

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla 7 yıllık deneyimimiz: Tek merkezin tanısal yaklaşımı

Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center

Meral Kayıkçıoğlu, Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliği ve ölüme yol açan ilerleyici bir grup hastalık için kullanılan genel bir terimdir. Son yıllarda PAH tedavisindeki gelişmeler ile PAH'da morbidite ve mortalitede önemli azalma sağlanmıştır. Ancak, ülkemizde herhangi bir epidemiyolojik çalışma olmaması nedeniyle Türkiye'deki PAH sıklığı, nedenleri ve olayın boyutu bilinmemektedir. Bu yazıda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji Anabilim Dalı'nın PAH olgularıyla ilgili klinik tanısal deneyiminin aktarılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışmada 2000 yılından bu yana PAH ön tanısı ile kliniğimize sevk edilen 79 hastanın tanısal yaklaşımları retrospektif analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleşen 70 hastanın yaş ortalaması 47 ± 16 yıl olup %61'i kadındı. Olgularımızdaki pulmoner hipertansiyon nedenleri en sıkta aza göre sırasıyla doğuştan kalp hastalıkları (%27), kronik trombo-embolik pulmoner hipertansiyon (%24), bağ dokusu hastalıkları (skleroderma) (%14), idiyopatik PAH (%8), diyastolik disfonksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon (%3), akciğer patolojileri (%3), pulmoner veno-oklüzif hastalık (%2), hepatopulmoner hipertansiyon (%1) ve HIV enfeksiyonuydu (%1). Tanı sırasında olguların %68'i NYHA fonksiyonel sınıflaması III veya IV'teydi. Ortalama 6dk. yürüme mesafesi 263 ± 127 m idi. Ortalama pulmoner arter basıncı 65 ± 20 mmHg idi. Prognostik bir belirteç olan pro-BNP (beyin natriüretik peptid) düzeyi ortalama 3208 ± 4145 pg/ml idi.

Sonuç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları ile deneyimimiz, Türkiye'de PAH tanısının hastalığın ileri evrelerinde konduğunu göstermektedir. Bu ancak hekim ve hasta bilincinin artması ile birlikte ileri tanısal yaklaşım ve tedavinin mutlaka özelleşmiş merkezlerde takım çalışmasıyla gerçekleştirilmesi ile yenilebilir. Ayrıca, Türkiye'de PAH yükünü saptamak ve hekimlerin pulmoner hipertansiyon konusundaki farkındalıklarını artırmak amacıyla mutlaka epidemiyolojik araştırmalara gereksinim vardır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 279-85*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, tanısal yaklaşım, pulmoner arter basıncı

ABSTRACT

Objective: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a term used to define a variety of progressive conditions that have in common, increased pulmonary vascular resistance leading to right heart failure and death. There has been considerable decrease in mortality and morbidity with the advances in PAH treatment over the past decade. However, since there is no epidemiologic study in Turkey, the prevalence of PAH and its importance is not known yet. This study aimed to evaluate the diagnostic clinical experience of Ege University Medical School Cardiology Department with PAH patients.

Methods: We evaluated the diagnostic approach to patients referred to our department with the diagnosis of PAH since 2000 by retrospective analysis method.

Results: The diagnosis of pulmonary hypertension was definite in 70 patients (mean age 47 ± 16 years, 61% women). Etiology from most prevalent to least was as following: congenital heart diseases (27%), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (24%), connective tissue diseases-scleroderma (14%), idiopathic PAH (8%), diastolic dysfunction (3%), pulmonary disease (3%), pulmonary veno-occlusive disease (2%), hepatopulmonary hypertension (1%), and HIV-infection associated PAH (1%). At diagnosis, 68% of patients were in NYHA functional class-III or IV. Six-minute walk test was 263 ± 127 m. Mean pulmonary artery pressure was 65 ± 20 mmHg. The prognostic marker pro-BNP (brain natriuretic peptide) level was 3208 ± 4145 pg/ml.

Conclusion: Our practice shows that PAH is diagnosed late in the course of the disease in Turkey. This can be overcome with structured management in designated centers with multidisciplinary team-working in a shared care approach. There is also an urgent need for an epidemiological registry in order to determine the burden of PAH in Turkey and increase the awareness of doctors. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 279-85*)

Key words: Pulmonary hypertension, diagnostic approach, pulmonary artery pressure

Giriş

Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH), artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliğine yol açan ilerleyici bir grup hastalık için kullanılan genel bir terimdir. Altta yatan neden ne olursa olsun, PAH önemli bir mortalite nedenidir (1-3). İdiyopatik PAH'da tanı konduktan sonra tedavisiz yaşam süresi ortalama 2.8 yıldır (4). Mortalitenin bu derece yüksek oluşunda, hastalığın doğal seyri yanında tanının hastalığın geç evresinde konmasının büyük payı vardır (5, 6).

Son yıllarda kullanıma giren yeni ilaçlar sayesinde PAH'da morbidite ve mortalitede önemli azalma sağlanmıştır. Özellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün desteğiyle başta ABD ve Fransa olmak üzere sağlanan bu başarının önemli bileşenleri bu ülkelerde geliştirilen epidemiyolojik araştırmalar, ulusal tek merkezli PAH hasta kayıt sistemleri ve hekimlerin PAH farkındalıklarını artırmak ve tedavide etkinliği sağlamak için geliştirdikleri tanı ve tedavi kılavuzlarının yaygın kullanımıdır (5-7). Bütün bunların sonucunda PAH hastaları, artık daha erken tanı almakta ve erken başlanan tedaviyle sağkalım sürelerinde belirgin uzama sağlanmaktadır (3-7).

Ülkemizde ise PAH tedavi edici ajanların pazara girmesi ile son 3 yılda hekimlerin dikkati PAH konusuna çekilmiş olmakla birlikte PAH konusundaki farkındalık düzeyinin yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Esas olarak da herhangi bir epidemiyolojik çalışma olmaması nedeniyle ülkemizdeki PAH sıklığı, nedenleri ve olayın boyutu bilinmemektedir; az sayıda bildirilmiş olgu sunumları dışında veri bulunmamaktadır (8-13). İşte bu konudaki açığı kısmi olsa da doldurmak amacıyla bu yazıda, pulmoner hipertansiyonla özelleşmiş bir şekilde ilgilenmeye başladığımız 2000 yılından bu yana PAH ön tanısı ile incelediğimiz hastalarla olan klinik deneyimimizi değerlendirerek verilerimizi paylaşmayı amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmada 2000 yılından Aralık 2007 tarihine kadar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne PAH ön tanısı ile yönlendirilen toplam 79 hasta retrospektif analiz yöntemi ile incelenmiştir. Tüm olgular 2004 Venedik pulmoner hipertansiyon sınıflamasına (14-15) göre değerlendirilmiş ve PAH konusunda dünya çapında özelleşmiş bir merkez olan Thornton Hastanesi PAH kliniğinin (UCSD, Medical Center, La Jolla, California) geliştirdiği algoritma (Şekil 1) kullanılarak etiyolojik araştırma yapılmıştır.

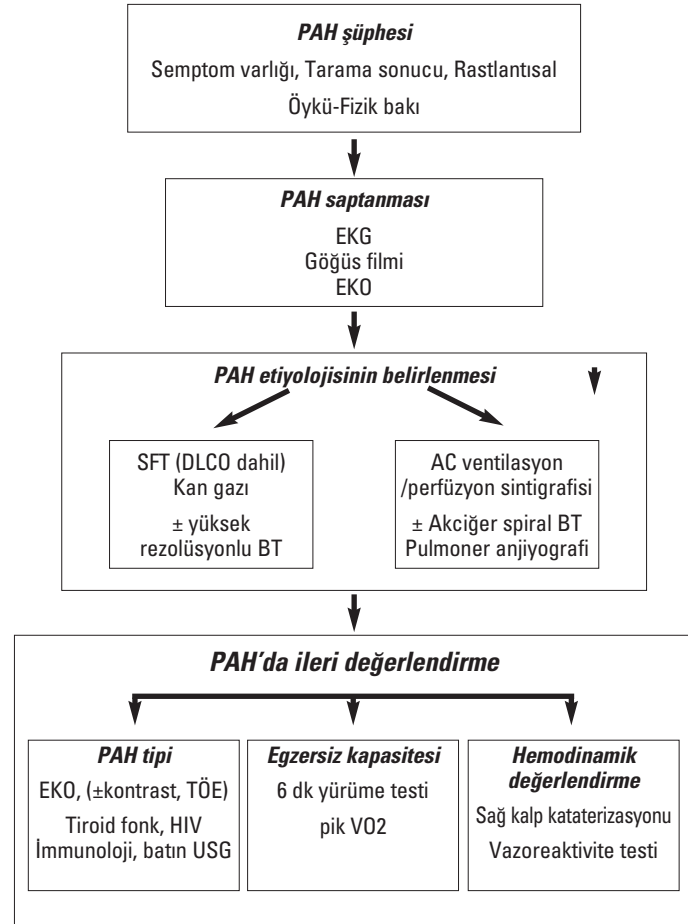
Pulmoner hipertansiyon ön tanısı ile başvuran her hastaya önce elektrokardiyogram çekildi ve detaylı bir ekokardiyografik inceleme yapılarak yapısal kalp hastalığı varlığı araştırıldı. Ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSB) >40 mmHg olan ve kardiyak bir neden bulunamayan olgulara akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve DLCO'yu (akciğer karbon monoksit diffüzyon kapasitesi) da içeren solunum fonksiyon testleri yapıldı.

Tüm hastaların başvuru yakınmaları ve semptomları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesi için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde NYHA sınıflandırması kullanıldı (14). Olgulardan, pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde yer alabilecek olası ilaç kullanım öyküsü, yüksek rakımda yaşama, allerji vb. bilgileri içeren ayrıntılı anamnez alındı. Biyokimyasal analizlerde tüm hastalara sedimentasyon hızı, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP),

karaciğer fonksiyon testleri, gama-glutamil tranferaz (GGT), ürik asit düzeyleri ölçümü ile romatoid faktör, antinükleer antikor, C3, C4 düzeyleri bakıldı. Ayrıca PAH etiyolojisinde yer alan tiroid hastalıklarını saptamak için tiroid testleri (serbest triiyodotironin (fT3), serbest tiroksin (fT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH)) uygulandı. Serolojik olarak HIV ve hepatit virüslerinin varlığı araştırıldı.

Ekokardiyografik olarak PAH düşünülen tüm olgulara sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. Kateterizasyonda ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) >25 mmHg olup pulmoner kapiller saptama basıncı normal olan olgulara PAH tanısı kondu. Ayrıca istirahat halindeyken PAB düşük olan olgularda egzersiz sırasında PAB yüksekliği araştırıldı. Buna göre eforla ortalama PAB >30 mmHg olan olgular PAH tanısı aldı. Pulmoner arteryel hipertansiyon hastalarında kateterizasyon sırasında vazoreaktivite varlığı araştırıldı (16). Test sırasında kısa etkili selektif vazodilatör olan adenozeine yanıt olarak kardiyak debide düşüş olmadan ortalama PAB'da %15-20 azalma olması veya başlangıca göre en az 10 mmHg düşmesi durumunda vazoreaktivite testi pozitif kabul edildi.

Akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde segmental ve subsegmental perfüzyon defektleri saptanan olgularda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi ve kalp kateterizasyonu sıra-



Şekil 1. PAH ön tanısı ile gelen hastanın değerlendirme şeması

AC- akciğer, BT- bilgisayarlı tomografi, EKG- elektrokardiyografi, EKO- ekokardiyografi, DLCO- karbon monoksit diffüzyon kapasitesi, PAH- pulmoner arteryel hipertansiyon, SFT- solunum fonksiyon testleri, TÖE- transözofajyal ekokardiyografi, USG- ultrasonografi

sında pulmoner anjiyografi çekilerek Auger ve ark. (17) tanımladığı kronik tromboemboli varlığıyla ilişkili bazı anjiyografik görünüm-lerin varlığı araştırıldı. Bunlar, pulmoner arterlerde vasküler ağ görünümü (web), band benzeri daralmalar, intimal düzensizlik, poş şeklini almış defektler ve ani açılanmalar olarak özetlenebilir. Anjiyografi ile KTEPH tanısı kesinleşen olgulara alt ekstremite venöz Doppler ultrasonografi çekilerek emboli kaynağı araştırıldı.

Solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC oranı <70 olan olgular kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) lehine değerlendirildi ve göğüs hastalıkları uzmanı tarafından konsülte edilerek KOAH için gerekli tedaviye yönlendirildiler. Bu hastalar pulmoner hipertansiyon analizlerine dahil edilmediler.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı alıp DLCO düzeyi düşük gelen olgularda olası bir akciğer fibrozisi varlığı düşünülerek yüksek rezolüsyonlu BT çekildi. Ayrıca tüm DLCO düzeyi düşük olgular, romatoloji konsültan hekimi tarafından değerlendirildi ve olası bir skleroderma tanısı için serum Ro, La, ve Scl 70, Critidin anti-korlarının varlığı araştırıldı. Skleroderma tanısı romatoloji uzman hekimleri tarafından konuldu.

Tüm araştırmalar sonucunda etiyolojik herhangi bir neden saptanamayan hastalar idiyopatik PAH olarak sınıflandırıldılar. Ayrıca gerek ekokardiyografi gerekse kateterizasyonda doğuştan kardiyak defekt saptanan olgular da doğuştan şanta bağlı PAH olarak kabul edildiler.

Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleşen tüm olgulara prognozu belirlemek amacıyla pro-BNP (beyin natriüretik peptid) düzey ölçümü ve 6 dk yürüme testi yapıldı. Pro-BNP ölçümü, heparinize plazma örneklerinde NT-proBNP immunometrik analiz kiti (Immulate 2000) ile "immunassay" analizör (Siemens, USA) kullanılarak yapıldı. Altı dakika yürüme testi, bu konuda eğitilmiş bir hemşire eşliğinde hastanın düz ve engelsiz yüzeyde 6 dakikalık zaman diliminde yürüdüğü mesafe ölçülerek yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler "SPSS 13.0 for Windows" (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin % sıklığı, ortalama, medyan, standart sapmaları hesaplandı ve en küçük ve en büyük değerleri belirlendi. Pulmoner hipertansiyon saptanan ve saptanmayan olgular 2 grup olarak sürekli değişkenler açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Olgu sayısı ve dağılımı nedeniyle farklı etiyolojilere bağlı PAH grupları arası karşılaştırma non-parametrik Kruskal Wallis testi ile yapıldı, post test 2'li karşılaştırmalar içinse Dunnett testi uygulandı. Grupların cinsiyet dağılımı ise Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ön tanısı araştırılan 79 hastadan 9'unda (%11) kateterizasyonla pulmoner hipertansiyon tanısı dışlandı. Tablo 1'de pulmoner hipertansiyon tanısı dışlanan olgularla tanısı kesinleşen olguların karşılaştırılması verilmiştir. Pulmoner basıncı normal çıkan olgularda hematokrit değerleri belirgin olarak daha düşüktü ve 6 dk yürüme mesafesi ise daha uzundu. Bu olguların yandaş hastalıkları incelendiğinde: 1 olguda karaciğer sirozu, 1 olguda Takayasu vaskülit, 2 olguda patent duktus arteriyozus (1'i opere olmuş) ve 1 olguda da skleroderma mevcuttu. Üç olgu ise tamamen normal bulundu.

Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleşen 70 hastanın yaş ortalaması 47±16 olup %61'i kadındı. Fonksiyonel kapasiteleri incelendiğinde olguların %2'si NYHA I, %30'u NYHA II, %48'i NYHA III ve %20'si NYHA IV. sınıfta yer almakta idi. Ortalama pro-BNP düzeyi 3208±4145 pg/ml saptandı. Hastaların başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre efor dispnesi (n=48), sağ kalp yetersizliği bulguları (n=13), angina pectoris (n=4), halsizlik (n=3), öksürük (n=1) ve hemoptizi (n=1) idi. Vasküler reaktivite sadece 1 hastada saptandı. Tablo 2'de 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda önerilen etiyolojik sınıflama uyarınca saptadığımız pulmoner hipertansiyon nedenleri görülmektedir (14). Buna göre olgularımızdaki pulmoner hipertansiyon nedenleri en siktan aza göre sırasıyla doğuştan kalp hastalıkları, KTEPH, bağ dokusu hastalıkları (skleroderma), idiyopatik PAH, diyastolik disfonksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon, akciğer patolojileri, pulmoner veno-oklüzif hastalık, hepatopulmoner hipertansiyon ve HIV enfeksiyonuydu. Hastaların hiç birinde antiobezite ilacı vb. kullanım öyküsü yoktu ve yüksek rakımda yaşama oranı %5'ti. Ayrıca 4 olguda, birden fazla etiyolojik neden saptandı. Bunlar 1 olguda vaskülit zemininde gelişen KTEPH, bir olguda HIV enfeksiyonu ve miyeloproliferatif hastalık birlikteliği, bir olguda Down sendromu, Fallot tetralojisi ve hipotiroidi birlikteliği ve son olarak bir olguda splenektomi ve KTEPH idi.

Tablo 3'de pulmoner hipertansiyonlu hasta popülasyonu en sık etiyolojik nedenlere göre gruplandırıldığında ana alt grupların özelliklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu serideki en sık 5 neden (doğuştan kalp hastalığı, KTEPH, bağ dokusu hastalığı, idiyopatik PAH ve diyastolik kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon) değerlendirildiğinde en genç yaş grubu idiyopatik grupken, diyastolik yetmezliğe bağlı pulmoner hipertansiyon en yaşlı grubu oluşturmaktadır (p=0.021). Pulmoner arter basıncı ise idiyopatik grupta en yüksek, diyastolik yetmezliğe bağlı pulmoner hipertansiyon grubunda en düşüktür (p=0.003). En düşük DLCO ortalaması bağ dokusu hastalarında görülmüştür (p=0.046). Prognozu gösteren pro-BNP düzeyi, bağ dokusu hastalığı ve doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH'da en yüksek olma eğiliminde görülmüştür,

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon (PHT) olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Parametreler	PHT (-) n=9	PHT (+) n=70	p
Yaş, yıl	40±15 40 (19-65)	47±16 46.5 (16-76)	0.122
Kadın, n(%)	5 (50)	43 (61)	0.786
SVSB, mmHg	42±14 40 (30-70)	79±21 80 (30-120)	0.001
Ortalama PAB, mmHg	19±5 21.5 (16-27)	65±20 67 (35-110)	0.0001
DLCO, %	51±25 53 (25-75)	61±28 60 (18-128)	0.532
6 dk. yürüme mesafesi, m	360±9 355 (345-370)	270±127 305 (50-480)	0.24
Hematokrit, %	37±3 38 (33-41)	44±9 41.5 (29-69)	0.03

Cinsiyet %, diğer veriler ortalama ±SS; medyan (min-maks) olarak verilmiştir. İki grup arasında cinsiyet Ki-kare testi ile sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldılar.

DLCO- Akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi, PAB- pulmoner arter basıncı, SVSB- ekokardiyografide ölçülen sağ ventrikül sistolik basıncı

ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.27$). Altı dakika yürüme mesafesi yine prognozun bir göstergesi olup doğuştan kalp hastalığı ve bağ dokusu hastalığı gruplarında azalma eğiliminde saptanmıştır ($p=0.4$). Hematokrit değeri de bağ dokusu grubunda diğerlerine göre daha düşükken ($p=0.04$) CRP düzeyleri de bağ dokusu hastalarında daha yüksek bulunmuştur ($p=0.039$).

Tartışma

Çalışmamız ülkemizden pulmoner hipertansiyon hastalarına dair bildirilen ilk ve en geniş olgu serisidir. Ulusal bir epidemiyolojik çalışma olmamakla birlikte tek bir kardiyoloji kliniğine PAH ön tanısı ile başvuran olguların etiyolojik dökümüyle beraber önemli tanısal yaklaşım ipuçları vermektedir. Olguların %11'inde kateterizasyonla pulmoner hipertansiyon tanısı dışlandı. Pulmoner hipertansiyon saptanmayan olgularda özellikle 6 dk yürüme testinin daha iyi olması, hematokrit değerlerinin artmamış olması ayırıcı tanıda bir ipucu olarak kabul edilebilir. Aslında pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart kardiyak kateterizasyon kabul edilmektedir, ekokardiyografi bu amaçla en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen pulmoner basıncı tahmin ederken ciddi yüksek PAB'nı daha düşük hesaplayabilirken normal PAB olanları da yanlış yüksek ölçebilmektedir (14).

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon saptanan hastalardaki etiyolojik değerlendirme

Etiyoloji	N	%
İzole pulmoner arteriyel hipertansiyon		
- İdiyopatik PH	6	(8)
- Bağ dokusu hastalıklarına bağlı	10	14
- Skleroderma	9	13
- Sistemik lupus eritematozus	1	1
- Portal hipertansiyon	2	2
- HIV (&Hodgkin hastalığı)	1	1
- Sistemik-pulmoner şanta bağlı	19	27
- Atriyal septal defekt	4	6
- Ventriküler septal defekt	8	11
- Patent duktus arteriyozus	6	9
- Fallot tetralojisi (ve hipotiroidi)	1	1
Kronik tromboembolik PH (1'i splenektomili)	17	24
Pulmoner veno-oklüzif hastalık	2	3
Sol kalp hastalığıyla birlikte PH	6	8
- Diyastolik disfonksiyon	5	7
- Kalp kapak hastalıkları	1	1
Akciğer hastalıkları		
- İnterstisyel akciğer hastalığı	2	3
- Bronşektazi ve immün yetmezlik	1	1
- Konjenital toraks deformitesi	1	1
Hematolojik bzk. (miyeloproliferatif, splenektomi vb)	2	3
Vaskülit (ve kronik trombo embolik PH)	1	1
Tiroid hastalıkları	1	1
PH- pulmoner hipertansiyon		

Pulmoner hipertansiyon heterojen bir hastalık grubu olup farklı etiyolojik nedenlere bağlıdır. Dünyadaki PAH serilerinde en sık tan en seyreğe doğru etiyolojik nedenler idiyopatik, bağ dokusu, hepatopulmoner ve doğuştan kalp hastalıkları şeklinde sıralanmaktadır (15). Farklı etiyolojik nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyonların tedavilerinde belirgin farklar vardır. Bu nedenle tanısal yaklaşım çok önemlidir.

Üniversitemizin serisindeki en sık pulmoner hipertansiyon nedenleri doğuştan kalp hastalıkları ve KTEPH idi. Dünya verileri ile sonuçlarımız arasındaki bu farklılık, verilerimizin epidemiyolojik toplum kökenli bir araştırmadan değil, bir kardiyoloji kliniğine başvuran hastaların taranması ile elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Serimizdeki en sık pulmoner hipertansiyon nedeni olarak karşımıza çıkan doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH'da prognoz, diğer nedenli PAH'lara göre oldukça iyidir (18). Bu bireylerde sağ ventrikül genellikle doğuştan itibaren hipertrofik olduğundan yüksek PAB'na karşı diğer PAH hastalarına göre daha iyi adaptasyon sağlar (19). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda doğuştan kalp hastalığı sıklığı %10-15 arasındadır (18-20). Cerrahi tekniklerin ilerlemesi ile doğuştan kalp hastalıklarının %85'i erişkin yaşa ulaşmakta ve bu yeni popülasyonda pulmoner hipertansiyon önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi çoğul faktörlere bağlı olmakla birlikte defektin tipi, şantın derecesi ve ciddiyeti bunda belirleyici olmaktadır. Bizim serimizde ilginç olarak doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH gelişenlerden 5 hasta (5/19) opere olmuştu. Opere olmayanların da altısı yeni tanı almış, yani bizim PAH tetkikleri sırasında saptadığımız olgulardı. Bu yeni tanı alan doğuştan kalp hastalıkları sırasıyla atriyal septal defekt (61 ve 50 yaşlarında 2 olgu), ventriküler septal defekt (76 ve 42 yaşlarında 2 olgu) ve patent duktus arteriyozus (74 ve 34 yaşında 2 olgu) idi. Yeni tanı alan bu hastaların ileri yaşta olması dikkat çekicidir. Üstelik bunların hepsi de Eisenmenger fizyolojisine dönmüş, geç kalınmış olgulardır, bu da ülkemizde hala doğuştan kalp hastalıklarının atlandığını göstermektedir.

Olgularımızda ikinci en sık görülen pulmoner hipertansiyon nedeni KTEPH idi. Bu olgularda 10 yıllık sağkalım şansı, ortalama PAB: 30-40 mmHg ise %50, 41-50 mmHg ise %20 ve >50 mmHg ise sadece %5'tir (21). Pulmoner hipertansiyonun potansiyel olarak tedavi edilebilir bir formu olan KTEPH'da tanı erken konduğu takdirde pulmoner tromboendarterektomi hayat kurtarıcı olmaktadır. Tromboembolik pulmoner hipertansiyonun görülme sıklığı tartışmalı olup ABD'de prevalansı tahmini olarak %0.1-0.5 olarak bildirilmekte iken Türkiye'deki sıklığı bilinmemektedir. Dünyada belirli merkezlerin bu konuda özelleşmesi ve deneyim kazanması ile 1980'lerden sonra KTEPH tanısı artmıştır. Bu durum hastalığın prevalansındaki artmadan ziyade hekimlerin doğru tanı koyma becerilerindeki artmayı yansıtmaktadır (22). Aynı durum merkezimiz için de geçerlidir: San Diego PAH merkezinde kazanılan eğitim ve deneyimden sonraki ilk 6 ayda kendi kliniğimizde 7 KTEPH tanısı konmuştur, bu tarih öncesinde ise bu tanıyı almış hiç hasta yoktur. Yine ilginç olarak serimizdeki KTEPH hastalarından 4 tanesi daha önceden anginal yakınma ile koroner anjiyografi yapıp normal saptanarak kardiyak sendrom-x tanısı almış olan hastalardır. Bu durum da KTEPH'nin sık atlanan bir tanı olduğunu gösteriyor olabilir.

Olgu serimizde üçüncü sırada en sık PAH nedeni, bağ dokusu hastalıkları idi. Bunların başında da skleroderma gelmekteydi. Bağ dokusu hastalıklarında PAH varlığı hayatta kalım oranını yarı yarı-

ya azaltılmaktadır (18, 23). Sklerodermaya bağlı PAH, tüm pulmoner hipertansiyonlar içinde en yüksek mortaliteye sahip gruptur. Erken tanı, yeni ilaçlarla ve immunosupresif tedavi ve steroidlerle akciğer tutulmasını azaltılmaktadır. Bu nedenle erken tanı için tüm skleroderma olgularında PAH tarama testi olarak yıllık ekokardiyografi izlemi önerilmektedir (14). Bizim serimizdeki PAH hastaları düşük DLCO, düşük 6 dk yürüme mesafesi ve yüksek pro-BNP düzeylerinden (Tablo 3) anlaşılacağı gibi geç saptanan olgulardır. Hatta olgulardan bir tanesi 70 yaşında olup 90 mmHg sağ ventrikül sistolik basıncı ile başvurduktan sonra etiyolojik araştırmada DLCO düşüklüğü saptanıp romatolojik değerlendirme sonucunda skleroderma tanısı almıştır. Pro-BNP (14242 pg/ml) düzeyleri çok yüksek olan bu sklerodermalı olgu, 3 ay içinde kaybedilmiştir.

Serimizde idiyopatik PAH oranı ise %8.5'tur. Yabancı serilerde bu oran daha yüksektir. İdiyopatik PAH için genel popülasyondaki sıklığı milyonda 1-2 olarak bildirilmektedir (2, 24). Genellikle genç kadınların hastalığıdır. Benzer şekilde serimizdeki 6 idiyopatik PAH hastasının sadece biri erkektir. Yaş ortalaması 35±14 olup (18-52 yaş arası) genel literatüre uygundur. İdiyopatik PAH'da %4-11 oranında aile öyküsü bildirilmektedir (1-2). Bu hastalara genetik olarak özellikle bone morfogenetik protein reseptör-2 (BMPR2) mutasyonu araştırılması önerilmektedir (25). Merkezimizde bu mutasyon ile ilgili genetik araştırma yapılamadı. Ayrıca idiyopatik olarak kabul ettiğimiz 6 hastada da aile öyküsü yoktu. Ancak pulmoner hipertansiyon serimizde 2 akraba yer almakta idi. Bu hastalardan birincisi efor dispnesi ile başvurmuştu (54 yaşında, erkek, RV basıncı: 60 mmHg ve pro-BNP: 6395 pg/ml). Yapılan tetkikler sonucunda idiyopatik olabileceği düşünülerek hastaya endotelin reseptör antagonisti başlandı. Ancak, hastada tedavi ile kötüleşme ve akciğer ödemi bulguları gelişti. Dikkatli incelendiğinde akciğer BT'sinde

mediyastinal yaygın lenfadenopatiler ve pulmoner septalarda ve fissürlerde kalınlaşmalar izlenmesi üzerine pulmoner veno-oklüziv hastalık (PVOH) olarak değerlendirildi. Olgunun kuzeni de (50 y erkek, SVB=90 mmHg) aynı yakınma ve BT bulguları ile PVOH tanısını aldı. Pulmoner veno-oklüziv hastalık, esas olarak post-kapiller pulmoner damarları etkileyen nadir bir pulmoner hipertansiyon nedenidir (26). İdiyopatik PAH'la sıklıkla karıştırılan PVOH, tanısı biyopsi ile kesinleşen bir patolojidir. Ancak BT bulguları tipiktir; mediyastinal yaygın lenfadenopatiler ve pulmoner septalarda ve fissürlerde kalınlaşmalar dikkati çeker (27). Bu hastalarda pulmoner vazodilatatörlerle kötüleşme ve akciğer ödemi gelişir ve ilerleyen dönemlerde akciğer transplantasyonuna aday hale gelirler. Nadiren bizim hastalarımızda olduğu gibi familial olabilen PVOH'da BMPR2 gen mutasyonu da bildirilmiştir (28).

Üzerinde mutlaka yorum yapılması gereken bir pulmoner hipertansiyon grubu da sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyondur. Özellikle sol kalbe ait sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği karşımıza pulmoner hipertansiyonla çıkabilmektedir (pulmoner venöz hipertansiyon). Aslında en sık karşılaşılan pulmoner hipertansiyon grubu bu hastalardır (29-30). Serimizde PAH ön tanısı ile irdelediğimiz grupta, 6 olguda diyastolik kalp yetersizliği saptandı. Diyastolik kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon tanısı konma ölçütleri; ortalama PAB>25 mmHg, pulmoner kapiller saplama basıncının >15 mmHg olması, kapak patolojisinin bulunmaması ve ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyonun saptanması şeklindeydi. Diyastolik disfonksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon, PAH ile ayırıcı tanıda en çok karışan grubu oluşturmaktadır. Pulmoner hipertansiyona yol açan diyastolik disfonksiyon, en sık olarak sol ventrikül hipertrofisi ile giden kronik hipertansiyonda, hipertansif iskemik kalp hastalığında, diyabetik hipertan-

Table 3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi serisinde en sık görülen pulmoner hipertansiyon nedenlerinin özellikleri

Parametreler	Pulmoner hipertansiyon nedenleri					p
	İdiyopatik	Kronik tromboemboli	Doğuştan kalp hastalığı	Bağ dokusu hastalığı	Diyastolik kalp yetmezliği	
N	6	17	19	10	6	
Yaş, yıl	35±14 39 (18-52)*	53±12 52 (25-70)	42±18 37 (16-76)	51±14 52 (34-70)	63±9 58 (52-71)*	0.021
Kadın, %	83	53	60	90	60	
SVSB, mmHg	103±15 90 (90-120)	72±17 75 (45-105)	88±17 90 (40-114)	72±24 78 (30-100)	61±11 60 (50-75)	0.003
DLCO	60±37 59 (18-84)	72±19 75 (45-93)*	54±34 60 (24-99)	49±13 48 (35-67)*	76±35 83 (39-128)*	0.046
Pro-BNP, pg/ml	1355±1494 992 (29-3500)	1095±1809 54 (47-3183)	3063±1969 1822 (900-6126)	4990±6343 2556 (606-4990)	1764±1497 1371 (737-3976)	0.27
6 dk yürüme mesafesi, m	322±42 308 (280-380)	313±106 280 (160-480)	248±153 326 (70-450)	220±119 204.5 (80-370)	174±131 160 (50-325)	0.4
Hematokrit, %	48.0±6.4* 44 (43-57)	41±5 41 (34-51)	49±14 51 (30-69)*	39±7 39 (29-50)*	42±7 44 (32-52)	0.04
hs-CRP, mg/dl	0.27±0.087 0.32 (0.17-0.34)*	0.51±0.48 0.38 (0.11-1.38)	2.6±2.31 0.72 (0.17-4.7)	1.8±1.83 1.2 (0.4-4.5)*	0.88±0.7 0.72 (0.05-2)	0.039

Cinsiyet %, diğer veriler ort ±SD; medyan (min-maks) olarak verilmiştir. Cinsiyet ki-kare testi ile, 5 grup arası sürekli değişkenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır (iki karşılaştırmada "Dunnett post hoc test" uygulanmıştır). *p<0.05, Dunnett testinde anlamlı farklılık saptanan parametreler, BNP- beyin natriüretik peptid, CRP- C-reaktif protein, DLCO- akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi, SVSB - ekokardiyografide ölçülen sağ ventrikül sistolik basıncı

sif kalp hastalığında, hipertrofik kardiyomiyopatide, yaşlı hipertansif kardiyomiyopatide veya aort darlığında görülmektedir. Diyastolik kalp yetmezliğinde genellikle ortalama sistolik PAB yaklaşık 45-50 mmHg'dır. Özellikle ileri yaşta dispne ile başvuran ve açıklanamayan PAH saptanıp ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan olgularda mutlaka akla diyastolik disfonksiyon gelmelidir. İdiyopatik PAH'ın genç yaş hastalığı olması ayırıcı tanıda çok önemlidir (24). Bizim diyastolik disfonksiyona bağlı 6 olgumuz da hastalarımız içinde en yaşlı grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda pulmoner kapiller saplama basıncı normal bulunursa da mutlaka eforla provokasyon testi yapılmalıdır. Pulmoner kapiller saplama basıncı, PAH'da eforla değişmezken, pulmoner venöz hipertansiyonda yükselecektir. Yine ayırıcı tanıda önemli bir bulgu da saplama basıncı trasesinde görülen geniş V dalgalarıdır ki pulmoner venöz hipertansiyonda azalmış atriyal kompliyansı yansıtır. Ayırıcı tanının önemi esas olarak tedaviden kaynaklanmaktadır: Pulmoner venöz hipertansiyon, idiyopatik PAH'ın tersine pulmoner vazodilatatörlere iyi yanıt vermez, hatta daha da kötüleşme olabilir.

Pulmoner hipertansiyon serimizde ilginç olarak hiç ilaca bağlı pulmoner hipertansiyon ile karşılaşmadı. Halbuki, başta ABD olmak üzere tüm PAH'ların yaklaşık %10-12 kadarı iştah baskılayıcı (antiobezite) ajanların kullanımı sonucu gelişmektedir (31). Yine serimizde yüksek rakımda yaşama oranı çok düşüktü (%5), bu da merkezimizin coğrafi yapısından kaynaklanmakta olabilir.

Pulmoner hipertansiyon saptanan olguların tanı aldıklarında %68'inin fonksiyonel sınıf olarak NYHA III veya IV olması, ortalama pro-BNP düzeylerinin >1000 pg/ml olması ve de ortalama 6 dakikalık yürüme mesafesinin 263±127 m gibi düşük bir değerde olması, tanının hastalığın ileri dönemlerinde konduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, ABD ve Fransa'da yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalarda da hastalara tanı konduğunda fonksiyonel ve hemodinamik bozulmanın olduğu yani geç tanı vurgulanmaktadır (7, 32).

Farklı etiyolojili PAH grupları arasında SVSB, 6 dk yürüme testi ve BNP arasında belirgin farklar dikkati çekmektedir. Her ne kadar bazı gruplarda, hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olsa da özellikle SVSB'nin idiyopatik grupta en yüksek, diyastolik kalp yetersizliği grubunda ise en düşük olduğu görülmektedir. Bu belirgin fark literatürle de uyumludur: Diyastolik kalp yetersizliğinde PAB'nın çok aşırı yükselmesi pek beklenmemektedir (29-30). Altı dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında seride en kötü olan diyastolik kalp yetersizliği hastalarıdır. Bu durum, bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun yanında esas patoloji olarak sol ventrikülün hastalığı olmasından kaynaklanmaktadır. Pro-BNP değerlerinin ise en yüksek olarak bağ dokusu ve doğuştan kalp hastalıklarında görülmesi bu grupların olasılıkla daha geç tanı almış olmasını yansıtmaktadır.

Kardiyoloji kliniğimizin verilerinin diğer bir dikkat çekici yönü de olguların %85'inin 2003 yılından sonra kliniğimize yönlendirilmiş olmasıdır. Bu da bu tarihte PAH konusunda çok önemli bir merkez olan California Üniversitesi, San Diego Tıp Merkezi ile merkezimiz arasındaki eğitim ve işbirliği ilişkisinin başlaması ve tedavi edici ilaçların da 2004 yılından itibaren ülkemizde ortaya çıkışından kaynaklanmaktadır. Yakın zamanda, Üniversitemiz Tıp Fakültesi'nde multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları ve romatoloji klinikleri ile ortak veri tabanı ve tanı ve tedavi yaklaşımı sağlayan bir yapılanmanın (PAH merkezi) oluşturulması aşamasına gelmiştir.

Sonuç

Pulmoner hipertansiyon tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Pulmoner hipertansiyon tedavisi için erken tanı şarttır ve özelleşmiş merkezlerde etiyolojik tanı ayrıntılı bir şekilde konabilmektedir. Yine özelleşmiş merkezlerde tanısız yaklaşım daha başarılıdır. Görüldüğü kadarıyla ülkemizde pulmoner hipertansiyon tanısında çok geç kalınmaktadır. Bu nedenle Türkiye'de pulmoner hipertansiyon yükünü saptamak ve hekimlerin pulmoner hipertansiyon konusundaki farkındalıklarını artırmak amacıyla mutlaka epidemiyolojik araştırmalara gereksinim vardır. Bu konuda hekim ve hasta bilincinin artması ile birlikte ileri tanısız yaklaşım ve tedavinin mutlaka özelleşmiş merkezlerde gerçekleştirilmesi, pulmoner hipertansiyonla mücadelede başarıyı artıracaktır.

Kaynaklar

1. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Suppl): 51A-4.
2. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Practical therapeutic recommendations. *Drugs* 1992; 43: 37-43.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
5. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 459-75.
6. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000; 117: 796-800.
7. 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.
8. Kayıkçıoğlu M, Can LH, Payzin S, Kültürsay H, Soydan I. The combined use of sildenafil with epoprostenol in a patient with primary pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 2: 262-4.
9. Sayın T, Özenci M. Sustained long-term benefit of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Acta Cardiol* 2007; 62: 47-9.
10. Önen ZP, Akkoca Yıldız O, Eriş Gülbay B, Karabıyıkçoğlu G. Inhaled iloprost as a long-term additional therapy to oral sildenafil in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 177-81.
11. Okyay K, Cemri M, Boyacı B, Yalçın R, Çengel A. Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with Eisenmenger syndrome. *Cardiol Rev* 2005; 13: 312-4.
12. Saygılı A, Canter B, İriş E, Kula S, Tunaoğlu FS, Olguntürk R, et al. Use of sildenafil with inhaled nitric oxide in the management of severe pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 775-6.
13. Sayın T, Zenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension-is there a subset of patients who respond favourably? *Can J Cardiol* 2002; 18: 676-8.
14. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Task Force. 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.
15. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Dome-nighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.

16. Robbins IM, Barst RJ, Channick RN, Rubin LJ. Pulmonary vasoreactivity in PPH. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1267-8.
17. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
18. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S-91S.
19. Griffin N, Allen D, Wort J, Rubens M, Padley S. Eisenmenger syndrome and idiopathic pulmonary arterial hypertension: Do parenchymal lung changes reflect aetiology? *Clin Radiol* 2007; 62: 587-95.
20. Landzberg MJ. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 243-53.
21. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
22. Kayıkçıoğlu M, Rubin LJ. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 423-32.
23. Bull TM. Screening and therapy of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 598-603.
24. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
25. Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
26. Rabiller A, Ja's X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108-13.
27. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
28. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 15; 167: 889-94.
29. Tutar E, Kaya A, Güleç S, Ertuş F, Erol C, Özdemir O, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1414-7.
30. Willens HJ, Kessler KM. Severe pulmonary hypertension associated with diastolic left ventricular dysfunction. *Chest* 1993; 103: 1877-83.
31. Nall KC, Rubin LJ, Lipskind S, Sennesh JD. Reversible pulmonary hypertension associated with anorexigen use. *Am J Med* 1991; 91: 97-9.
32. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103-10.