yılda %97, ikinci yılda %89, üçüncü yılda %77 olarak saptanmış olup, idiyopatik PAH'lı hasta grubuna göre oldukça iyi prognoza sahiptirler.<sup>[8]</sup> Yakın ve düzenli klinik takip ES'li hastalarda sağ kalımı önemli oranda etkilemektedir.

Bu çalışmada erişkin kadın hasta grubunda ES'ye yaklaşımı, takip ve PAH'a spesifik tedavi uygulanma özelliklerini, ortalama beş yıllık izlem sonrasında klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

2008-2013 Mayıs tarihleri arasında takip edilen 18 yaş ve üzerindeki ES'li kadın hastalar çalışmaya alındı. Geriye dönük özellikteki çalışma etik kurul tarafından onaylandı. Hastaların verileri kayıtlardan taranarak öğrenildi.

Eisenmenger sendromu ya kliniğimize başvuru öncesinde ya da izlemimiz sırasında saptandı. ES, sistemik düzeyde artmış PAB, kalp içi ya da büyük damarlarla ilişkili ve hipoksemiye sebep olan ters dönmüş ya da iki yönlü şant ve siyanoz birlikteliği olarak belirlendi. Tanı klinik ve ekokardiyografik bulguların öncülüğünde, sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanarak konuldu. Oksijen satürasyonunun istirahatte %92, egzersiz ile %87'nin altında olması anlamlı kabul edildi. Basit DKH'ya bağlı ES'li hastalar değerlendirilmeye alındı; kompleks anomalili hastalar çalışma dışı bırakıldı. Pulmoner hipertansiyon sebebi olan akciğer, karaciğer, konnektif doku hastalıkları gibi durumlar ayrıca karaciğer, böbrek hastalığı gibi herhangi bir ek hastalığı olan kişiler dışlandı. Egzersiz kapasitesi 6 dakika yürüme testi (6 DYT) ile değerlendirildi. Transkutanöz arteriyel oksijen satürasyonu pulse oksimetre ile izlendi. Elli metre uzunluğundaki koridorda, standart şekilde, kılavuzlara uygun olarak 6 DYT yapıldı. New York Kalp Derneği (New York Heart Association - NYHA) önerileri doğrultusunda fonksiyonel kapasite (FK) değerlendirildi. Tüm hastalara tanı esnasında transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Laboratuvar testleri tedavinin başlangıcında, bir hafta sonra, ardından 15 gün ara ile, takiben ayda bir ve sonrasında üç ayda bir tekrarlandı. Mortalite, hastaneye yatma ihtiyacı, ek PAH tedavisi ihtiyacı, gibi veriler değerlendirildi. Kılavuzların önerileri doğrultusunda hastalara rutin antikoagülan tedavi verilmedi. Ayrıca hastalar epistaksis, menoraji, hemoptizi, diş eti kanaması gibi ES'de trombosit fonksiyon

### Kısaltmalar:

6 DYT	6 dakika yürüme testi
BNP	Beyin natriüretik peptid
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ES	Eisenmenger sendromu
FK	Fonksiyonel kapasite
NYHA	New York Kalp Derneği
PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
SaVÇYÇ	Sağ ventrikül çıkış yolu çapı
SaVFAD	Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi
TAPSE	Triküspit kapak anuler plan sistolik ekbürsiyonu
VSD	Ventrikül septumu defekti

bozukluğu ve faktör eksikliklerine bağlı sık görülen durumlar için sorgulandı. Hastaların almakta olduğu geleneksel tedaviye devam edildi (diüretik, digoksin). Klinik bulgular, laboratuvar inceleme olarak tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyi, transtorasik ekokardiyografik inceleme, 6 DYT tekrarlandı ve kaydedildi. Ayrıca ES'li hastalarda demir eksikliğinin tedavi edilmesinin faydalı sonuçları<sup>[9]</sup> gösterildiği için, hastaların serum demir ve ferritin düzeyleri takip edildi. Serum ferritin düzeyinin 30 mcg/L ya da serum ferritin düzeyinin 50 mcg/L altında olması ve beraberinde transferrin saturasyonunun %25 altında olması demir eksikliği olarak kabul edildi<sup>[9]</sup> ve ferro glisin sülfat şeklinde ilk hafta 1x1 tablet, takip eden hafta 2x1 tablet demir tedavisi verildi. Bir ay sonra demir düzeyleri kontrol edildi.

Hastalara PAH'ya spesifik tedavi ya tarafımızdan başlandı ya da başvuru esnasında tedaviyi almakta idiler. Spesifik tedavi almayan hastalara kılavuzların önermiş olduğu şekilde bosentan, sildenafil, iloprost tek başına ya da kombinasyon şeklinde başlandı.<sup>[10,11]</sup> Bosentan ilk bir ay günde 2x62.5 mg dozunda verildikten sonra günde 2x125 mg'a çıkıldı. Sildenafil 3x1 tablet ile başlandı. Klinik yanıtın yetersizliği durumunda günde 3x2 tablete çıkıldı. Iloprost tedavisi yan etki açısından izlendi ve uygun hastalarda 9x1 ampul/gün inhalasyon dozuna çıkıldı. Hastalar uyum gösterebildiği en yüksek dozda izlenmeye devam edildi. Hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılırken sistemik ve pulmoner akımlar oranı (QP/QS) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) ölçümlerine göre defektin kapatılabilirliği, başka merkezde tamı konmuş olsa da yeniden gözden geçirildi. PAH tanısı ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg, pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB)  $\leq 15$  mmHg ve PVR  $>240$  dynxscm-5 bulunması durumunda konuldu. Ayrıca PAH'a spesifik tedavi başlangıcı öncesinde vazoreaktivite testi adenozin infüzyonu ile değerlendirildi. Kompleks doğumsal kalp defektleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %45'in altında oluşunun kriter olarak alındığı sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve koroner arter hastalığı dışlandı.

Transtorasik ekokardiyografi değerlendirmesi, Vivid 7 cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerileri doğrultusunda yapıldı (Vivid 7, Vingmed, GE). İki boyutlu görüntüler standart pencerelerden elde edildi (parasternal uzun aks, apikal iki ve dört boşluk, apikal uzun aks). Sol ventrikül diyastol ve

sistol sonu hacimleri (SVDSV, SVSSV), çapları (SVDSC, SVSSÇ), EF, sol atriyum çapı (SoAç) ve sağ atriyum çapları (SaAç) ve hacimleri ölçüldü. Sol ve sağ atriyum çapı apikal 4 boşluk penceresinde ölçüldü. Sol ve sağ atriyum alanı sistol sonunda ölçüldü. Pulmoner arter sistolik basıncı transtriküspit kapak basınç farkına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile hesaplandı. Sağ atriyum basıncının belirlenmesinde inferior vena kavanın çapı ve solunumsal cevabı değerlendirildi. Apikal dört boşluk penceresinde sürekli Doppler kullanılarak en yüksek triküspit kaçak hızı ölçüldü. Pulsed doku Doppler miyokart hızları apikal 4 boşluk penceresinde, mitral anülüs (Me, Ma, Ms) ve triküspit anülüs (Te, Ta, Ts) düzeyinde sağ ventrikül duvarı üzerinden ölçüldü. Pulsed doku Doppler görüntülemesinde miyokardın sistolik S dalgası ve erken diyastolik ve atriyum kontraksiyonu olmak üzere iki diyastolik dalga değerlendirildi.<sup>[12-15]</sup> Sağ ventrikül bazal çapı (SaVÇ) apikal 4 boşluk penceresinden diyastol sonunda ölçüldü. Parasternal uzun ve kısa aks penceresinde sağ ventrikül çıkış yolu çapı (SaVÇYÇ) ölçüldü. Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi (SaVFAD) apikal 4 boşluk penceresinden diyastol sonu alan (cm<sup>2</sup>)-sistol sonu alan (cm<sup>2</sup>)/diyastol sonu alan (cm<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Ayrıca sağ ventrikül diyastol (SaVDSV) ve sistol sonu hacimleri (SaVSSV) hesaplandı. Triküspit kapak anüler plan sistolik ekskürsyonu (TAPSE) sağ ventrikül fonksiyonunu ve M-mode ile apikal 4 boşluk penceresinden anterior triküspit anülüsüne yerleştirilen kursor ile anülüsün sistol sırasında uzunlamasına apekse doğru ne kadar yer değiştirdiğini belirleme esasına dayanır ve 15 mm üzeri normal kabul edilmektedir. Sağ ventrikül duvar kalınlığı subkostal pencereden M-mode yöntemi ile ölçüldü. Pulmoner kapak üzerinde pulsed Doppler ile pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ) ve ejeksiyon zamanı (EjZ) hesaplandı. Pulmoner yetersizlik (PY) saptanan hastalarda PY'nin ciddiyeti belirlendi. PY akımı üzerinden diyastolik pulmoner arter basıncı (PABd) hesaplandı. Hastaların kalp kateterizasyonu bulgularından PVR, sistemik vasküler rezistans (SVR), QP ve QS verileri kaydedildi.

Hastalarda klinik kötüleşme, PAH nedeniyle hastaneye yatma ihtiyacı, en az iki hafta ara ile yapılan 6 DYT mesafesinde %15 gerileme, eşlik eden BNP yüksekliği, fonksiyonel kapasitede bozulma, sağ kalp yetersizliği bulguları değerlendirildi. Hastalar alta yatan, kardiyak olmayan sebebe yönelik (örneğin enfeksiyon, anemi vb) patolojiler açısından değer-

lendirildi. Ek problem saptanmayan ve gerekli olan hastalarda ikili ya da üçlü kombinasyon tedavilerine geçildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, "SPSS for Windows ver. 16" programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SD, kategorik değişkenler ise yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Başlangıç ve izlem sonrası parametrelerin değişimi hasta sayısı az olduğu için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U-testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 12 hasta alındı. Tüm hastalar kadın olup, ortalama yaş 36.5 idi. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda en sık semptom dispne olup, fonksiyonel kapasite değerlendirmesinde hastaların %41.6'sı NYHA fonksiyonel sınıf III düzeyindeydiler. Dört hasta daha önceden varfarin kullanmaktaydı; ikisinde hemoptizi nedeniyle tedavi kesildi, diğer

iki hastada ise hiperviskozite semptomlarının varlığı ve kanama öyküsü olmaması nedeniyle yakın takiple antikoagülasyon tedavisine devam edildi. Hastaların hepsi sinüs ritminde olup %95'inde sağ aks, sağ ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Hastaların yedisinde ventrikül septumu defekti (VSD), birinde aortopulmoner pencere, birinde atriyoventriküler (AV) kanal defekti, ikisinde patent duktus arteriosus (PDA), birinde atriyum septumu defekti (ASD) mevcuttu.

Hastaların dördü tek ilaç, dördü ikili, dördü ise üçlü kombinasyon şeklinde PAH'a spesifik tedavi almaktaydı (Tablo 2). Üçlü kombinasyon tedavisi almakta olan hastalar en uzun süreden beri takipteki hastalar olup, yaklaşık 10 yıldır izlenmekte idiler ve daha ileri yaş grubunda hastalardı. Tekli ilaç kullanan hastalar ise genç hastalar idi. Hastalara spesifik tedavi başlanırken, kılavuzların belirlediği esaslara göre tanı aşamasında üç ilaç grubundan biri seçildi. Sonrasında ise, gerekli olduğuna karar verildiğinde, ikinci ve üçüncü ajan tedaviye eklendi. Hastaların iyilik haline karar verilmesi için FK'da iyileşme, 6 DYT mesafesinin özellikle genç hastalarda 500 metre ve üzerinde olması, BNP düzeyinin normal sınırlara gerilemesi, ekokar-

**Tablo 1. Klinik ve laboratuvar özellikler**

	Hastalar (n=12)		
	n	%	Ort.±SS
Yaş (yıl)	36.50		
Oksijen satürasyonu (%)			80.08±8.39
6 dak yürüme mesafesi (metre)			431.83±98.00
Bosentan	12		
Sildenafil	4		
İloprost	6		
Fonksiyonel sınıf III	5	41.6	
IV	0	0	
Fe eksikliği	5	42	
Digoksin kullanımı	4	33.3	
Diüretik kullanımı	5	41.6	
ACEI kullanımı	2	16.6	
Allopürinol kullanımı	4	41.6	
Hb (g/dl)			15.62±1.92
Hct (%)			48.20±8.03
Ürik asit (mg/dl)			5.35±1.84
Beyin natriüretik peptid (pg/ml)			367.83±292.50

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit.

**Tablo 2. Hastaların tedavilerine ait özellikler**

Hasta	Etiyoloji	Yaş	İlk tedavi	Süre	Eklenen	Süre	Eklenen	Süre
1	Aortopulmoner pencere	30	Bosentan	2007-	Iloprost-	2011-		
2	Primum tip ASD	77	Iloprost	2001-	Sildenafil	2002-	Bosentan	2008-
3	Ventriküler septal defekt	43	Bosentan	2007-	Sildenafil*	1 ay	Iloprost	2009-
4	Ventriküler septal defekt	22	Iloprost	2008-	Bosentan	2009-		
5	Patent duktus arteriyozus	25	Bosentan	2007-				
6	Patent duktus arteriyozus	43	Iloprost	2001-	Sildenafil	2003-	Bosentan	2008-
7	Ventriküler septal defekt	57	Bosentan	2007-	Sildenafil*	2009-	Iloprost	2010-
8	Ventriküler septal defekt	31	Bosentan	2007-				
9	Ventriküler septal defekt	26	Bosentan	2006-	Iloprost	9 ay.	Sildenafil	2011-
10	AV kan defekti	22	Bosentan	2011-				
11	Ventriküler septal defekt	22	Bosentan	2012-				
12	Ventriküler septal defekt	29	Iloprost	2008-	Bosentan	2008-		

(Prim: Primum; ASD: Atriyal septal defekt; AV kan defekti: Atriyoventriküler kanal defekti). (\*iki hastada sildenafil tedavisi kesildi).

diyografik parametrelerden kötü prognostik bulguların saptanmaması (TAPSE >15 mm, perikart sıvısı yokluğu vb) gerekli kriterler olarak değerlendirildi.

Hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir. Takip süresinin başlangıcında ve sonunda olmak üzere standart ekokardiyografi verileri karşılaştırıldı. Sol kalp çapları, hacimleri, EF, sağ kalp boyutları, PAB'da istatistiksel anlamlılığa ulaşan değişme gözlenmedi. PAH'lı hastalarda prognostik olarak kabul görmüş sağ kalbe ait ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Ortalama beş yıllık takip süresinin sonunda toplam 16 olay meydana geldi (Tablo 5). Mortalite ile karşılaşılmadı. Hastaların sekizinde kombinasyon tedavisine

ihtiyaç ortaya çıktı. Bu hastaların beşinde ikili, üçünde ise üçlü ilaç tedavisi gerekti. Hastaların ikisinde hemoptizi gözlemlendi, hastalardan biri üçlü kombinasyon tedavisinde idi ve aralıklarla sağ kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatma ihtiyacı gösterdi. Diğer hasta ise tekli ajan kullanmaktaydı. Bu hasta hemoptiziye sebep olabilecek ek patoloji açısından göğüs hastalıkları bölümü tarafından değerlendirildi ve hemoptizinin ES'ye bağlı olduğuna karar verildi. Hastada beraberinde FK'da gerileme, 6 DYT mesafesinde azalma, BNP düzeyinde yükselme gözlenmesi üzerine ikili kombinasyon tedavisine geçildi. Genç yaş grubundaki dört hastada ise herhangi bir komplike seyir izlenmedi; üç aylık kontrollerle almakta olduğu tek ilaçlı PAH spesifik tedavilerine devam edildi ve klinik kötüleşme hali izlenmedi. VSD sebebiyle ikili kombi-

**Tablo 3. Hastaların takip başlangıcı ve sonrasında standart ekokardiyografik verilerinin değişimi**

	Takip başlangıcı	Takip sonrası	p
Sol ventrikül diastol sonu çap (mm)	41.83±3.68	42.33±3.22	0.888
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	25.83±3.35	27.2±2.05	0.098
Sol ventrikül diastol sonu volüm (ml)	79.25±16.32	79.75±14.00	1.000
Sol ventrikül sistol sonu volüm (ml)	26.91±6.38	28.33±6.21	0.396
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	64.08±3.47	62.66±4.27	0.325
Sol atriyum çapı (mm)	31.83±5.42	32.58±6.09	0.526
Sağ atriyum çapı (mm)	43.08±9.37	43.25±10.16	0.964
Sağ ventrikül çapı (mm)	41.72±7.77	40.16±7.82	0.610
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	103.50±29.63	113.87±28.56	0.441

**Tablo 4. Hastaların prognostik ekokardiyografik ve kateterizasyon verileri**

	Ort.±SS
SaVDSV (ml)	88.41±28.88
SaVSSV (ml)	57.16±24.39
SaVFAC (%)	35.16±8.89
SaVÇYÇ (mm)	33.90±5.34
SaAA (cm <sup>2</sup> )	20.58±9.63
SoAA (cm <sup>2</sup> )	12.83±2.40
SaAA/SoAA	1.35±0.40
TAPSE (mm)	16.58±2.60
Me (m/sn)	6.83±2.24
Ma (m/sn)	5.91±1.78
Ms (m/sn)	6.25±1.21
Te (m/sn)	8.33±1.92
Ta (m/sn)	10.08±2.31
Ts (m/sn)	10.16±2.82
PAB (mmHg)	109.81±24.94
PABd (mmHg)	57.28±11.16
QP/QS	1.04±0.33
PVR (wood ü)	28.18±24.63
SVR (wood ü)	27.15±14.73
PAZ (msn)	91.36±20.06
EjZ (msn)	224.1±53.48
PY (Pulmoner yetersizlik)	Orta %25 Ciddi %40
SaVVK (mm)	13.06±2.73
SaAB (mmHg)	13.04±2.05

SaVDSV: Sağ ventrikül diyastol sonu volüm; SaVSSV: Sağ ventrikül sistol sonu volüm; SaVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi; SaVÇYÇ: Sağ ventrikül çıkış yolu çapı; SaAA: Sağ atriyum alanı; SoAA: Sol atriyum alanı; SaAA/SaAA: Sağ atriyum alanı/Sol atriyum alanı; TAPSE: Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi; Me: Mitral anülüs doku Doppler E dalgası; Ma: Mitral anülüs doku Doppler a dalgası; Ms: Mitral anülüs doku Doppler S dalgası; Te: Triküspit anülüs doku Doppler E dalgası; Ta: Triküspit anülüs doku Doppler a dalgası; Ts: Triküspit anülüs doku Doppler s dalgası; PAB: Pulmoner arter basıncı, PABd: Diyastolik pulmoner arter basıncı; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SVR: Sistemik vasküler rezistans; PAZ: Pulmoner akselerasyon zamanı; EjZ: Ejeksiyon zamanı; PY: Pulmoner yetersizlik.

nasyon tedavisi almakta olan hasta sinüs taşikardisi, FK'da gerileme sebebiyle yatırıldı. BNP düzeyi üst sınırdaki hastada ekokardiyografi değerlendirmesinde kötü prognostik faktörler yoktu. Hastada ani gelişen FK'da gerileme nedeniyle yapılan sağ kalp kateterizasyonunda benzer bulgular saptandı. Hastada psikiyatrik konsültasyon neticesinde majör depresyon

ve panik bozukluk olduğu belirlendi. Psikiyatrik açıdan medikal tedavisi düzenlenen hastada FK'nın düzeldiği görüldü. İleri yaş grubunda olan üç hasta ise sağ kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış ihtiyacı gösterdi. Üç hasta da üçlü kombinasyon tedavisine ihtiyaç gösterdi ve araya giren enfeksiyonların tabloyu bozduğu görüldü. Ayrıca hastalardan birinde tekrarlayan flebotomi ihtiyacı ortaya çıktı. Hastaların klinik durumu düzelinece, günde dört tablet furosemid ile taburcu edildiler. Hastaneden çıkış sonrası birinci ay kontrollerinde diüretik dozu 1tbl/gün'e düşürüldü.

Kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalar, komplike seyir göstermeyen hastalarla kıyaslandığında oksijen saturasyonu, altı dakika yürüme mesafesi, SaVFAD değerlerinin düşük, SaAa/SoAa oranı ile SaVÇYÇ'nin ise artmış olduğu görüldü. Diğer klinik ve ekokardiyografik parametreler arasında farklılık saptanmadı.

İlaçlara bağlı yan etki olarak, bir hastada bosentan tedavisinin birinci ayının sonunda 2x125 mg/gün dozuna geçildiğinde karaciğer enzimlerinde-normal sınırlarda-kendi içinde üç kat artış izlendi. Hasta 45 kg olduğu için bu hastada 2x62.5 mg ile tedaviye devam edildi, doz artırılmadı. Sildenafille bağlı ciddi baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon nedeniyle bir hastada tedavi kesildi. İloprosta bağlı olarak ciddi epistaksis nedeniyle tedavi bir hastada kesilerek, başka ajanlara geçildi.

İzleme süresinde beş hastada demir eksikliği saptanması nedeniyle demir tedavisi verildi.

Bir hastada tipik gut atağı ortaya çıktı. Ürik asit düzeyi 9 mg/dl üzerinde seyreden hastalara allopurinol tedavisi başlandı. Laboratuvar sonuç anormalliği olarak en sık bilirubin, LDH yüksekliği ve tam kan sayımında trombositopeni ile karşılaşıldı. Trombosit düzeyi hiçbir hastada 80000/mm<sup>3</sup> altına düşmedi. Hastalar hematoloji bölümü tarafından da takip edildi ve ek patoloji saptanmayıp, trombosit düşüklüğü ES'ye bağlandı. Hastalara periyodik olarak hepatosplenomegali ve safra kesesi taşı takibi için batın ultrasonografisi yapıldı. Hiçbir hastada girişimsel tedavi ihtiyacı olmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamız, özelleşmiş PAH merkezi olarak, uzun dönem ES klinik sonuçlarını ilk kez değerlendirmiş-

**Tablo 5. Hastalarda gözlenen klinik olaylar**

Hasta	Etiyoloji	Yaş	Klinik olay
1	Aortik pencere	30	Hemoptizi Kombinasyon tedavisine geçiş
2	Primum tip atriyal septal defekt	77	Sağ kalp yetersizliği Hastaneye yatış ihtiyacı Kombinasyon tedavisine geçiş
3	Ventriküler septal defekt	43	Kombinasyon tedavisine geçiş Çarpıntı, hastaneye yatış ihtiyacı Majör depresyon
4	Ventriküler septal defekt	22	Kombinasyon tedavisine geçiş
5	Patent duktus arteriyozus	25	Klinik olay yok
6	Patent duktus arteriyozus	43	Kombinasyon tedavisine geçiş Sağ kalp yetersizliği Hastaneye yatış ihtiyacı Gut atağı Hemoptizi
7	Ventriküler septal defekt	57	Kombinasyon tedavisine geçiş Sağ kalp yetersizliği Hastaneye yatış ihtiyacı
8	Ventriküler septal defekt	31	Klinik olay yok
9	Ventriküler septal defekt	26	Kombinasyon tedavisine geçiş
10	Atriyoventriküler kanal d	22	Klinik olay yok
11	Ventriküler septal defekt	22	Klinik olay yok
12	Ventriküler septal defekt	29	Kombinasyon tedavisine geçiş

tir. ES ciddi morbidite ve mortalite riski nedeniyle hayatta kalma süresini azaltmaktadır.<sup>[16,17]</sup> Biz ES'li 12 hastamızın ortalama beş yıllık takip süresinde 16 klinik olaya bağlı morbidite saptadık, mortalite ile karşılaşmadık. Hasta grubumuzda yaş ortalamasının düşüklüğü, takip süresinin ES'de beklenen hayatta kalma süresine göre nispeten kısa olması, basit kardiyak anomalilerin çalışmaya alınmış olması nedeniyle düşük riskli hasta profilinin bu duruma sebep olduğu ileri sürülebilir. Prognostik ekokardiyografik verilere bakılacak olursa, hastaların yüksek PAB değerleri ile ilişkili olarak sağ ventrikül duvar kalınlığının ileri düzeyde arttığı, sağ atriyum basınçlarının nispeten yüksek olduğu, ciddi PY'nin %40 hastada bulunduğu, pulmoner akselerasyon zamanının kıaldığı, sol ve sağ ventriküllere ait miyokardiyal doku Doppler hızlarının düşük olduğu, sağ ventrikül fraksiyone alan değişim (FAD) değerinin düşük olduğu görülecektir. Bu veriler ciddi PAH'lı hastalarda görülen değerlerle

uyumlu olmakla birlikte, hastaların beklenenden iyi seyir göstermiş olması uzun dönemden beri PAH spesifik tedavi altında olmaları ile açıklanabilir.

Eisenmenger sendromlu hastalarda rutin antikoagülasyon tartışmalı bir konudur; çünkü bu hastalarda hem tromboz riski hem de trombosit ve faktör eksikliği nedeniyle kanama, özellikle pulmoner hemoraji, hemoptizi riski yüksektir. Bu nedenle rutin antikoagulan tedavi önerilmemektedir. Çalışmamızda iki hastada hemoptizi gözlenmiş ve kendiliğinden sonlanmıştır. ES'li hastaların 2/5'i en az bir defa hemoptizi ile karşılaşmakta olup, ölümlerin 2/5'inden sorumlu olduğu görülmüştür. ES'li hastalarda hemoptizi yeni damarlanmaya, hiler interkostal kollateral arterlere ya da tromboza sekonder pulmoner enfarktüse bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hastada çok sayıda sistemik-pulmoner kollateral varsa, potansiyel anatomik bölge belirlenerek embolizasyon uygulanabilir. Haya-

tı tehdit eden ciddi hemoptizilerde embolizasyon tek tedavi şekli olabilir.<sup>[18-20]</sup> Diğer taraftan özellikle ES'li kadın hastalarda pulmoner arterde trombüs oluşumu riski belirgin olarak artmıştır.<sup>[21]</sup> Hiperkoagülabilité ile akımdaki bozulma ve değışiklikler suçlanmaktadır. Çalışma grubumuz kadın hastalardan oluştuğu için, pulmoner arter ve çapı, ekokardiyografi kontrollerinde detaylı olarak değerlendirilmiş, hastalar rutin antikoagülasyon almamasına rağmen, trombüs lehine bulgu izlenmemiştir.

Takip sürecinde üç hastada sağ kalp yetersizliği tablosu ile toplam sekiz hastaneye yatış kaydedilmiştir. Bu hastalar ileri yaş grubunda olup, takibe girdiklerinde tekli ajan kullanmakta iken, izlemlerde FK'da gerileme, 6 dk yürüme mesafesinde azalma ve BNP düzeylerinde artış nedeniyle üçlü kombinasyon tedavisine kadar ilerlenmiştir. FK sınıf IV'e kadar gerileyen bir hastada, prostaglandin tedavisine karar verilmeyle birlikte, hasta tedaviyi reddettiği için uygulanamamıştır. Verilen tedaviler sonrasında hastalar FK sınıf III düzeyinde taburcu edilmiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon grubundaki diğer hastalıklarla aynı fizyopatolojik özellikleri taşımasına karşın, ES'de daha iyi prognozun sebebi sağ ventrikülle ilişkilidir. Sağ ventrikül akut basınç yüklenmesinde 50-60 mmHg üzerini tolere edemezken, kronik durumda duvar kalınlığını 5 mm üzerine çıkararak sferik morfoloji kazanmakta ve basıncın artması durumundaventriküller arası septumu sola iterek, D- görünümüne neden olur. Basıncın artmaya devam etmesi ise sağ ventrikülde ve triküspit anülüsünde genişlemeye ve ardından sağ kalp yetersizliğine yol açar. ES'de sağ ventrikülün farklılıkları vardır; öncelikle soldan sağa geçişli defekt varlığı, ventrikülü basınç yükünden korur. ES'deki sağ ventrikül hipertrofisi fetal fenotip olarak tanımlanır; çünkü her iki ventrikül de sistemik basınç düzeyinde çalışır.<sup>[3,22-24]</sup> Bu durum özellikle triküspit sonrası defektlerde önemli olup, sağ ventrikül yüksek basınçlı duruma hazırlanmış olur. Diğer PAH gruplarına göre sağ ventrikül dilatasyonu daha hafiftir, ciddi triküspit yetersizliği ve sağ kalp yetersizliği geç dönemde ortaya çıkar. Bu nedenle ES daha iyi tolere edilmektedir. Mocerri ve ark ES'li hastalarında herbiri 1 puana karşılık gelecek şekilde, TAPSE <15 mm, sağ ventriküle ait sistol /diyastol süresi oranı  $\geq 1.5$ , sağ atriyum alanı  $\geq 25 \text{ cm}^2$  ve sağ atriyum/sol atriyum oranı  $\geq 1.5$  skorlamasının mortalite ile anlamlı ilişki gösterdiğini saptamışlardır.<sup>[25]</sup> Diğer prognostik

faktörlerden sol ventrikül egzentrisite indeksi, perikart sıvısı varlığı, sağ ventrikülün miyokart performans indeksi bu çalışmada anlamlı bulunmamıştır.<sup>[25]</sup> Van De Bruaene ve ark.<sup>[26]</sup> TAPSE'nin ES'li hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu yansıttığını göstermişlerdir. ES mortalite göstergeleri düşük FK, kalp yetersizliği klinik bulguları, aritmi öyküsü, sağ atriyum basıncında artma, EKG anormallikleri, ürik asit düzeyinde artma, demir eksikliği olarak belirlenmiştir.<sup>[5,27-30]</sup> Kempny ve ark.<sup>[31]</sup> çalışmasında ise FK'nın prognostik değeri olmadığı, 6 DYT mesafesi ve istirahat oksijen saturasyonun hastalık seyrini öngördürebileceği belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür bulguları ile uyumlu olarak kardiyovasküler komplikasyonların görüldüğü hasta grubunda hastalığın ileri aşamasını yansıtan şekilde 6 dk yürüme mesafesinin, oksijen saturasyonunun ve RVFAD değerinin daha düşük olduğu ve sağ kalbe ait çapların daha geniş olduğu gözlenmiştir.

Reardon ve ark.<sup>[32]</sup> BNP ve ES ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, serum BNP düzeylerindeki artışın poliklinik düzeyinde takip edilen ES'li hastalarında, kötü klinik seyir ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Özellikle başlangıçta 140 pg/ml üzeri değerlerin ölüm riskinde ve hastaneye yatma ihtiyacında artmayla ilişkili olduğunu saptamışlardır. ES'li hastalar ciddi yükselmiş PVR, subpulmoner ventrikül duvarı kalınlaşması ve anormal kompiyans nedeniyle zaten normalden yüksek BNP değerlerine sahiptirler.<sup>[33]</sup> BNP sol ve sağ ventriküldeki gerilime bağlı olarak miyokart hücrelerinden salgılanmaktadır.<sup>[34,35]</sup> Hastalarımızda yüksek BNP düzeyleri saptanmış olup, özellikle tedaviye cevabın değerlendirilmesinde BNP düzeyleri kullanılmıştır. BNP değerlerinin 140 pg/ml üzerinde oluşunun ölüm riskinde ve hastaneye yatma ihtiyacında artmayla ilişkili bulunması nedeniyle, takiplerde rutin olarak BNP ölçümleri yapılmıştır.

Çalışma grubumuz prognostik veriler açısından incelendiğinde, orta risk grubunda olarak görülmektedir. Ayrıca hastaların uzun süreden beri PAH'ya spesifik tedavi altında olması ve önemli bir kısmının da kombinasyon tedavisi almasının faydalı etki yarattığı düşünülmüştür. Hastaların %100'ü bosentan, %50'si iloprost, %25'i sildenafil kullanmakta olup, ikili kullanım oranı, %33 üçlü kullanım oranı ise %25'ti. Yetişkin ES'li hastalarda bosentan tedavisi ile klinik durum ve egzersiz kapasitesinde düzelmeyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bosentan tedavisi ile



fonksiyonel kapasitede ve 6 dk yürüme mesafesinde anlamlı artış izlenmiştir; fakat ekokardiyografi bulgularında değişiklik görülmemiş, iki yıllık takip süresinde hastalarda hastaneye yatma ihtiyacı ortaya çıkmamıştır.<sup>[2,36-39]</sup> Kaya ve ark.<sup>[40]</sup> ise ES'li hastalarda iki yıllık bosentan tedavisi ile FK, oksijen saturasyonu ve 6 dakika yürüme mesafesinde düzelleme, sistolik PAB'de düşme gözlemlenmiştir. Çalışma grubumuzda dört hasta tek başına bosentan tedavisi altında olup, bunlarda takip süresince klinik olayla karşılaşmamış ve yan etki gözlenmemiştir. Yang ve ark.<sup>[41]</sup> ES'li hastalarında iloprost inhalasyonunun güvenli ve iyi tolere edilir olduğunu, FK'nın oksijen saturasyonlarını düzelttiğini göstermişlerdir. Zhang ve ark.<sup>[42]</sup> 12 aylık sildenafil tedavisi ile ES'li hastalarında oksijen saturasyonunda 6 DYT'de, PAB ve PVR da düzelleme saptamışlardır. ES'li hastalarda oral bosentan cevabında yetersizlik sonrası sildenafil eklenmesi ile klinik durum, egzersiz toleransı, hemodinamik parametrelerde düzelleme olduğu çalışmalarda gözlenmiştir.<sup>[36]</sup> Ayrıca bosentan ve ilave sildenafil tedavisi alan hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş, sildenafil tedavisi öncesi gözlenen BNP düzeyinde artış, 6 DYT mesafesinde azalma, FK'da gerileme gibi bulgular, tedavinin eklenmesi sonrası düzelleme göstermiştir. Bosentan ve sildenafil tedavisi alan hastalarda da, iloprost eklenmesi ile benzer klinik fayda sağlanmıştır.<sup>[37,42,43]</sup> Dimopoulos ve ark.<sup>[37]</sup> ES'li 229 hastalarını ortalama dört yıl takip ettikleri çalışmalarında PAH'a spesifik tedavinin hayatta kalım üzerinde faydalı etkisi olduğu ve ölümü azalttığı gözlenmiştir. Beş yıllık izlemde tedavisiz grupta mortalite riskinin %23 olduğu ve izlem süresinde PAH'a spesifik tedavi verilen tüm hastaların hayatta olduğu belirtilmiştir. Diller ve ark.<sup>[44]</sup> en uzun süreli takip çalışmalarında, PAH'a spesifik tedavi ile, tedavi başlangıcından sekiz yıl sonrasında devam eden tekli ya da çoklu ilacın semptomları ve egzersiz kapasitesini düzelttiğini göstermişler, kombinasyon tedavisine geçilmesinde FK'da azalma, 6 DYT mesafesinde gerileme bulgularını belirleyici olarak kabul etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak, FK'da azalma, 6DYT mesafesinde gerileme ve yükselen BNP düzeyi kombinasyon tedavisine geçiş için belirleyici olarak kabul edilmiştir. Fakat Diller ve ark.<sup>[44]</sup> nın çalışmasında hastaların prognostik ekokardiyografi verileri değerlendirilmemiş olduğundan, çalışma grubundaki hastaların risk özelliklerini yorumlamak mümkün olmamaktadır. Çalışma grubumuzda üç hasta üçlü kombinasyon tedavisi almaktayken, Diller

ve ark.<sup>[44]</sup> nın çalışmasında sadece bir hastaya bu tedavi verilmiştir. Çalışmamızda sağ kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış ihtiyacı ortaya çıkması nedeniyle, üç hasta yatırılarak değerlendirilmiş, ek patolojiler dışlanmış ve sonrasında tedavinin artırılmasına karar verilmiştir.

Eisenmenger sendromlu kadın hastalarda sağ kalımı etkileyen önemli diğer nokta ise gebeliktir. Hastalarımızın hepsi kadın olmakla birlikte, takip süresinde gebelik ile karşılaşmamış olup, gebeliği önleyici olarak bariyer yöntemlerin kullanılması önerilmiştir.

Fonksiyonel kapasitesi uygun olan hastalarda haftada 4-5 gün, kısa süreli, zorlayıcı olmayan yürüyüşler önerilmiştir. Takiplerde, egzersiz yapabilmeyen hastalarda tedaviye uyum artmış, hastalar, kendilerine güvenlerinin de arttığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, ES ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle özelleşmiş merkezler tarafından takip edilmesi gereken, çoklu sistemi etkileyen ve spesifik PAH tedavisiyle klinik fayda sağlanan hastalık grubudur. Yakın ve düzenli izlem sayesinde hastaların hayatta kalma süreleri ve konforlu yaşam sürmeleri sağlanabilir.

### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Ayrıca çalışmamızda sadece kadın hastalar mevcut olduğu için, erkek cinsiyetteki sonuçları içermemektedir. Diğer bir eksik nokta ise, takip süresinin başlangıcında, prognostik veri olarak kabul gören TAPSE ve FAD gibi bulguların rutin kullanılmaması nedeniyle, tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmamasıdır. Ama rutin ekokardiyografi verilerinin takibinde istatistiksel farkın saptanmamış olmasının, bu açığı kısmen de olsa kapatabileceği düşünülmektedir.

**Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.**

### KAYNAKLAR

1. Prapa M, McCarthy KP, Dimopoulos K, Sheppard MN, Krexig D, Swan L, et al. Histopathology of the great vessels in patients with pulmonary arterial hypertension in association with congenital heart disease: large pulmonary arteries matter too. *Int J Cardiol* 2013;168:2248-54. [CrossRef](#)
2. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-50.

3. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737-42.
4. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-7. [CrossRef](#)
5. Serino G, Guazzi M, Micheletti A, Lombardi C, Danesi R, Negura D, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual down and Eisenmenger syndrome. *Clin Med Insights Cardiol* 2013;7:29-34.
6. Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I, Eicken A, Trindade PT, Hager A, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after Dana Point part I: epidemiology, clinical aspects and diagnostic options. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:343-55. [CrossRef](#)
7. Schuurin MJ, Vis JC, Duffels MG, Bouma BJ, Mulder BJ. Adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a review on advanced medical treatment with bosentan. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:359-66.
8. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-5.
9. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2011;151:307-12. [CrossRef](#)
10. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, 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. [CrossRef](#)
11. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galiè N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57. [CrossRef](#)
12. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galiè N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57. [CrossRef](#)
13. Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:755-65. [CrossRef](#)
14. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713. [CrossRef](#)
15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. [CrossRef](#)
16. Berger RM, Beghetti M, Galiè N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol* 2010;144:373-8.
17. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Santoro G, Sarubbi B, Gaudio G, et al. Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. *Heart* 2010;96:1475-9. [CrossRef](#)
18. Haworth SG. Pulmonary vascular bed in children with complete atrioventricular septal defect: relation between structural and hemodynamic abnormalities. *Am J Cardiol* 1986;57:833-9. [CrossRef](#)
19. Newfeld EA, Sher M, Paul MH, Nikaidoh H. Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defect. *Am J Cardiol* 1977;39:721-6. [CrossRef](#)
20. Langleben D. Atherosclerosis and the lung. *Can J Cardiol* 1990;6:VI.
21. Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD, Therrien J. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1982-7. [CrossRef](#)
22. Salih C, McCarthy KP, Ho SY. The fibrous matrix of ventricular myocardium in hypoplastic left heart syndrome: a quantitative and qualitative analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:36-40. [CrossRef](#)
23. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2007;93:974-6. [CrossRef](#)
24. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:19-25.
25. Mocerri P, Dimopoulos K, Lioudakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller GP, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2012;126:1461-8. [CrossRef](#)
26. Van De Bruaene A, De Meester P, Voigt JU, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, et al. Right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2012;109:1206-11. [CrossRef](#)

27. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55. [CrossRef](#)
28. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999;84:677-81. [CrossRef](#)
29. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790-9. [CrossRef](#)
30. Güngör H, Ertugay S, Ayık MF, Demir E, Engin C, Yağdı T, et al. Clinical and hemodynamic features of Eisenmenger syndrome patients at the time of first admission: a tertiary referral-center experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:11-5.
31. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33:1386-96. [CrossRef](#)
32. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, Miner PD, Child JS, Aboulhosn JA. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2012;110:1523-6. [CrossRef](#)
33. Trojnarowska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Oko-Sarnowska Z, Grajek S, et al. The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in cyanotic adult patients with congenital heart diseases. *Int J Cardiol* 2010;139:241-7. [CrossRef](#)
34. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012;98:736-42. [CrossRef](#)
35. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12. [CrossRef](#)
36. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, Badagliacca R, Santoro G, Poscia R, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart* 2007;93:621-5. [CrossRef](#)
37. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-5.
38. 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. [CrossRef](#)
39. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-López C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. [Article in Spanish] *Rev Esp Cardiol* 2007;60:366-72. [Abstract] [CrossRef](#)
40. Kaya MG, Lam YY, Erer B, Ayhan S, Vatankulu MA, Nurkalem Z, et al. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Card Fail* 2012;18:379-84. [CrossRef](#)
41. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, Choi DY. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol* 2012;33:744-8. [CrossRef](#)
42. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao QH, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011;97:1876-81. [CrossRef](#)
43. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol* 2011;149:372-6. [CrossRef](#)
44. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, Alvarez-Barredo M, Koo C, Kempny A, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol* 2013;167:840-7. [CrossRef](#)

**Anahtar sözcükler:** Bosentan; Eisenmenger sendromu; ekokardi-yografi, Doppler; hipertansiyon, pulmoner; iloprost; sildenafil.

**Key words:** Bosentan; Eisenmenger syndrome; echocardiography, Doppler; hypertension, pulmonary; iloprost; sildenafil.