

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON
OLGULARININ ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
YANITINA ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bilge YILMAZ KARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Gül ÖNGEN

İstanbul-2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yöneten, bana destek olan ve yol gösteren, pulmoner hipertansiyona gönül vermiş bir kişi olarak ülkemizde bu konuda atılan adımlara öncülük eden değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. Gül ÖNGEN'e ve istatistik başta olmak üzere her aşamada yardımlarını esirgemeyen, etik kurallara bağlılığı ve akademisyenliği ile tüm asistanlara örnek olan Sayın Prof. Dr. Benan MÜSELLİM'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana ve diğer asistan arkadaşlarıma akademik katkılarının yanı sıra kişiliği ve adil yöneticiliği ile yol gösteren bölüm başkanımız, dekan yardımcısı Sayın Prof. Dr. Sema UMUT'a,

Cerrahpaşa Göğüs Hastalıkları'nın şu an bulunduğu yere gelmesinde katkıda bulunan tüm hocalarıma ve özverili sağlık çalışanlarına,

Zorlu yollardan geçerken elimden tutup bana güç veren, hayata bağlılığı, dürüstlüğü, ağır başlılığı ve zekasıyla hiçbir zaman kararlı duruşundan ödün vermeyen sevgili eşim Dr. Ekrem KARA'ya,

Hayata gözlerini açtığı 15 Şubat 2011 tarihinden bu yana şans ve umut kaynağım olan biricik kızım Gözde KARA'ya,

Dahilik boyutlarındaki zekası, engin kültürü ve teknolojik yeniliklere olan ilgisi nedeniyle ne zaman zor durumda kalsam ilk ve son kez başvurduğum can dostum, güzel kardeşim sevgili Bengi YILMAZ'a,

Hayatım boyunca her zaman kızları olmaktan gurur duyduğum, bulunduğum konuma gelmemde rol oynayan tüm şartların yönetilmesinde bana olan sonsuz güvenleri ve fedakarlıkları ile sağladıkları sınırsız destek için canım annem Gülver YILMAZ ve canım babam Tahsin YILMAZ'a ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Kardeşim, arkadaşım ve şimdi bir melek olan kuzenim Serdar Kömürcü'nün 10 yıldır hiç dinmeyen özlemi ve tatlı anısına...

Dr. Bilge YILMAZ KARA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLoların LİSTESİ	vi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	vii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI.....	2
2.2. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON TANIMI.....	3
2.3. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON GENETİĞİ	3
2.4. PULMONER HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ	5
2.5. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON PATOGENEZİ	6
2.5.1. Pulmoner Vasküler Tonusu Ve Düz Kas Hücre Proliferasyonunu Arttıran Vazoaktif Bileşikler	6
2.5.2. Pulmoner Vasküler Tonusu Ve Düz Kas Hücre Proliferasyonunu Azaltan Vazoaktif Bileşikler	8
2.6. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ	11
2.7. PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI	11
2.8. KLİNİK ÖZELLİKLER	13
2.9. TANI.....	14
2.9.1. EKG.....	14
2.9.2. Akciğer Grafisi	15
2.9.3. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı Analizi	16
2.9.4. Ekokardiyografi.....	17
2.9.5. Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi	20
2.9.6. Sağ Kalp Kateterizasyonu	20

2.10.	TEDAVİ.....	21
2.10.1.	Kalsiyum Kanal Blokörleri	21
2.10.2.	Endotelin Reseptör Antagonistleri	21
2.10.3.	Prostanoidler.....	22
2.10.4.	Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri	24
3.	AMAÇ	25
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.1.	Hasta Grubu	26
4.2.	Başlangıç ve Takip Parametreleri	26
5.	BULGULAR.....	28
6.	TARTIŞMA	39
7.	SONUÇ.....	43
8.	ÖZET	44
8.1.	TÜRKÇE ÖZET	44
8.2.	İNGİLİZCE ÖZET	45
9.	KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

AKG	: Arter Kan Gazı
ALK-1	: Activin receptor like kinase-1 (Aktivin reseptör benzeri kinaz-1)
ANP	: Atrial natriüretik peptit
APAH	: Associated (İlişkilendirilmiş) Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
BMP	: Bone morphogenic protein (Kemik Morfogenik Protein)
BMPR	: Bone morphogenic protein reseptörü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ET	: Endotelin
FPAH	: Familial (Ailesel) Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
HGF	: Hepatosit Growth Factor (Hepatosit Büyüme Faktörü)
İL-10	: İnterlökin 10
İL-12	: İnterlökin 12
İPAH	: İdiyopatik Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
oPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PABsis	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
PDE	: Phosphodiesterase (Fosfodiesteraz)
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PACAP	: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide (Pituiter adenilat siklaz aktive edici peptit)
PKUB	: Pulmoner Kapiller Uç (Wedge) Basıncı

PSS	: Progresif Sistemik Skleroz
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SGK	: Sağlık Güvenlik Kurumu
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SUT	: Sağlık Uygulama Tebligatı
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit
V/Q	: Ventilasyon - Perfüzyon
6DYM	: 6 Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonda Hemodinamik Tanımlar	2
Tablo 2. Güncelleştirilmiş Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması	12
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Pulmoner Hipertansiyon Fonksiyonel Sınıflaması	13
Tablo 4. Pulmoner hipertansiyon varlığını saptamada, doruk triküspit gerikaçış hızını ve dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan PA sistolik basıncını ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri	19
Tablo 5. SUT'ta belirtilen pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların geri ödemesi için gereken şartlar	27
Tablo 6. Tüm hastaların ve tanı gruplarının demografik özellikleri	29
Tablo 7. Tüm hastaların ve tanı gruplarının başlangıç hemodinamik parametreleri.....	29
Tablo 8. Başlangıç tedavilerinin dağılımı	30
Tablo 9. 6 dakika yürüme mesafe değerleri	30
Tablo 10. Ekokardiyografi ile izlenen sistolik PAB değerleri.	31
Tablo 11. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB değerleri.....	32
Tablo 12. Bosentan ve inhaler İloprost alanların demografik özellikleri.....	33
Tablo 13. Bosentan ve inhaler İloprost alanların başlangıç hemodinamik parametreleri	33
Tablo 14. Bosentan ve inhaler İloprost alanların 6 dakika yürüme mesafeleri.....	34
Tablo 15. Bosentan ve inhaler İloprost alanların Ekokardiyografi ile izlenen sistolik PAB değerleri.....	34
Tablo 16. Bosentan ve inhaler İloprost alanların sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB değerleri.....	35

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Pulmoner arteryel hipertansiyon patogenezinde rol oynayan genetik faktörler.....	4
Şekil 2. Pulmoner arter endotel hücre disfonksiyonunun vasküler düz kas tonusuna ve proliferasyonuna etkileri.....	10
Şekil 3. Etyoloji dağılımı.....	28
Şekil 4. Başlangıç tedavi oranları.....	30
Şekil 5. Hastalık gruplarına göre 6DYM değerleri.....	31
Şekil 6. Etyolojiye göre Ekokardiyografik sistolik PAB takip değerleri	32
Şekil 7. Etyolojiye göre sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB takip değerleri	32
Şekil 8. İlaça göre Ekokardiyografik sistolik PAB takip değerleri	35
Şekil 9. Etyolojiye göre sağkalım grafiği	36
Şekil 10. Başlangıç tedavisine göre sağkalım grafiği.....	36
Şekil 11. Tedavi değişikliği gereksinimi ortaya çıkana kadar geçen süre.....	37
Şekil 12. Tedavi değişikliğinin sağkalım üzerine etkisi	38

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 1. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen EKG değişiklikleri	15
Resim 2. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen PA akciğer grafisi değişiklikleri.	16
Resim 3. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen Lateral akciğer grafisi değişiklikleri	16
Resim 4. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen Ekokardiyografik değişiklikler	18

1. GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ender görülen, zor tanı konulan ve tedaviye rağmen prognozu kötü olan bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon (PH) etyolojik sınıflamasında yer alan 5 ana gruptan ilkinin oluşturur. Tanı sonrası sağkalım genellikle kısa olmakla birlikte etyolojiye göre değişir. İleri evre PAH, egzersiz kapasitesinde giderek artan kısıtlanma, sağ kalp yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanır.

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonun (İPAH) toplumda görülme sıklığı milyonda 1-2 civarındadır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülür ve genelde ikinci veya üçüncü dekada ortaya çıkar (1). PAH semptomlarının spesifik olmaması diğer hastalıklarla karıştırılmasına, tanımlaması ve sınıflamasının nispeten az bilinir olması ise ilk semptomdan tanıya kadar olan süreçte gecikme olmasına neden olmaktadır (55). Bu süreç 3 yıla kadar uzayabilir ve kesin tanı konması etyolojiden bağımsız olarak invaziv yöntemler kullanılmasını gerektirir (2).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI

Normal bireylerde ırk ve cinsiyet farkı olmadan istirahatte ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı 14.0 ± 3.3 mmHg'dır (3). 2008'de Dana Point 'de yapılan 4. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda, istatistiksel olarak normal dağılım varlığında %95'lik güven aralığına göre (ortalama+2 standart sapma) ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 21 mmHg'nın altında olması normal olarak kabul edilmiştir. 21 ile 25 mmHg arası değerler 'sınırdaki' olarak tanımlanırken, 'aşırı' pulmoner hipertansiyon (PH) istirahatte ölçülen oPAB'ın 25 mmHg'nın üzerinde olması ve pulmoner kapiller wedge (uç) basıncının (PKUB) 15 mmHg ve altında olması ayrıca PVR'ın 3 Wood ünitesinden fazla olması olarak tanımlanmıştır (4).

Egzersiz sırasında normal insanlarda ölçülen PAB değerlerinin belirgin farklılıklar göstermesi nedeniyle (3) önceden kullanılan egzersiz sırasında ölçülen PAB'nın 30 mmHg'nın üzerinde olması kuralı artık terk edilmiştir (5).

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonda Hemodinamik Tanımlar (5)

TANIM	ÖZELLİKLER	KLİNİK GRUPLAR
Pulmoner Hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB \geq 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB \geq 25 mmHg PKUB \leq 15 mmHg KD normal veya azalmış ³	1.Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3.Akciğer hastalığına bağlı PH 4.Kronik tromboembolik PH 5.Mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB \geq 25 mmHg PKUB $>$ 15 mmHg KD normal veya azalmış	2.Sol kalp hastalığına bağlı PH
✓ Pasif	TBG \leq 12 mmHg	
✓ Reaktif (orantısız)	TBG $>$ 12 mmHg	

Pulmoner hipertansiyonun en sık görülen türleri sol kalp hastalığına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon ve solunum sistemi hastalıkları ve/veya hipoksemiye bağlı gelişen pulmoner hipertansiyondur (5).

2.2. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü' nün 1973'te yayımladığı risk faktörlerinin bulunup bulunmamasına dayanan 'primer' ve 'sekonder' hipertansiyon sınıflamasından sonra sınıflama üzerinde birçok değişiklik yapılmıştır. Şimdiki sınıflamanın amacı ise aynı patofizyolojik mekanizmaları, klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarını paylaşan farklı hastalık formlarını bir araya getirmektir (6). Bu ilkeler doğrultusunda oluşturulan beş etyolojik ana grubun ilkinin PAH oluşturur.

Pulmoner hipertansiyona neden olan diğer gruplar dışlandıktan sonra; istirahatte ölçülen oPAB'ın >25 mmHg, PVR'ın >3 Wood ünitesi ve PKUB'ın ≤ 15 mmHg olması PAH olarak tanımlanır. PAH daha çok küçük pulmoner arterlerin hastalığıdır. Vasküler proliferasyon, remodelling ve PVR'ta artış ile seyreder ve sonuçta sağ kalp yetmezliği ve ölüm meydana gelir (7).

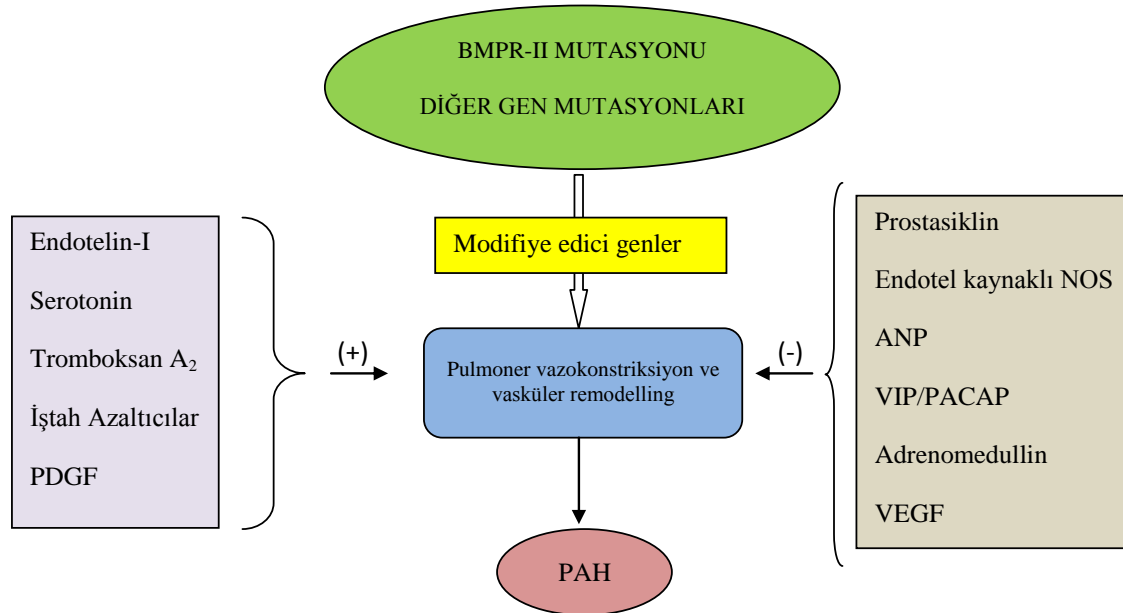
2.3. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON GENETİĞİ

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun etiyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığına dair bir çok delil bulunmaktadır. Örneğin hastalık toplumda olduğu gibi HIV enfeksiyonu, portopulmoner hipertansiyon ve iştah azaltıcılara maruziyet gibi risk gruplarında dahi ender görülür. PAH için tanımlanan yüksek risk gruplarında bile hastalık sık değildir ancak bazı bireyler hastalığa karşı daha yatkındırlar. Ailesel PAH (Familyal PAH-FPAH) olguları iyi tanımlanmıştır ve ailevi olma özelliği dışında İPAH olgularından ayırt edilemezler. Son yıllarda FPAH ve İPAH hastalarında PAH gelişimde altta yatan genetik nedenler olabileceğini gösteren bir çok genetik anomali tanımlanmıştır (8).

Ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon değişken geçişli otozomal dominant bir hastalıktır. FPAH hastalarında tanımlanan genetik defektin 3q33 (lokus PPHI) kromozomunda bulunan 3 cm'lik bir bölümde yer aldığı saptanmıştır (9). 2000 yılında etkilendiği düşünülen bu alanın bone morphogenic protein receptor II (BMPR-II)'yi kodlayan gen mutasyonlarını içerdiği bulunmuştur (10, 11). Bu gende 25'ten fazla mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonlar etkilenen ailelerin hepsinde benzerlik göstermektedir. BMPR-II TGF- β reseptör ailesinin (super-family) bir üyesidir. Bu reseptörler vasküler düz kas ve endotel proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle BMPR-II anormallikleri vasküler ve endotel hücre proliferasyonunda hatalara neden olur.

Sporadik IPAH vakalarının % 10-25'inde, ailesel vakalarinsa %50'den fazlasında BMPR-II gen mutasyonu gösterilmiştir (12). Bazı vakalarda ise activin-like kinase type-I receptor (ALK-I) geninde ya da serotonin transporter protein geninde mutasyon gösterilmiştir (13). IPAH ya da FPAH hastalarının pulmoner arter düz kas hücrelerinde BMP'nin anti-proliferatif etkisi proliferatif etkiye dönüşür ve proapoptotik etki belirgin oranda azalır. BMP'nin pulmoner arter endotel hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan antiapoptotik etkisi ise proapoptotik etkiye dönüşür. Bu nedenle PAH hastalarında azalmış BMPR-II ekspresyonu ve BMP'nin pulmoner arter düz kas ve endotel hücreleri üzerindeki etkilerinin tersine dönmesi; pulmoner vasküler remodelling, vasküler obliterasyon ve pulmoner hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (14, 15).

BMPR-II gen mutasyonu düşük genetik geçişli, yaş ve cinsiyetten etkilenen bir çeşit mutasyondur. Mutant gene sahip taşıyıcılar hayatlarının herhangi bir döneminde PAH geliştirme ihtimali topluma göre daha yüksek olan kişilerdir. Mutasyonu olduğu halde PAH geliştirmeyen kişi sayısı %80-90 kadardır ki bu da PAH gelişiminin çevresel faktörler ve diğer genlerden etkilendiğinin bir göstergesidir (16). Bu veriler, BMPR-II mutasyonlu taşıyıcıda PAH gelişiminin ancak diğer genler (modifiye edici genler) ve gen ürünlerindeki anormalliklerin ya da eksojen uyarıların varlığında ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir (17).



Şekil 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) patogenezinde rol oynayan genetik faktörler (17)

Modifiye edici genler, pulmoner dolaşım üzerine etkili serotonin ve taşıyıcısı, tromboksan A₂, endotelinler ve reseptörleri, endotelial nitrik oksit sentaz, prostasiklin, atrial natriüretik peptit, adrenomedullin ve vazoaaktif intestinal peptit gibi birçok vazoaaktif bileşiği kodlayan genlerdir. Eksojen uyaranlar arasında ise iştah azaltıcı ilaçlar, bazı viral enfeksiyonlar ve kronik hipoksiye maruziyet yer alır (18). BMPR-II'nin fonksiyon kaybına yol açan mutasyon veya BMP reseptörleri ve sonrasındaki hücre içi iletişim yolağının çalışmaması tek başına PAH'ı tetiklemeye yeterli görünmemektedir (19). Bunun yerine, birçok araştırmacının da desteklediği gibi PAH'ın tam olarak ortaya çıkması için genetik ve edinsel faktörler biçimindeki birden çok etkinin ("multiple-hits") arka arkaya gelmesi gerekmektedir (20-22).

2.4. PULMONER HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ

Normal bireylerde pulmoner dolaşım düşük basınç ve yüksek kan akımı ile çalışan bir sistemdir. Pulmoner vasküler rezistans (PVR), pulmoner arteriyel basınç ile venöz basınç arasındaki farkın pulmoner kan akımına oranı olarak tanımlanır ve normal koşullarda çok düşüktür. Pulmoner damar yatağı her kalp atışında kalp debisine uyum sağlar ve kalp debisindeki artışlar pulmoner arter basıncında artışa neden olmaz. Özetle PVR kalp debisi arttığında azalır. Bu durum pulmoner damarların genişlemesi ve normalde az perfüze olan damarlara giden kan akımının artırılması ile sağlanır. Pulmoner arter duvarında ince bir kas tabakası vardır ve düz kas tonusu sistemik arterlere göre daha düşüktür (23).

PH gelişimine neden olan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Patolojisinde rol oynayan temel vasküler değişiklikler arasında; vazokonstriksiyon, düz kas ve endotel hücre proliferasyonu ve tromboz yer almaktadır. Bu bulgular, vazodilatörler ve vazokonstriktörler, mitojenik faktörler ve büyüme inhibitörleri ile antitrombotik ve protrombotik dengeler arasındaki ilişkilerde anormalliklerin bulunduğunu düşündürmektedir.

Pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler remodeling pulmoner hipertansiyonun fizyopatolojik temelini oluşturmaktadır. Pulmoner vasküler remodeling, fiziksel (mekanik, sürtünme stresi) ve kimyasal (vazoaaktif maddeler, hipoksi), büyüme faktörleri (transforming büyüme faktörü β , vasküler endotelial ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü vb.) gibi uyaranlara yanıt olarak meydana gelmektedir. Remodeling, endotelial hücreler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin hiperplazisi ile hipertrofinin sonucudur ve tüm damar duvarının kalınlaşması ile karakterizedir (24, 25).

2.5. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON PATOGENEZİ

Pulmoner hipertansiyonun tüm formlarında etyolojiden bağımsız olarak bulunan patolojik değişiklikler vardır. Bunlar; musküler ve elastik arterlerin mediyal hipertrofisi, elastik pulmoner arterlerin genişlemesi ve intimasında kalınlaşma ayrıca sağ ventrikül hipertrofisidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ise damar duvarında gözlemlenen konstriktif ve kompleks lezyonlarla karakterizedir. Konstriktif lezyonlar; mediyal hipertrofi, intimal ve adventisyal kalınlaşmayı kapsar. Bu değişikliklerin damar duvarını oluşturan çeşitli hücreler arasındaki proliferasyon-apoptoz denksizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunlar yaygın lezyonlar olduklarından prostasiklin ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin azalması ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artmasından etkilenip hemodinamik değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunabilirler. Kompleks lezyonlar ise; pleksiform lezyonlar, arterit ve dilatasyon lezyonlarını (pleksiform lezyonların distalinde yer alan ven-benzeri ince duvarlı damarlar) ifade eder. Bunlar lokal lezyonlardır ve yaygınlıkları hastalık şiddeti ve progresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca pleksiform lezyonlarda oluşan endotel proliferasyonunun hücre anomailerinin bir belirtici olduğu ve neoplastik kökenli olabileceği öne sürülmüştür.

Pleksiform lezyonlar miyofibroblastlar, düz kas hücreleri ve bağ dokusu matriksi ile çevrelenmiş fokal endotel hücre proliferasyon odaklarıdır. Pre ve intra-asiner pulmoner arterlerde yer alırlar ve perivasküler bağ dokusuna doğru ilerlemeleri sonucu arter duvarının parsiyel yıkımına neden olurlar. İçlerinde genellikle fibrin tıkaçlar ve trombosit kümeleri de mevcuttur. Pleksiform lezyonların pulmoner hipertansiyonda görülme oranları değişkendir. Pulmoner arterlerin %20'si ile %60'ının etkilendiği tahmin edilmektedir. Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH'da çok nadirdir ve perzistan fötal dolaşıma bağlı PAH'da hiç görülmez (26).

2.5.1. Pulmoner Vasküler Tonusu Ve Düz Kas Hücre Proliferasyonunu Arttıran Vazoaktif Bileşikler

Pulmoner vazokonstriksiyon ve vasküler remodellingi arttıran vazoaktif bileşikler şunlardır: Serotonin (5 HT) ve serotonin transporter (5 HTT), endotelinler, tromboksan A₂, anjiotensin II (17)

2.5.1.1. Serotonin (5-HT) Ve Serotonin Transporter (5-HTT)

Serotonin (5-hidroksitriptamin ya da 5-HT) bir sistemik vazodilatör ve pulmoner vazokonstriktördür. Normalde serbest 5-HT'nin karaciğerde metabolize olması ya da 5-HT

transporter (5-HTT) aracılığı ile trombositler tarafından tutulup depo edilmesi nedeniyle plazma 5-HT seviyesi oldukça düşüktür. 5-HT ayrıca, nöronlar veya pulmoner arter endotel ya da düz kas hücreleri üzerindeki 5-HTT tarafından bağlanır (27).

1960'lerde Avrupa'da yaşanan Aminorex'e bağlı PAH epidemisinde 5-HT'nin PAH patogeneğinde etkili olabileceği ortaya atılmıştır. Çünkü Aminorex değişik mekanizmalarla 5-HT düzeyini arttıran bir ilaçtır (28). Bir çalışmada, İPAH hastalarının %32'sinde özellikle fenfluramin gibi iştah azaltıcıların kullanım öyküsü pozitif saptanmıştır (29). Ayrıca, fenfluraminle ilişkili PAH ve İPAH hastalarında trombositlerin serotonin depolamasında anormallik gözlenmesi (30) ve 3 majör iştah azaltıcı molekülün 5-HTT substratı olması dikkat çekicidir (31).

Günümüzde 5-HT'nin PH'da bir çok patojenik hedefleri olduğu bilinmektedir. 5-HT kemirgen ve insan modellerinde pulmoner arterlerin vazokonstriksiyonuna neden olur. Spesifik 5-HT reseptör subtiplerine yönelik agonist ve antagonist çalışmalarında vazokonstriksiyonu 5-HT_{1A/1D} ve 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir (28, 32, 33).

5-HT ile pulmoner vasküler remodelling arasında kuvvetli bir ilişki tanımlanmıştır. 5-HTT'ye bağlandıktan sonra direkt olarak düz kas hipertrofisi ve hiperplazisini uyarır (34,35).

2.5.1.2. Endotelinler

Bazı patolojik durumlarda endotel güçlü vazokonstriktör bileşikler salgılayabilir. Bu bileşiklerin en önemlileri ET 1, 2 ve 3'tür (36). Endotelinlerin en baskın izoformu olan ET-1, inflamasyon ve fibrozis etkisinin yanı sıra düz kas hücre proliferasyonunu da artırır. ET'in etkilerine iki ayrı reseptör alt tipi aracılık eder (37). Vasküler endotel hücrelerinden lokal olarak salınan ET-1'in PAH patofizyolojisinde özel bir rol oynadığına dair ikna edici bilgiler mevcuttur (38-40).

ET-1'in bağlandığı iki çeşit endotelin reseptörü mevcuttur: ET-A ve ET-B. ET-A reseptörü çoğunlukla kan damarlarının düz kas hücrelerinde bulunur. ET'nin ET-A'ya bağlanması vazokonstriksiyon ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. ET-B reseptörleri ise seyrek olarak endotel hücreleri ve çoğunlukla da vasküler düz kas hücrelerinde bulunur. ET-B, pulmoner ve renal damar yatağında ET'nin parçalanmasından sorumludur. ET'nin endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması düz kaslarda gevşeme, nitrik oksit (NO)-prostasiklin salınımı ve endotelinin parçalanmasına neden olur (ET-A'ya antagonist etki). Düz kas hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması ayrıca

vazokonstriksiyon ve proliferasyonu uyarır. Bu nedenle selektif ET-A reseptörünün tek başına uyarılmasının mı yoksa ET-A ve ET-B reseptörlerinin birlikte uyarılmasının mı daha avantajlı olduğu net değildir (41). Normal akciğer dokusunda çok az miktarda ET-1 bulunur. Ancak, PAH'li hastalarda ET-1 seviyeleri oldukça yükselmiştir ve pulmoner vasküler endotel hücrelerinde bu artış en yüksek düzeydedir. Sağlıklı kontrol hastaların plazma ET-1 seviyeleri ortalama 2 pg/mL iken PAH'li hastalarda 20 pg/mL saptanmıştır (42).

2.5.1.3. Tromboksan A₂

Prostasiklin gibi araşidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür. Ancak prostasiklinin tersine pulmoner damarları kasar ve trombosit agregasyonunu artırır. PH hastalarının idrarında prostasiklin metabolitinin seviyesi düşük, tromboksan A₂ metabolitinin seviyesi yüksek saptanmıştır. Buna dayanarak IPAHA hastalarında görülen geri dönüşsüz vazokonstriksiyon ve vasküler remodelling'in prostasiklin:tromboksan A₂ oranındaki dengesizliklerden ileri gelebileceği ön sürülmüştür (17).

2.5.1.4. Anjiotensin II

IPAHA'ta görülen pleksiform lezyon ve ileri intimal kalınlaşma alanlarında, anjiotensin 2 ve -anjiotensin 1'in 2'ye dönüşmesini sağlayan- anjiotensin dönüştürücü enzim seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Anjiotensin pulmoner arter düz kas hücreleri üzerinde mitojenik etki gösterdiğinden artmış ekspresyonu pulmoner vasküler remodellinge neden olabilir. Ancak losartan gibi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan klinik yarar elde edilememiştir (17).

2.5.2. Pulmoner Vasküler Tonusu Ve Düz Kas Hücre Proliferasyonunu Azaltan Vazoaktif Bileşikler

Pulmoner vazokonstriksiyon yapan ve vasküler remodellingi düzenleyen vasküler bileşikler şunlardır: Prostasiklin, nitrik oksit (NO), atrial natriüretik peptit (ANP), adrenomedullin, vazoaktif intestinal peptit (VIP), pituiter adenilat siklaz aktive edici peptit

2.5.2.1. Prostasiklin

Prostasiklin endotel hücreleri tarafından prostasiklin sentaz aracılığı ile araşidonik asitten yapılan lipid yapısında bir mediatördür. Güçlü bir vazodilatördür ve trombosit agregasyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. PAHA hastalarında prostasiklin sentaz aktivitesi ve prostasiklin salınımı azalmıştır (PGF_{2α} atılımı da azalır) Bu

da prostasiklinin potansiyel vazodilatator ve anti proliferatif etkilerinin bu hastalarda yetersiz kalması ile sonuçlanır (43).

2.5.2.2. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), trombositlerin aktivasyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve kasılmasını inhibe eden endojen bir vazodilatördür. Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arginin'den oksijen aracılığı ile sentezlenir. NO etkilerini genellikle siklik guanozin monofosfat yolu üzerinden gösterir. Guanozin monofosfat yolu ise fosfodiesterazlar (özellikle de PDE-5) tarafından inaktive edilir. Çözünür guanil siklaz sinyal ileti yolunda görev yapar. Oksidatif stresle inaktive olurken antioksidan tedavi ile reaktive olur. Aynı oksidan-anti-oksidan mekanizmanın idiopatik pulmoner fibroz patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (44). Prostatiklin sentaz gibi NOS ve NO metaboliti seviyelerinin de PAH hastalarının pulmoner arterlerinde azalmış olduğu gösterilmiştir. Yine kronik PAH'lilerde akciğer dokusunda PDE-5 seviyelerinin arttığı ve bunun da siklik guanozin monofosfat (cGMP) degradasyonunu arttırdığı bilinmektedir (42).

2.5.2.3. Atrial Natriüretik Peptit

BNP ve ürodilatin gibi atrial natriüretik peptid de natriüretik peptitler ailesinin bir üyesidir. Etkili diüretik, damar genişletici ve antiproliferatif etkilere sahip kardiyak bir hormondur. Sistemik dolaşımında damar içi hacmi ve tuz yüklenmesine karşı gelişen hipertansif cevabı düzenler. Pulmoner dolaşımında da damar direnci ve vasküler remodelling'in fizyolojik düzenleyicisi olarak görev yapar (17).

2.5.2.4. Adrenomedullin

Adrenomedullin normal akciğerdeki bir çok hücre tarafından artmış kan akımına cevap olarak salınır ve pulmoner vazodilatasyon yaparak pulmoner kan akımını artırır. PAH hastalarında plazma adrenomedullin seviyeleri yükselmiştir. Plazma adrenomedullin seviyeleri ile ortalama sağ atrium basıncı, atım hacmi, total pulmoner rezistans, ortalama PAB, plazma ANP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (44).

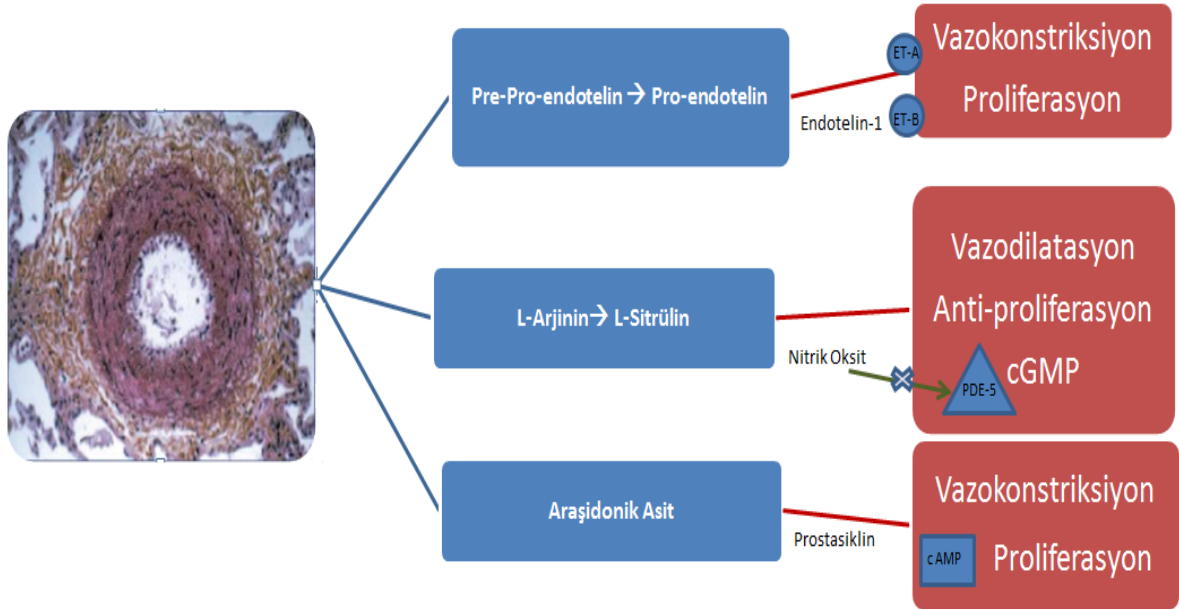
2.5.2.5. Vazoaktif İntestinal Peptit

Vazoaktif intestinal peptit (VIP) trombosit aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden güçlü bir sistemik vazodilatördür. Pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler direnci azaltır. Son yıllarda, PAH hastalarının serumu ve akciğerlerinde

VIP düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kullanılan inhale VIP'in kan dolaşımını ve hastaların klinik gidişini olumlu etkilediği gözlenmiştir (45).

2.5.2.6. Pituitier Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptit

Yapısı ve görevleri bakımından vazoaaktif intestinal peptide çok benzer. Pulmoner vazodilatör ve bronkodilatör etkileri bir çok memeli üzerinde yapılan deneylerle kanıtlanmıştır. Pituitier adenilat siklaz aktive edici protein reseptöründen yoksun mutant farelerde doğum sonrası hızlı gelişen pulmoner hipertansiyon saptanması bu proteinin post-natal pulmoner vasküler yapı ve fonksiyonunda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (17). Fonksiyon bozukluğu olan pulmoner arter endotel hücrelerinin (mavi) prostasiklin ve nitrik oksit yapımı azalır, endotelin-1 yapımı artar, pulmoner arter düz kas hücrelerinin (kırmızı) proliferasyonu ve vazokonstriksiyon ortaya çıkar (Şekil 2).



Şekil 2. Pulmoner arter endotel hücre disfonksiyonunun vasküler düz kas tonusuna ve proliferasyonuna etkileri (cAMP: Siklik adenozin monofosfat, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, ET-1: Endotelin-1, ETA: ET-A reseptörü, ETB: ET-B reseptörü, PDE-5: Fosfodiesteraz-5)

2.6. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel popülasyonda PAH insidansı yıllık milyonda 2.4-7.6 vaka civarındadır (46). 2007 yılında yapılan bir İskoç çalışmasında PAH prevalansı milyonda 26-52 olarak gösterilmiştir (47). Fransız verilerine göre ise 2002-2003 yılı PAH insidansının; milyonda 2.4, prevalansının ise milyonda 15 olduğu bildirilmiştir. İPAH insidansı ve prevalansı ise sırasıyla milyonda 2 ve 5.9 saptanmıştır (48,49).

2012 yılında yapılan bir çalışmada ekokardiyografi ile taranan 10314 kişinin 936'sında sPAB 40 mmHg'nin üzerinde saptanmış. Bunlardan 636'sı (%68) sol kalp hastalıklarına bağlı, 74'ü (%7.9) pulmoner hastalıklara bağlı, 13'ü %1.3 uykuda solunum bozukluklarına bağlı, 19'u %2 pulmoner tromboembolik hastalığa bağlı, 25'i (%2.7) 'diğer' nedenlere bağlı PH olarak değerlendirilmiş. 144 kişide (%15) saptanan PH ise eldeki verilerle herhangi bir nedene bağlanamamış. Aynı çalışmada PH'un tüm formları için tahmin edilen minimum prevalans 100 000'de 326, Grup 1 (PAH) içinse 100 000' de 15 olarak verilmiştir (50).

2.7. PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI

Pulmoner hipertansiyon sınıflaması 2008 yılında güncellenmiş olup 1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon, 2) Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon, 3) Pulmoner hastalıklara ya da hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyon, 4) Kronik trombotik veya embolik pulmoner hipertansiyon ve 5) Diğer (sarkoidoz, histiositozis-x, lenfanjiomatozis vs.) hastalıklara bağlı pulmoner hipertansiyon olarak 5 kategoride sınıflanmıştır (Tablo 2). Prevalansın yaklaşık milyonda 30 ile 50 arasında olduğu tahmin edilmektedir (47).

Tablo 2. Güncelleştirilmiş Klinik Pulmoner Hipertansiyon (PH) Sınıflandırması (5)

Güncelleştirilmiş Klinik Pulmoner Hipertansiyon (PH) Sınıflandırması (Dana Point, 2008):

1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH):

- A. İdiyopatik
- B. Kalıtsal
 - BMPR2
 - ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
- C. Bilinmeyen
- D. İlaçlara ve toksinlere bağlı
- E. Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - Bağ dokusu hastalıkları
 - HIV enfeksiyonu
 - Portal hipertansiyon
 - Doğumsal kalp hastalığı
 - Şistozomiyazis
 - Kronik hemolitik anemi
- F. Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu

1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

2) Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon:

- A. Sistolik işlev bozukluğu
- B. Diyastolik işlev bozukluğu
- C. Valvüler hastalık

3) Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner Hipertansiyon:

- A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- B. İnterstisyel akciğer hastalığı
- C. Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- D. Uykuda solunum bozuklukları
- E. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- F. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- G. Gelişimsel anormallikler

4) Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

5) Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü PH:

- A. Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- B. Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
- C. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- D. Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

2.8. KLİNİK ÖZELLİKLER

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı geç konulabilen (ortalama 2,8 yıl) bir hastalıktır (1). Bu hastalığa özgü semptom bulunmadığı için, hastanın öyküsü tanıda önemli yer tutar. Ailede PH varlığı, eşlik eden akciğer hastalığı, uyku apnesi, iştah kesici ilaç kullanımı, pulmoner emboli (PE) veya derin ven trombozu (DVT) öyküsü, karaciğer hastalığı, HIV pozitifliği olan hastalar risk grubundadır. PH erken dönemde belirti vermezken hastalık ilerledikçe eforla nefes darlığı, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Daha sonra göğüs ağrısı, senkop, egzersiz toleransında azalma ortaya çıkar. İlerleyen evrelerde sağ kalp yetmezliğinin gelişmesi ile birlikte periferik ödem, abdominal asit, istirahat dispnesi meydana gelir (51).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Pulmoner Hipertansiyon Fonksiyonel Sınıflaması (52)

	Pulmoner Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflaması (DSÖ)
SINIF-I:	Pulmoner hipertansiyonu olan, ancak fiziksel aktivitesi sınırlanmayan hastalar. Günlük fiziksel aktivitede artan dispne, bitkinlik, göğüs ağrısı ya da senkop gelişimi yoktur.
SINIF-II:	Pulmoner hipertansiyonu olan, fiziksel aktivitesi hafif kısıtlanmış hastalar bu sınıf içinde yer almaktadır. İstirahat halinde rahat olan hastalar günlük olağan fiziksel aktivitede dispne, bitkinlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissi yaşarlar.
SINIF-III:	Pulmoner hipertansiyonu olan, fiziksel aktivitesi ciddi ölçüde kısıtlanan hastalar istirahatte rahattır. Günlük fiziksel aktiviteden daha azı bile dispne, bitkinlik, göğüs ağrısı ya da senkop gelişimine neden olmaktadır.
SINIF-IV:	Pulmoner hipertansiyonu olan ve hiçbir fiziksel aktiviteyi gerçekleştiremeyen hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları görülmektedir. Dispne ve bitkinlik istirahatte dahi görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın evrelerini tanımlamak için fonksiyonel kapasite sınıflandırması hazırlamıştır (52). Bu sınıflandırma PH hastalarında sağ kalım olasılığını ön görmektedir. Fonksiyonel evre 1 veya 2 olan hastalarda 4 yıllık tedavisiz sağ kalım %50'den azdır. Evre 3 veya 4 hastalarda 2 yıllık sağ kalım %60'ın altındadır. Kötü prognoz belirteçleri; çok genç veya çok ileri yaşta olmak (<14 yaş veya >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi, sağ kalp yetersizliği bulgularının varlığıdır (5).

Fizik muayenede ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde artış gözlenir. Hastaların çoğunda değişik düzeylerde triküspit yetersizliği olduğundan sistolik üfürüm duyulabilir.

Pulmoner yetmezlik varlığında ise erken diastolde dekresendo tarzında üfürüm duyulur. S₃ saptanabilir. Juguler venöz dolgunluk ve gerilmiş sağ ventrikül diastolü ile dolan atrium sistolünün bir yansıması olan a dalgası belirgin hale gelebilir.

Sağ ventrikül yetmezliği arttıkça santral venöz basınç artar ve hepatosplenomegali ve periferik veya jeneralize ödem ortaya çıkar. Son dönem PH hastalarında, ciddi hipoksemi nedeniyle periferik siyanoz, clubbing ve eritrositoz gözlenir. Toraksın oskültasyonunda genellikle özellik yoktur ancak inspiratuar rallerin duyulması interstisyel akciğer hastalığını düşündürülebilir.

Raynaud fenomeni, telenjektazi, sklerodaktili skleroderma ya da vaskülit varlığını düşündüreceğinden özellikle araştırılmalıdır (53).

2.9. TANI

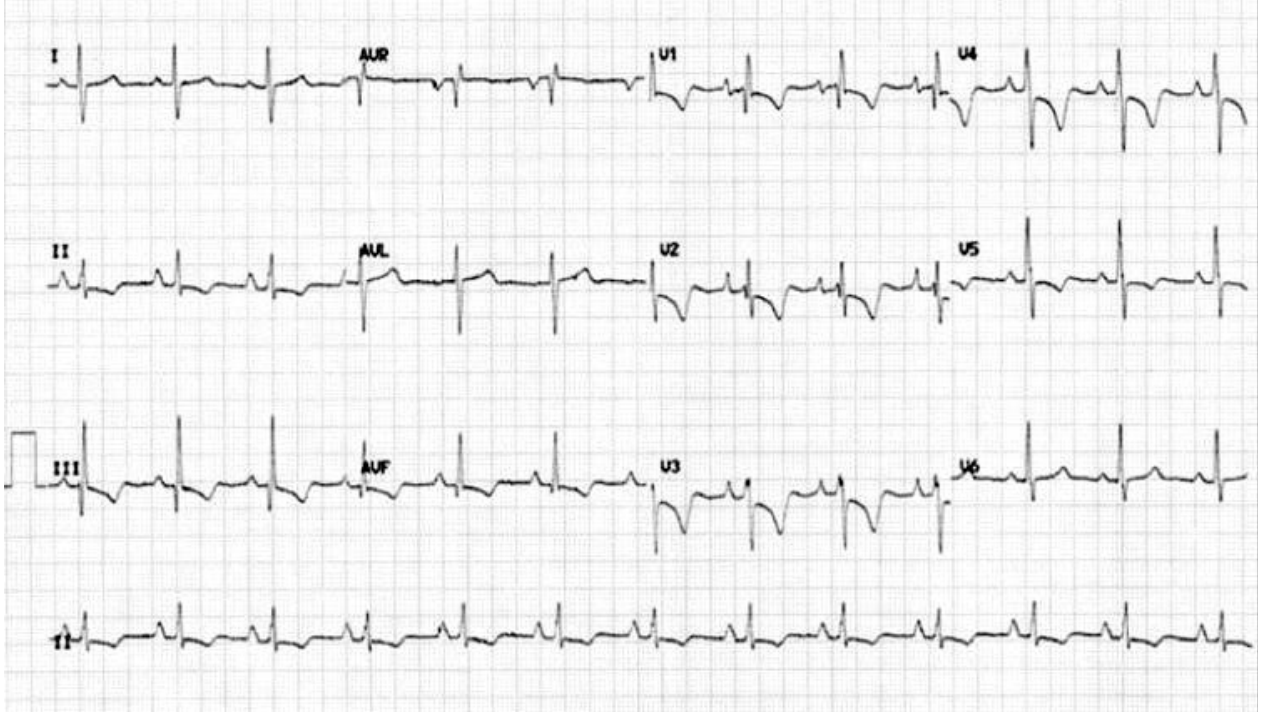
Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı zor olan bir hastalıktır. Hastalıktan şüphelenilmesini, tarama işlemlerini ve bulguların izlemine takiben PAH tanısını kesinleştirmek için bilinen tanı yöntemleri uygulanır. Bu testler; EKG, göğüs radyografisi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, spiral BT, pulmoner anjiyografi, kan testleri ve diğer immünolojik testler, HIV testi, abdominal USG'yi kapsar. Egzersiz kapasitesini değerlendiren testler ve sağ kalp kateterizasyonu genelde PAH'ın değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir. Bununla birlikte sağ kalp kateterizasyonu tanıda altın standarttır (54). Ancak PAH tanısının kesin, kolay ve hızlı konulmasını sağlayacak testler henüz geliştirilememiştir.

2.9.1. EKG

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda EKG normal olabilir. Patolojik değişikliklerse sinus taşikardisi, sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesi (V₁'de dominant R dalgası), sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, T negatifliği şeklinde karşımıza çıkabilir.

DII, DIII, aVF'de p pulmonale, V₁-V₃'de T negatifliği ve ST-T depresyonu, V₁'de R/S oranı > 1, V₅-V₆'da R/S oranı <1, S₁Q₃, S₁S₂S₃ paterni görülebilir (55).

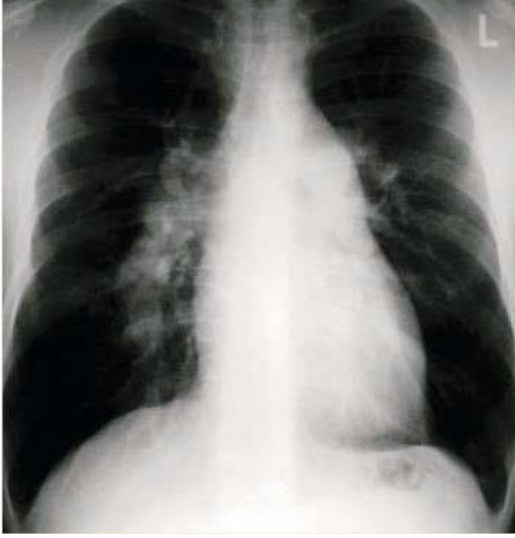
İPAH hastalarında %87 oranında sağ ventrikül hipertrofisi, %79 oranında sağ aks deviasyonu görülür. Bu bulguların olmaması PH'yi dışlamayacağı gibi, hemodinamik parametrelerle korelasyon da göstermez. Duyarlılığı %55 ve özgüllüğü %70 olduğundan tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (5).



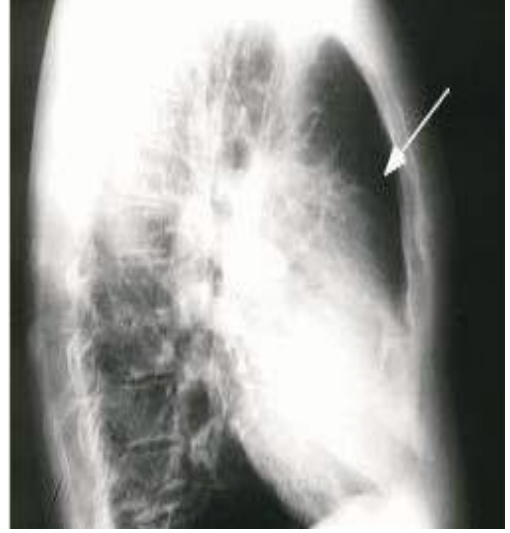
Resim 1. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen EKG değişiklikleri (2)

2.9.2. Akciğer Grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı amaçlı çekilen akciğer grafisinde anormallik bulunmaktadır (1). PA grafide sağ atrium genişlemesine bağlı sağ kalp konturunda belirginleşme ve lateral grafide sağ ventrikülün büyüdüğünü gösteren retrosternal mesafenin azalması bulguları olabilir. Ana pulmoner arterlerde genişleme ve periferik damarlarda silikleşme de beklenen bulgular arasındadır. Akciğer grafisi ayırıcı tanıda eşlik eden parankim hastalığı ile ilgili bilgi de verir ancak grafideki bulgularla PH ciddiyeti arasında korelasyon yoktur (55).



Resim 2. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen PA akciğer grafisi değişiklikleri



Resim 3. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen Lateral akciğer grafisi değişiklikleri

PA akciğer grafisi; santral pulmoner arterlerde genişleme, pulmoner konusta belirginleşme ve periferik pulmoner arterlerde incelme izleniyor (55) (Resim 2), Lateral akciğer grafisi; sağ ventrikülde genişlemenin neticesinde okla işaretli bölgede retrosternal mesafenin azaldığı görülmekte (55) (Resim 3).

2.9.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) Ve Arter Kan Gazı (AKG) Analizi

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı analizi parankime ya da havayollarına ait patolojiler hakkında bilgi verir. Ağır obstrüksiyon veya restriksiyon bulguları, eşlik eden obstrüktif akciğer hastalıkları ya da interstisyel akciğer hastalıklarının varlığı ile açıklanabilir. Pulmoner arteryel hipertansiyonda yaşa, boya ve cinsiyete göre beklenen FEV₁ ve FVC değerlerinde hafif-orta derecede düşüş görülebilir. Periferik hava yolu obstrüksiyonunda olduğu gibi rezidüel volümde artış ve difüzyon kapasitesinde azalma görülebilir (56).

Pulmoner arteryel hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vital kapasitede hafif düşüş saptanmıştır. Ancak bu düşüş beklenenin %85-90'ı kadardır ve normal sınırlar içinde yer alır. Total akciğer kapasitesi kontrol grubundan farklı bulunmazken RV ve RV/TLC'nin hafif arttığı gözlenmiştir. MEF₂₅ ve MEF₅₀ gibi ekspiratuar akımlarda düşüş saptanması küçük hava obstrüksiyonunu düşündürür. Küçük hava yolu obstrüksiyonunun ileri evre hastalığın bulguları arasında yer aldığı düşünülmektedir. Pulmoner damarlardan salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin proliferatif etkisinin damarlar üzerinde olduğu gibi küçük hava yollarında da daralmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (57).

Benzer şekilde DL_{CO}'da da düşüş beklenir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ortalama DL_{CO} %65.74 bulunmuştur. Bu değer evre II hastalarda (%71.46), evre III ve IV olgulara (%61.11) göre daha yüksektir (58). Difüzyon testi egzersiz kapasitesi, dispne ve egzersizdeki maksimal oksijen tüketimi ile iyi korelasyon gösterir. DLCO ve PAP arasında negatif, DLCO ve sürvi arasında ise pozitif korelasyon mevcuttur. DLCO ile birlikte DLCO/VA da azalır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde başka nedenle açıklanamayan düşüş (<%40-80) PAH'ı düşündürmelidir.

Arter kan gazı analizinde saptanan majör bulgu hipoksi ve hipokapnidir. Hipokapni solunum dürtüsündeki artışa bağlıdır ve derecesi hastalığın mortalitesinde izole bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

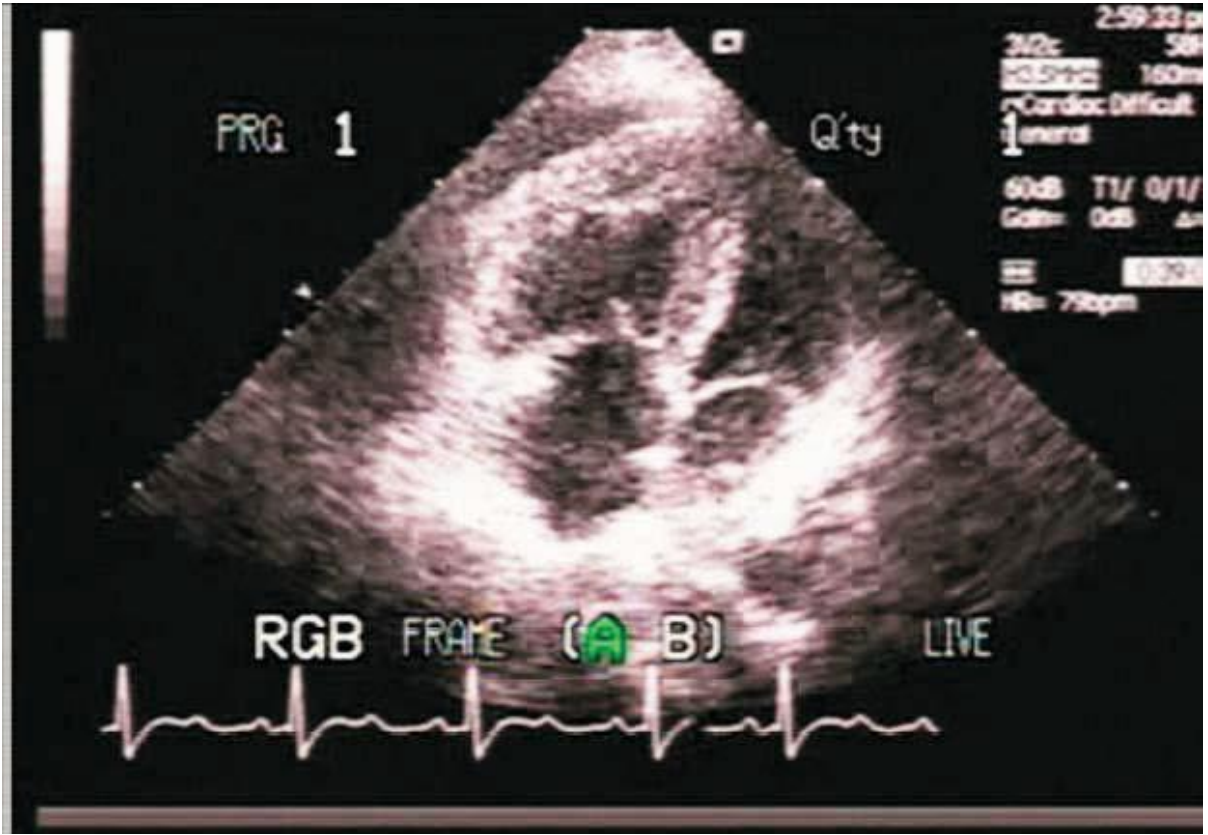
Solunum kasları hakkında bilgi veren maksimal inspiratuar (MİP, P_{imax}) ve maksimal ekspiratuar (MEP, P_{emax}) akımlar da PAH'ta düşmüştür. Solunum merkezi fonksiyonu hakkında bilgi veren P0.1 değeri ise yüksek saptanır (59).

2.9.4. Ekokardiyografi

Pulmoner hipertansiyon şüphesi varlığında mutlaka ekokardiyografi uygulanmalıdır. İnvaziv olmadığından kullanım kolaylığı sağlar. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtın gözlenmesinde, risk gruplarının taranmasında ve takipte kullanılan bir yöntemdir (Resim 4). Ancak PH'un kesin tanısı TTE ile konmamalıdır. Transtorasik ekokardiyografide PAB'ı yüksek bulunan hastalara PH tanısının kesinleştirilmesi amacıyla sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmalıdır. Ayrıca PAB ölçümü net olarak yapılamayan sağ kalp boşluklarında genişleme, perikard efüzyonu gibi şüpheli bulguları olan hastalara da SKK yapılmalıdır.

Pulmoner arter basıncı tahmini: TTE'de triküspit regurjitasyon (TR) jeti varlığının gösterilmesi ve bu jetin maksimal hızının Doppler ile ölçümü, sistolik PAB değerini verir. TR jeti maksimal hızı (v) belirlendikten sonra "sistolik PAB = 4v² + sağ atriyum basıncı" formülü ile hesaplanır. Bu yöntemle PAB ölçümünün duyarlılığı 0.79-1 ve özgüllüğü 0.6-0.98'dir. Sağ atriyum basıncını (SAB) tahmin etmek için ise subkostal pencerede vena cava inferiorun (VCI) genişliği ve inspiryumda küçülme derecesi değerlendirilir. Genişlememiş (<2.0 cm) ve inspiryumda normal sınırlarda (>%50) küçülen bir VCI varsa SAB=5 mmHg alınmalıdır. Geniş (>2.0 cm) ve inspiryumda normal olarak >%50 küçülen bir VCI var ise SAB=10 mmHg alınmalıdır. SAB, VCI genişlemiş ve inspiryumda <%50 küçülüyorsa 15 mmHg, VCI genişlemiş ve inspiryumda hiç küçülmüyorsa 20 mmHg olarak belirlenmelidir.

SAB'ın bu şekilde hesaplanması Doppler ile ölçülen sistolik PAB değerinin doğruluk yüzdesini artırmaktadır. Ortalama PAB ise; $\text{ortalama PAB} = (0.61 \times \text{sistolik PAB}) + 2 \text{ mmHg}$ formülü ile hesaplanır. Doppler ile tahmin edilen basıncın sağ kalp kateterizasyonu ile doğrudan ölçülen PAB ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmişse de %10-15 hastada TR jeti gösterilemeyebilir veya ölçüm yapmaya uygun olmayabilir. TR tespit edilemeyen hastalarda ise pulmoner yetersizlik velositesi ortalama PAB ve diyastol sonu PAB için yol gösterici olabilir. TR jeti ölçüme uygun değilse kontrast ajanlar kullanılabilir. Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı (Act) kullanılarak da ortalama PAB tahmini yapılabileceği bildirilmiştir ($\text{ortalama PAB} = 79 - 0.45 \times \text{Act}$).



Resim 4. Pulmoner Hipertansiyonda Görülebilen Ekokardiyografik değişiklikler

Pulmoner hipertansiyon tanılı hastada apikal 4 boşluk görüntü; geniş ve hipertrofik sağ kalp boşlukları, küçük sol kalp boşlukları, interventriküler septumda sola doğru itilme, perikardiyal efüzyon izlenmekte (SV: sağ ventrikül, SA: sağ atriyum, Sol V: sol ventrikül. Sol A: sol atriyum).

Triküspit regürjitasyon hızı $\leq 2.8 \text{ m/sn}$, sistolik PAB'ın $\leq 36 \text{ mmHg}$ olduğu ve PHT'yi çağrıştıracak başka bir EKO bulgusunun (sağ kalp boşluklarının genişlemesi, interventriküler septumda anormal şekil ya da hareket, sağ ventrikül duvar kalınlığının artması, ana pulmoner arterde dilatasyon ve pulmoner arter akselerasyon zamanının kısalması gibi) olmadığı

durumda, hastada PH ihtimali son derece zayıftır. Triküspit regürjitasyon hızı >3.4 m/sn, sistolik PAB'ın >50 mmHg olduğu durumda, üstelik bir de PHT'yi çağrıştırarak başka bir EKO bulgusu da eşlik ediyorsa, hastada PHT olma ihtimali yüksektir. Bu iki durumun arasında kalan ölçümlerde PH'yi çağrıştırarak başka bir EKO bulgusunun varlığı, hastanın risk grubunda olup olmadığı ya da semptomlarının olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu ara grup hastalarda sağ kalp kateterizasyonu yapılması düşünülebilir. Her 3 durum da söz konusu değilse bu hastaların EKO ile takibi önerilmektedir (Tablo 4) (55).

Tablo 4. Pulmoner hipertansiyon varlığını saptamada, doruk triküspit gerikaçış hızını ve dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan PA sistolik basıncını (normal sağ atriyal basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri

	Sınıf _a	Düzye _b
Ekokardiyografik tanı: PH olasılık dışı Triküspit gerikaçış hızı ≤ 2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤ 36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler yok	I	B
Ekokardiyografik tanı: PH mümkün Triküspit gerikaçış hızı ≤ 2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤ 36 mmHg, ama PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var Triküspit gerikaçış hızı 2.9–3.4 m/s, PA sistolik basıncı 37–50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	IIa IIa	C C
Ekokardiyografik tanı: PH olası Triküspit gerikaçış hızı >3.4 m/s, PA sistolik basıncı >50 mmHg, PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	I	B
PH taramasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	III	C

2.9.5. Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) venöz tromboembolizm bir komplikasyonudur. İdiopatik pulmoner emboli hastalarının %4 kadarı KTEPH geliştirebilir. KTEPH açısından yüksek riskli hastalar; birden fazla pulmoner emboli epizodu geçirmiş hastalar, massif ve submasif emboli ve başlangıç ya da 2. ay vizitinde artmış PAB saptanan hastalardır (60). İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla kısmen tedavi edilebilir bir hastalık olan KTEPH ayırıcı tanısını yapmak amacıyla ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi çekilir. V/Q sintigrafisinde segment arterleri ve daha geniş arterlerdeki perfüzyon defektleri gösterilebilir. V/Q sintigrafisinin normal olması KTEPH olasılığını ekarte ettirir (61). Ancak eşlik eden parankim hastalığı varlığında duyarlılık azalır. Ayrıca pulmoner arter sarkomu, pulmoner büyük damar arteriti, damara dışı basınç, pulmoner venooklüziv hastalık gibi durumlarda da perfüzyon defektleri görülebilir. KTEPH tanısı ve operabilitenin değerlendirilmesinde pulmoner anjiyografi altın standarttır ve deneyimli merkezlerde yapılması gerekir (56).

2.9.6. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Pulmoner hipertansiyon tanısının kesinleştirilmesi için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılması şarttır. oPAB'ın yanı sıra; sağ atrium basıncı, kardiyak atım hacmi ve pulmoner kapiller uç basıncı (Bu verilerle pulmoner vasküler rezistans hesaplanabilir) ölçülebilir. İntrakardiyak şant varlığı gösterilebilir. SKK'da kötü prognoz bulguları; sağ atrium basıncının 10 mmHg'nin üzerinde olması, kardiyak indeksin 2.1'den küçük olması, mikst venöz oksijen saturasyonunun %63'ten az olmasıdır.

Vazoreaktivite testi SKK'nin bir bölümüdür. Hemodinamik ölçümler yapıldığı sırada kısa etkili bir vazodilatörün (ör.: intravenöz epoprosterenol, inhale nitric oksit veya intraveöz adenozin) uygulanması işlemidir (2). Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği (ACCP) tarafından belirlenen vazoreaktivite şartları; kardiyak atım hacminin arttığı ya da değişmediği koşullarda oPAB'de başlangıç değere göre ≥ 10 mmHg azalma veya mutlak oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır (62).

İPAH, FPAH, bağ dokusu hastalıklarına bağlı APAH (PSS dışı) ve iştah azaltıcılara bağlı APAH'ta vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Sadece vazoreaktivitesi pozitif olan hastalar kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilmelidir (60).

2.10.TEDAVİ

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan birçok geleneksel yöntem bulunmaktadır. Bunlar hipokseminin tedavisi için uygulanan destek oksijen tedavisi, sağ kalp yüklenme bulgularını azaltmak amaçlı kullanılan diüretikler, digoksin gibi sağ ventrikül atım hacmini arttıran inotropik ajanlar olarak sıralanabilir. Ancak bu tedavilerin hiçbiri kontrollü çalışmalar tarafından desteklenmemektedir ve standart tedavi yaklaşımı olarak adlandırılmazlar.

PAH patofizyolojisinde yeri olduğu bilinen trombotik arteriopati nedeniyle anti koagülan (ör: varfarin) kullanımının yararlı olduğu öne sürülse de bunu kanıtlayacak yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (63). Aspirin ve klopidogrelle yapılan çalışmalarda trombosit fonksiyonlarında düzelme gözlenirse de net klinik yarar gösterilemediğinden kullanımları şimdilik önerilmemektedir (64).

2.10.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Vazoreaktif PAH hastalarında nifedipin, diltiazem veya amlodipin gibi L-tipi kalsiyum kanal blokörleri tedavide yer alması gereken ajanlardır (65). Potansiyel negatif inotropik etkilerinden dolayı verapamilden kaçınılmalıdır. Hem PVR'de hem de oPAB'de >%20 düşüş gözlenen (akut yanıt) hasta oranı % 12,8' dir. Kalsiyum kanal blokörü tedavisine uzun dönemde klinik aynıt veren (kronik yanıt) hastaların oranı PAH'ta % 6,8 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 5 yıllık sürvileri %94 gibi çok yüksek oranlara ulaşır. Ancak yanıt alınamayan hastalarda bu oran % 55 kadardır (66).

2.10.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Güçlü bir vazokonstriktör olan Endotelin-1'in pulmoner vasküler düz kaslar üzerinde proliferatif etkileri bulunmaktadır. Endotelin reseptör blokajı pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir yöntemdir.

Endotelin reseptör blokajı yapan her üç ilacın da siklosporin-A ve glibüridle birlikte kullanılmaları sakıncalıdır. Bosentan varfarin metabolizmasını indüklediğinden birlikte kullanıldığında varfarin dozunun arttırılması, sitaxentan ise varfarin metabolizmasını inhibe ettiğinden varfarin dozunun azaltılması gerekir. Ambrisentanla varfarin arasında herhangi bir etkileşim gösterilmemiştir.

Endotelin reseptör antagonistlerinin reseptör selektivitesinin ya da diğer özelliklerinin mortaliteye katkı açısından birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Kullanım farklılıkları daha çok yan etkiler, doz ayarları ve ilaç-ilaç etileşimleri ile ilişkilidir (67).

2.10.2.1. Bosentan

Bosentan endotelin A reseptörlerine endotelin B reseptörlerine oranla 20 kat daha selektif olarak bağlanan bir endotelin reseptör antagonistidir. Oral yolla kullanılır. BREATHE-1 çalışmasında bu molekülün PAH hastalarında tedaviye başlandıktan 16 hafta sonra 6 DYT ve Borg dispne indeksinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca fonksiyonel evrede düzelme ve klinik kötüleşme süresinde uzama da sağlamıştır. Doz aşamalı olarak 125 mg 2x1'e kadar arttırılır. % 12 oranında transaminaz yüksekliği yapabileceğinden aylık transaminaz kontrolü önerilmektedir (65). Transaminaz seviyeleri normali 3 katına ulaşırsa bu değerler normale dönene kadar tedavi dozu sabitlenmeli ya da azaltılmalıdır. Tedavi sırasında baş ağrısı ve hipotansiyon da görülebilir (44).

2.10.2.2. Sitaxentan

ET-A'ya ET-B'den çok daha selektif olan endotelin reseptör antagonistidir. STRIDE 1 ve 2 çalışmalarında bu ajanın hastaların egzersiz kapasitesini ve fonksiyonel evrelerini düzelttiği gösterilmiştir. Ancak STRIDE 2'de yüksek dozlarda ölümcül hepatit vakaları da bildirildiğinden bazı ülkelerde üretimi durdurulmuştur (68,69).

2.10.2.3. Ambrisentan

Bosentandan daha selektif bir ET-A reseptör antagonistidir. ARIES 1 ve 2 çalışmalarında ambrisentanın 6DYM'ni ve klinik kötüleşme süresini uzattığı gösterilmiştir. Bosentanla aynı grupta olduğu ve kullanımı sırasında transaminaz takibi gerektirdiği halde bu çalışmada ambrisentanla enzim yükselmesine rastlanmamıştır. Yan etkileri nazal konjesyon, periferik ödem ve baş ağrısıdır (70).

2.10.3. Prostanoidler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında prostasiklin sentaz seviyeleri düşüktür. Prostrasiklin yapımı azalır yeterli vazodilatasyon sağlanamaz ve vasküler duvarda düz kas hücreleri üzerindeki antiproliferatif etki kaybolur. Epoprostenol, iloprost, and treprostinil PAH'ta 15 yılı aşkın süredir kullanılan FDA onaylı etkili vazodilatör ilaçlardır.

2.10.3.1.Epoprostenol (Prostasiklin)

Epoprostenol, hakkında en kapsamlı bilgiye sahip olduğumuz prostanoiddir. oPAP'ı ve pulmoner vasküler direnci düşürmek, kardiyak debiyi arttırmak gibi olumlu hemodinamik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Vazoreaktivitesi negatif, sağ ventrikül yetersizlik bulguları olan ciddi PAH hastalarında kronik intravenöz (IV) epoprosterenol tedavisi tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda diğer ilaçlarla yapılmış karşılaştırmalı çalışma yoktur. Bu nedenle IV epoprosterenol eldeki en güçlü tedavi seçeneği gibi görünmektedir (41). Sadece konvansiyonel tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında 12. haftada 6DYT'de 60 metreye varan artışlar sağlamıştır. Sürviye katkısı gösterilmiştir (66). 162 hastanın 31 ay gibi uzun bir süre takip edilmesi sonucu epoprostenolle 1,2 ve 3 yıllık sürvi sırasıyla %87.8, %76.3, %62.8 bulunmuştur. Bu süreler beklenen yaşam sürelerinin (sırasıyla %58.9, %46.3, %35.4) üzerindedir (71). Kullanım güçlükleri arasında; kalıcı kateter gereksinimi ve buna bağlı olarak kateter enfeksiyonları, flushing, trombositopeni, gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı ve çiğneme sırasında ağrı sayılabilir (65). Yarılanma ömrü 2-3 dk olduğundan IV kateter aracılığı ile sürekli infüzyon şeklinde uygulanır ve serum setinin ilacın stabil olmaması nedeniyle sürekli soğutulması gerekir. Soğutulmadan verilen ilaç etkinliği azaldığından günde iki kez değiştirilmelidir.

2.10.3.2.İloprost

Yarılanma ömrü epoprostenole göre daha uzun olan bir prostasiklin analogudur. IV verildiğinde geleneksel epoprostenol tedavisine göre daha üstün olan yanları vardır. Örneğin daha stabil bir ilaç olduğundan serum setinin günde bir defa değiştirilmesi yeterlidir. Ayrıca epoprostenole göre daha az ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu (mismatch) yapar ancak uzun dönem etkinliği halen kanıtlanmış değildir (41).

Aerosol şeklinde uygulanan 14-17 mg iloprost ile 40 ppm inhale nitrik oksit tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iloprostun daha etkili bir vazodilatör olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tek bir iloprost inhalasyonunun oPAB'de %10-20 azalma yaptığı ve bu etkinin 45-60 dakika devam ettiği gösterilmiştir (72). 25 hastanın 1 yıl süre ile takip edildiği kontrolsüz bir çalışmada ise iloprost 6DYT'de 86 m'lik artış, oPAB'de 7 mmHg'lik düşüş ve kardiyak indekste 0,6 l/dk/m²'lik düzelme sağlamıştır (73).

2.10.3.3.Beraprost

Oral kullanılan prostasiklin analogudur. 6 aylık dönemde etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu etki daha uzun dönemde kaybolmuştur (74).

2.10.4. Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

2.10.4.1.Sildenafil

Sildenafil başlangıçta erektil disfonksiyon için onaylanmış, daha sonra pulmoner dolaşım üzerindeki etkileri gösterilmiştir. NO'nun ikincil mesajcısı olan siklik guanozin monofosfatın yıkımını inhibe ederek etki gösterir (67). WHO Evre 2 ve 3 hastalar için onaylanmış olan düşük doz Sildenafil (20 mg 3x1), SUPER-1 çalışmasında tedavinin 4-12. haftalarında 6DYM'nde plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır (75).

2.10.4.2.Tadalafil

Sildenafil'den daha uzun yarılanma ömrü olduğundan günde bir defa (40 mg) kullanılır (76). PHIRST-1 çalışmasında 16 hafta boyunca bosentanla birlikte kullanıldığında 6DYM'de 33 m artış sağlamıştır. Monoterapi alan hastalarda 44 m artış gözlenmiştir (77).

2.10.4.3.Vardenafil

EVALUATION çalışmasında 12. Haftada plaseboya göre 6DYM'de 69 m artış sağlamıştır ve bu etki en az 24 hafta daha devam etmiştir. Vardenafil ayrıca kardiyak indeksi 0,39 l/dk/m² arttırmış ve oPAB ve PVR değerlerinde sırasıyla 5,3 mmHg ve 4,7 Wood düşüş sağlamıştır. Günde 5 mg 2x1 dozda kullanıldığında iyi tolere edilir; yan etkileri geçici ve hafiftir (78).

Endotelin reserptör antagonistleri gibi PDE-5 antagonistlerinin de mortaliteyi olumlu etkilediği kanıtlanmamıştır (79).

3. AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksek olan hastaların takibi ile bu grup hastalarda hastalığın erken tanısı ve tedavisi mümkündür. Bu hastalar; soygeçmişlerinde ailesel pah öyküsü olanlar, bağ dokusu hastalığı tanısı olanlar, doğumsal kalp hastalığı olanlar, PAH'a neden olan ilaç ya da toksinlere maruziyet öyküsü olanlar, HIV/AIDS tanısı olanlar, venöz tromboemboli öyküsü olanlar ve karaciğer transplantasyonu planlanan portal hipertansiyonlu hastalardır. Pulmoner hipertansiyon düşündürecek semptom ve bulguların varlığında etyolojiye göre tanısal yaklaşım gerekmektedir. Ekokardiyografi ise PAB ölçümü ve ek bulgular varlığında PAH tanısına yardımcı olan bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon farklı etyolojilerin ortak sonucu olan bir durumdur. Bu farklı etyolojik grupların tedavi yanıtları da çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Günümüzde tedavi yanıtının takibinde yeterli/kesin kriterlerin olmaması hastalığın izlemini güçleştirmektedir.

Çalışmamızın amacı; toplumda az görülen ve mortalitesi çok yüksek olan pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastaların verilerinin incelenerek klinik bulguların ve seçilen tedavi modalitelerine yanıtı etkileyen faktörlerin irdelenmesi ayrıca tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı pulmoner hipertansiyon polikliniği tarafından takip edilen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik özellikler, tanı, takip ve tedavi seyri, takibi ve tedaviyi etkileyen faktörler incelenmiştir.

Mart 2005 ile Eylül 2012 tarihleri arasında polikliniğimizde PAH tanısı alıp tedavi başlanan hastalar çalışmaya alındı. 3 grup ilaç tedavisi tek başına ya da kombinasyon şeklinde uygulandı. 'PAH spesifik tedavi' adı verilen tedavilere ek olarak gerekli görülen hastalarda konvansiyonel tedaviler (diüretikler, oksijen, varfarin, digoksin, kalsiyum kanal blokörleri) de uygulandı. PAH spesifik tedavi adı altında endotelin reseptör antagonistleri (bosentan), prostasiklin analogları (iloprost) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) başlandı. Son yıllarda arka arkaya yapılan bir çok çalışma PAH-spesifik tedavilerin prognozu olumlu etkilediğini göstermiştir (48, 80, 81).

4.1. Hasta Grubu

Tablo 2'ye göre grup 1'de yer alan pulmoner arteriyel hipertansiyon tanılı toplam 43 hastanın Mart 2005-Eylül 2012 tarihleri arasındaki takip verileri retrospektif olarak incelemiştir. Tüm hastaların PAH tanısı, sağ kalp kateterizasyonunda oPAB değerinin 25 mmHg'den büyük, PKUB'nin 15 mmHg'den küçük ve pulmoner vasküler rezistansın 240 dyn.s.cm⁻⁵'nin üzerinde olduğu gösterilerek konmuştur (4).

4.2. Başlangıç Ve Takip Parametreleri

Sağlık Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) göre pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların geri ödemesi için gereken şartlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Buna göre; medikal takip kurallarına ek olarak ilaçların SGK tarafından geri ödemesinin yapılması amacıyla ilaç raporu düzenlenerek elde edilmesi gerekmektedir. Kliniğimizde takip edilen hastalar bu nedenle en az 3 aylık aralıklarla vizite çağrıldı ve ilaç raporlarının düzenlenmesi için gereken tetkikler istendi. Bu süreler dışında da semptomları olan ya da ek tetkiklerinin yapılması gereken hastalar için ek vizitler planlandı.

Hasta dosyalarından elde edilen şu veriler değerlendirmeye alındı: Tanı tarihindeki yaş, cinsiyet, birincil tanı, semptomların başlangıcından tanı tarihine kadar geçen süre, tedavi başlangıç tarihi, WHO'ya göre fonksiyonel evre, 6 dakika yürüme mesafesi, ekokardiyografik

parametreler, sağ kalp kateterizasyonundan elde edilen hemodinamik parametreler ve tedavi seçenekleri.

Takipte sonlanım noktası ölüm olayının gerçekleşmesi olarak belirlendi. Ölüm tarihi, yeri ve nedeni ulaşılabilen veriler ölçüsünde kaydedildi. Sürvi analizi tedavinin başlandığı vizitten son vizit tarihine ya da ölüm tarihine kadar olan süreye göre yapıldı.

Tablo 5. SUT'ta belirtilen pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların geri ödemesi için gereken şartlar

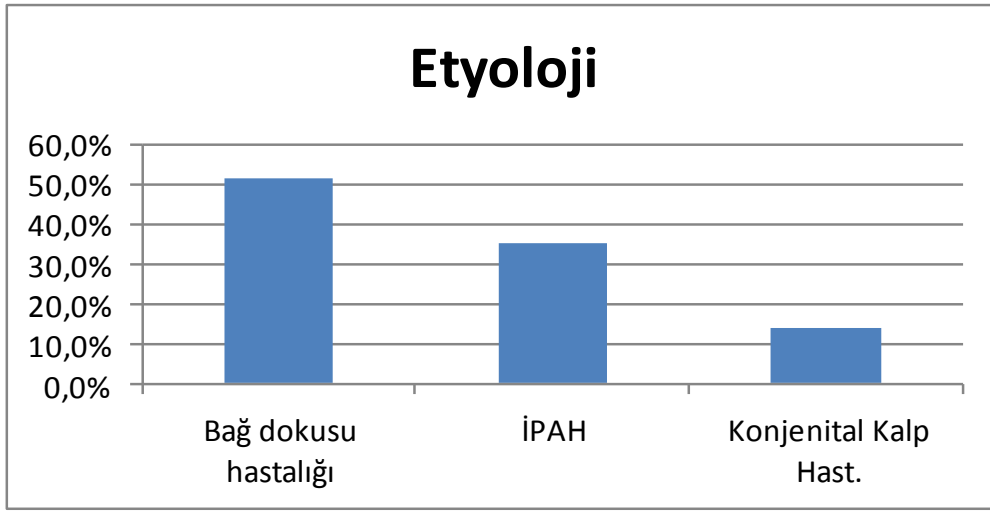
<ol style="list-style-type: none">1) Pulmoner hipertansiyonda hastaların;<ol style="list-style-type: none">a) Fonksiyonel kapasitelerinin NHYA sınıf II, III veya IV olması,b) Vazoreaktivite testinin başarısız (etkisiz) olması,c) Üçüncü aylık tedavi sonrası kontrolünde klinik efor kapasitesi (6 dakika yürüme testi veya treadmill efor testi), hemodinami veya ekokardiyografik verilerinde düzelme olması veya stabil kalması, gerekmektedir.2) Üçüncü ay kontrolünde PAB (Pulmoner arteriyel basınç)'ta azalma olmaması (PAB'ın değişmemesi veya artması) halinde ve yukarıdaki verilerde düzelme olmaması halinde kombinasyon tedavilerine geçilebilir. Kombine tedaviye geçildikten sonra başlangıç kriterleri ve PAB da azalma olması şartı aranmaz.3) Uygulanacak tedavi 3'er aylık periyotlar halinde yukarıda açıklanan hususlar doğrultusunda sağlık kurulu raporunda belgelenecektir.4) İlgili ilaçlar kardiyoloji, kalp damar cerrahisi, göğüs hastalıkları, çocuk kardiyolojisi uzman hekimlerinden birinin yer aldığı sağlık kurulu raporuna dayanarak adı geçen hekimlerce reçete edilir.5) Bağ dokusu hastalıklarına (Skleroderma gibi) sekonder pulmoner hipertansiyon hastalarında yukarıdaki uzman hekimlerden birinin yer aldığı sağlık kurulu raporuna istinaden bu hekimler veya romatoloji ile klinik immunoloji uzman hekimleri tarafından reçete edilir.
--

İstatistiksel Yöntem:

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak, nominal değişkenler için vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenler grup sayısı iki olduğunda student t-testi ile, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Log Rank testleri kullanıldı. $P < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS inc, ABD) istatistik programı kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 35 (% 81) kadın 8 (% 19) erkek olmak üzere toplam 43 hasta alındı. Tanı anında tüm hastaların ortalama yaşı $56,6 \pm 12,5$ bulundu. Takip süresi boyunca (ortalama $27,8 \pm 21,2$ ay) 20 hasta (% 46) öldü. Etyolojiye göre sınıflandırıldığında 22 hastada (% 51) bağ dokusu hastalığı (19 hasta PSS, 1 hasta Sjögren sendromu, 1 hasta SLE, 1 hasta mikst konnektif bağ dokusu hastalığı), 15 (% 34) hastada İPAH, 6 (% 13) hastada konjenital kalp hastalığı saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Etyoloji dağılımı

Hastaların yaş ortalamaları sırasıyla tüm hastalar için $56,6 \pm 12,5$ yıl, bağ dokusu hastalığı grubunda $61,6 \pm 10,2$ yıl, İPAH grubunda $49,6 \pm 10,8$ yıl, konjenital kalp hastalığı grubunda $52,1 \pm 13,9$ yıl olarak saptandı. Bağ dokusu hastalığı grubundaki hastaların yaş ortalamasının diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$). Gruplar arasında ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre (tanı gecikme süresi), takip süresi, başlangıç ve son fonksiyonel evre, başlangıçtaki 6 dakika yürüme mesafeleri, başlangıç ekokardiyografik sistolik PAB değerleri ve sağ kalım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç sağ kalp kateterizasyon ortalama PAB değerlerinin konjenital kalp hastalığı grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$) (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6. Tüm hastaların ve tanı gruplarının demografik özellikleri

	Toplam (n:43)	Bağ Dokusu Hastalığı (n: 22)	İPAH (n: 15)	Konjenital Kalp Hastalığı (n: 6)	P değeri
Yaş (yıl)	56,6±12,5	61,6±10,2	49,6±10,8	52,1±13,9	0,02
Cinsiyet (K/E)	35/8	19/3	11/4	5/1	0,6
Tanı gecikme süresi (ay)	41,9±44,3	47,4±57,9	33,5±16,8	44±36,6	0,71
Takip süresi (ay)	27,8±21,2	26,9±22,2	30,8±20,2	23,8±22,6	0,77
Başlangıç Evre (2/3/4)	12/21/10	2/14/6	8/5/2	2/2/2	0,052
Son evre (2/3/4)	5/22/15	2/12/8	3/7/4	0/3/3	0,64
Son durum (eksitus/yaşıyor)	20/23	13/9	4/11	3/3	0,2
Eksitus (%)	(% 46)	(% 59)	(% 26)	(% 50)	

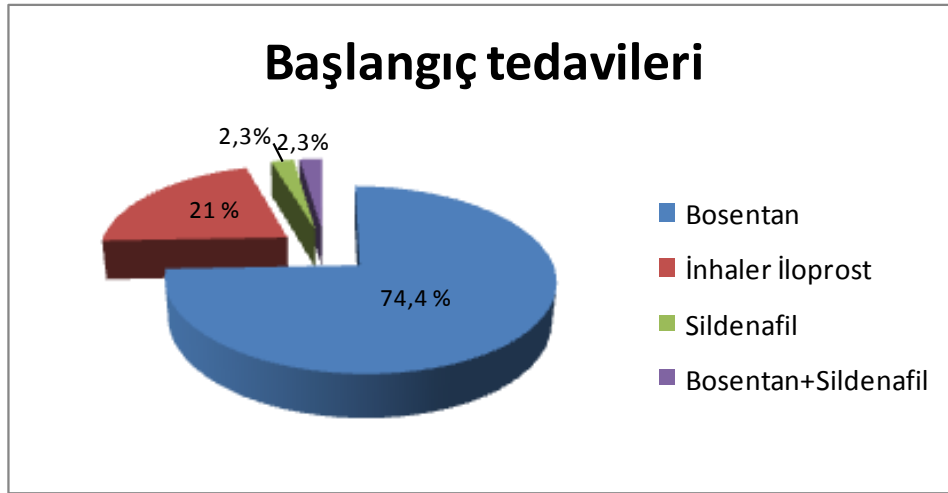
Tablo 7. Tüm hastaların ve tanı gruplarının başlangıç hemodinamik parametreleri

	Toplam (n:43)	Bağ Dokusu Hastalığı (n: 22)	İPAH (n: 15)	Konjenital Kalp Hastalığı (n: 6)	P değeri
Başlangıç 6 DYM (m)	258,5±138,7	219,4±123,6	299,3±140,7	291±128	0,28
Ekokardiyografide PAB _{sistolik} (mmHg)	72,7±25,2	70,4±21,5	67,4±21,4	97±39,1	0,06
Kateterizasyon PAB _{ortalama} (mmHg)	47,2±18,7	39,9±14,2	51±17,4	63,6±26,6	<u>0,02</u>

Başlangıç tedavisi olarak 42 (% 97,7) hastaya monoterapi, 1 (% 2,3) hastaya ise kombinasyon tedavisi uygulanmıştı. Monoterapi olarak 32 (% 74,4) hastaya bosentan, 9 (% 21) hastaya inhaler iloprost, 1 (%2,3) hastaya sildenafil başlandığı saptandı (Tablo 8, Şekil 4).

Tablo 8. Başlangıç tedavilerinin dağılımı

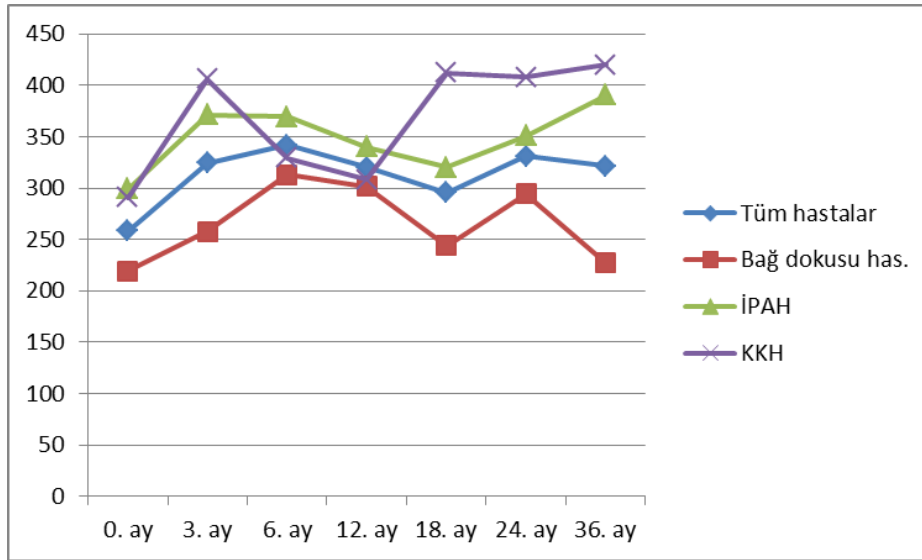
Tedavi	Toplam (n:43)	BDH (n: 22)	İPAH (n: 15)	KKH (n: 6)
Bosentan	32	17	11	4
İnhaler İloprost	9	4	3	2
Sildenafil	1	0	1	0
Bosentan+Sildenafil	1	1	0	0

**Şekil 4. Başlangıç tedavi oranları**

Hastaların başlangıç ve takip 6 dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 9, Şekil 5).

Tablo 9. 6 dakika yürüme mesafe değerleri (m)

6 dakika yürüme mesafesi (metre)	Tüm hastalar	BDH	İPAH	KKH	P değeri
0. ay 6DYM	258,5±132,7	219,4±123,6	299,3±140,7	291±128	0,28
3. ay 6DYM	324,6±142,3	257,5±101,8	370,9±164,3	406±22,6	0,13
6. ay 6DYM	342±118,1	313±113,8	369,2±127,8	329±115,6	0,61
12. ay 6DYM	320,2±116,8	301,8±92,5	340,2±102,5	308,3±248,1	0,75
18. ay 6DYM	295,8±121,2	244±107,9	320,3±125,6	412,3±48,5	0,06
24. ay 6DYM	330,8±121,8	294,2±109	350,7±145,9	408±33,9	0,45
36. ay 6DYM	321,2±142	227±152,4	390,7±95	420	0,21

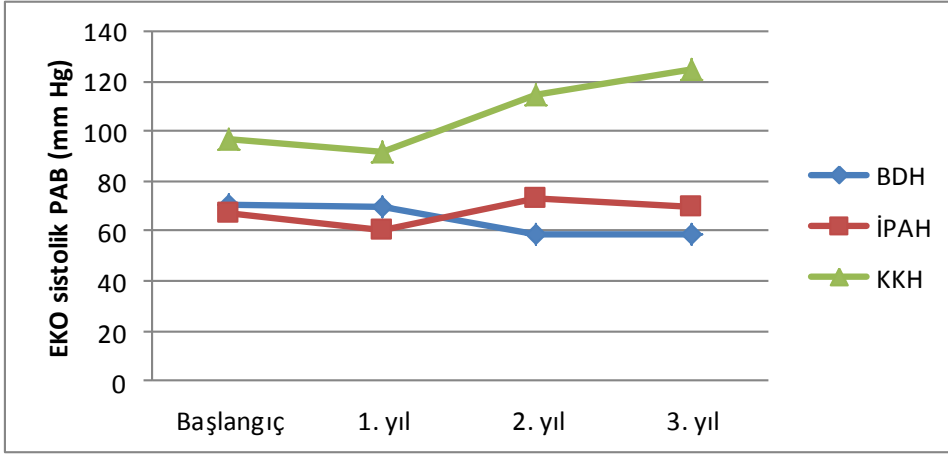


Şekil 5. Hastalık gruplarına göre 6DYM (m) değerleri

Hastaların ekokardiyografi ile saptanan sistolik pulmoner arter basınçlarının (mm Hg) takip değerleri kıyaslandığında 24. aya kadar gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Başlangıçta bağ dokusu hastalarının sistolik PAB değerleri $70,4 \pm 21,5$ mm Hg iken 24. ayda $59,1 \pm 21,8$ mm Hg ve 36. ayda $58,6 \pm 20,5$ mm Hg'ye düştüğü görüldü. Bu değerler konjenital kalp hastalığı grubunda başlangıçta $97 \pm 39,1$ mm Hg iken 24. ve 36. aylarda 115 ve 125 mm Hg idi. Bağ dokusu hastalığına bağlı PAH grubunda konjenital kalp hastalığı grubuna göre 24. ve 36. aylardaki takiplerde sistolik basınç değerleri anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,04$) (Tablo 10, Şekil 5).

Tablo 10. Ekokardiyografi ile izlenen sistolik PAB (mmHg) değerleri

Ekokardiyografide PAB _{sistolik} (mmHg)	Tüm hastalar	BDH	İPAH	KKH	P değeri
0. ay sistolik PAB	$72,7 \pm 25,2$	$70,4 \pm 21,5$	$67,4 \pm 21,4$	$97 \pm 39,1$	0,06
3. ay sistolik PAB	$63,5 \pm 20,3$	$58,9 \pm 14,3$	$63,9 \pm 20,2$	$78,7 \pm 30,1$	0,23
6. ay sistolik PAB	$67,4 \pm 24,3$	$67 \pm 23,6$	$62,7 \pm 24$	$86,6 \pm 28,4$	0,33
12. ay sistolik PAB	$68,4 \pm 23,4$	$70,1 \pm 20,8$	$60,7 \pm 22,6$	$91,6 \pm 28,4$	0,11
18. ay sistolik PAB	$69,1 \pm 23,6$	$64,5 \pm 18,4$	$66,4 \pm 22,8$	$95 \pm 34,6$	0,12
24. ay sistolik PAB	$71 \pm 28,1$	$59,1 \pm 21,8$	$73,5 \pm 27,4$	115	<u>0,02</u>
36. ay sistolik PAB	$69,6 \pm 26,3$	$58,6 \pm 20,5$	$69,6 \pm 19,8$	125	<u>0,04</u>
48. ay sistolik PAB	$79,8 \pm 31,6$	$62,5 \pm 38,9$	$78 \pm 25,2$	120	0,41
60. ay sistolik PAB	$89,4 \pm 30,9$	$61 \pm 26,8$	100	125	0,18

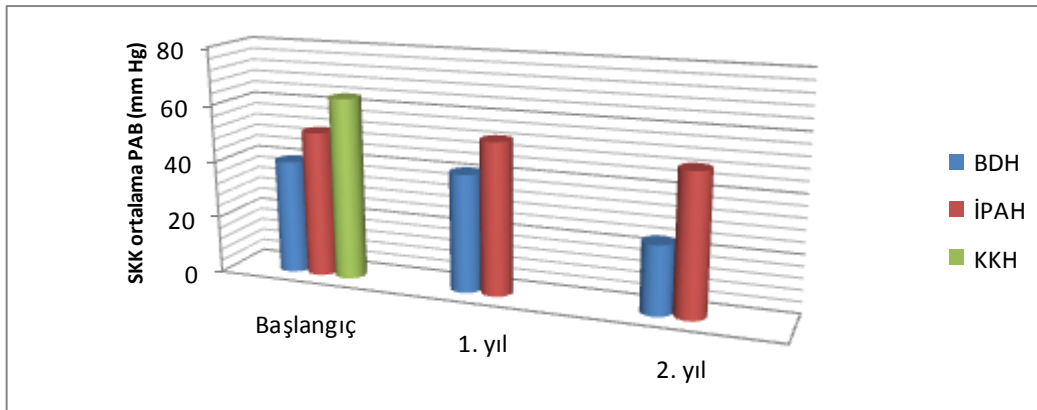


Şekil 6. Etiyolojiye göre Ekokardiyografik sistolik (mmHg) PAB takip değerleri

Hastaların sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basınçları karşılaştırıldığında başlangıçta bağ dokusu hastalığı grubunun ortalama PAB değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p= 0,02$). Gruplar arasında 12. ve 24. ay sağ kalp kateterizasyonu ortalama PAB (mmHg) değerleri arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 11, Şekil 6).

Tablo 11. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB (mmHg) değerleri

SKK PAB _{ortalama} (mmHg)	Tüm hastalar	BDH	İPAH	KKH	P
0. ay ortalama PAB	47,2±18,7	39,9±14,2	51±17,4	63,6±26,6	<u>0,02</u>
12. ay ortalama PAB	47,9±15,4	41,1±13,2	53±15,8	---	0,16
24. ay ortalama PAB	40,6±19,4	24	49±18,3	---	0,46



Şekil 7. Etiyolojiye göre sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB (mmHg) takip değerleri

Bosentan alan grupla inhaler İloprost alan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tanı gecikme süresi, takip süresi, hastalık etyolojisi ve son evre açısından grupların birbirine benzer oldukları görüldü. Bosentan alan hastaların inhaler İloprost grubuna göre başlangıçta istatistiksel anlamlı derecede daha düşük fonksiyonel evrede ($p= 0,01$) oldukları saptandı. Inhaler İloprost alan hasta grubunda eksitus oranı Bosentan alan gruba göre istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde daha yüksekti (% 88'e karşı % 37, $p= 0,006$) (Tablo 12).

Tablo 12. Bosentan ve inhaler İloprost alanların demografik özellikleri

	Bosentan (n: 32)	İnhaler İloprost (n: 9)	P Değeri
Yaş (yıl)	58,2±14	52,5±5,1	0,24
Cinsiyet (E/K)	7/25	1/8	0,47
Tanı gecikme süresi (ay)	42,1±48,8	44±25,9	0,92
Takip süresi (ay)	31,6±22,4	16,9±13,9	0,07
Başlangıç Evre (2/3/4)	11/17/4	0/4/5	<u>0,01</u>
Son evre (2/3/4)	5/18/9	0/3/6	0,08
Etyoloji (BDH/İPAH/KKH)	17/11/4	4/3/2	0,75
Son durum (eksitus/yaşıyor)	12/20	8/1	<u>0,006</u>
Eksitus (%)	(% 37)	(% 88)	

Bosentan alan grupla inhaler İloprost alan grup karşılaştırıldığında başlangıç 6DYM, ekokardiyografik sistolik PAB değerleri ve SKK ortalama PAB değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İki grup başlangıç hemodinamik parametreler açısından birbirine benzer bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Bosentan ve inhaler İloprost alanların başlangıç hemodinamik parametreleri

	Bosentan (n: 32)	İnhaler İloprost (n: 9)	P değeri
Başlangıç 6 DYM (m)	278,3±139,8	209,2±105,1	0,24
Ekokardiyografide PAB _{sistolik} (mm Hg)	74,3±25,8	68,7±26,5	0,59
Kateterizasyon PAB _{ortalama} (mm Hg)	48,4±20,3	42,5±13,7	0,47

Hastaların başlangıç ve takip 6 dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 14).

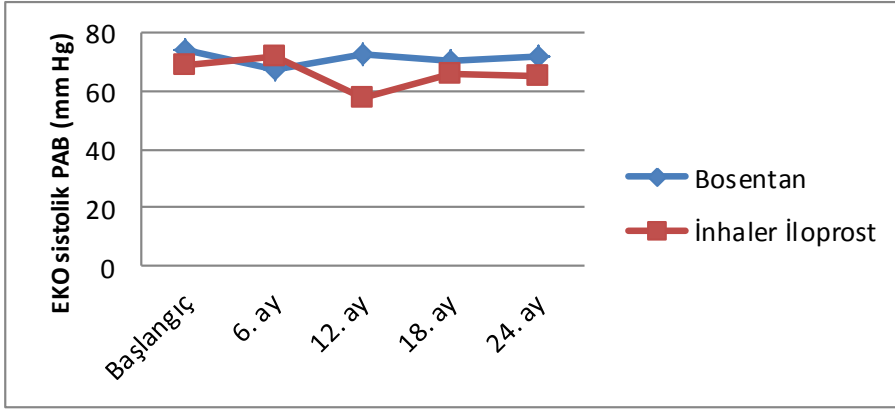
Tablo 14. Bosentan ve inhaler İloprost alanların 6 dakika yürüme mesafeleri (m)

6 dakika yürüme mesafesi (metre)	Bosentan (n: 32)	İnhaler İloprost (n: 9)	P değeri
0. ay 6DYM	278,3±139,8	209,2±105,1	0,24
3. ay 6DYM	357,9±136,5	199,7±114,3	0,46
6. ay 6DYM	374,4±107,7	244,2±126,5	0,40
12. ay 6DYM	319,7±129	322±75,9	0,97
24. ay 6DYM	341,4±122,2	252±118,7	0,34

Başlangıçta ve takipte ekokardiyografik sistolik PAB değerleri Bosentan ve inhaler İloprost grubunda benzerdi. 24 aylık takipleri sonucunda ekokardiyografik sistolik PAB değerlerinin ilaç tedavisi altında stabil seyrettiği saptandı (Tablo 15, Şekil 7).

Tablo 15. Bosentan ve inhaler İloprost alanların Ekokardiyografi ile izlenen sistolik PAB (mmHg) değerleri

Ekokardiyografide PAB _{sistolik} (mmHg)	Bosentan (n: 32)	İnhaler İloprost (n: 9)	P değeri
0. ay sistolik PAB	74,3±25,8	68,7±26,5	0,59
3. ay sistolik PAB	62,9±22,2	65,7±17,4	0,76
6. ay sistolik PAB	67,5±22,7	72±34,7	0,72
12. ay sistolik PAB	72,5±24,6	57,6±17,7	0,21
18. ay sistolik PAB	70,8±25,7	66±17,4	0,69
24. ay sistolik PAB	72,1±30,2	65±15	0,69



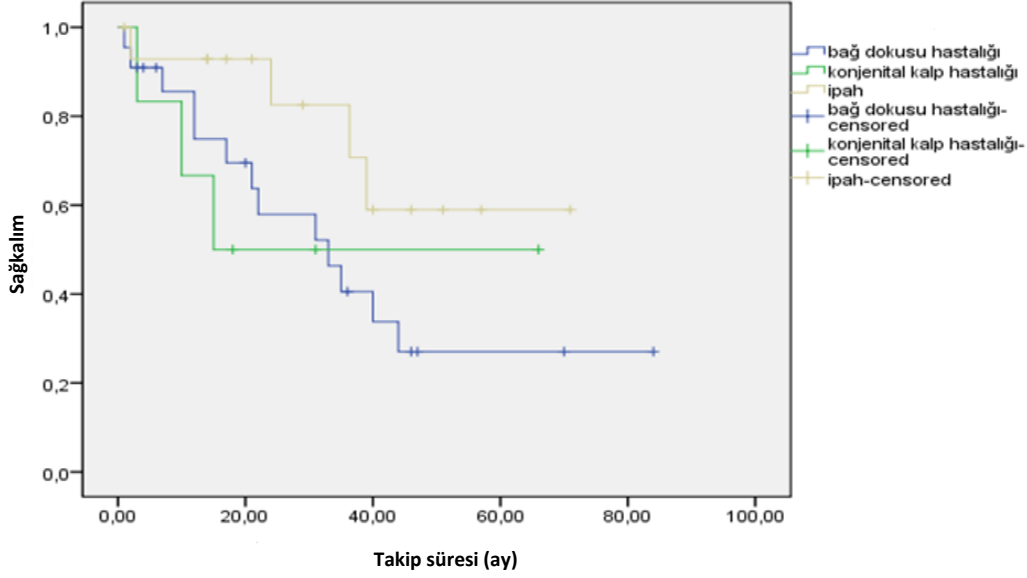
Şekil 8. İlaça göre Ekokardiyografik sistolik PAB (mmHg) takip değerleri

Bosentan tedavisi alan hastalarla inhale İloprost tedavisi alan hastaların SKK ile ölçülen ortalama PAB değerleri karşılaştırıldığında başlangıçta ve 12. ayda iki grup arasında istatistiksel anlamlı basınç farkı saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Bosentan ve inhale İloprost alanların sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB (mmHg) değerleri

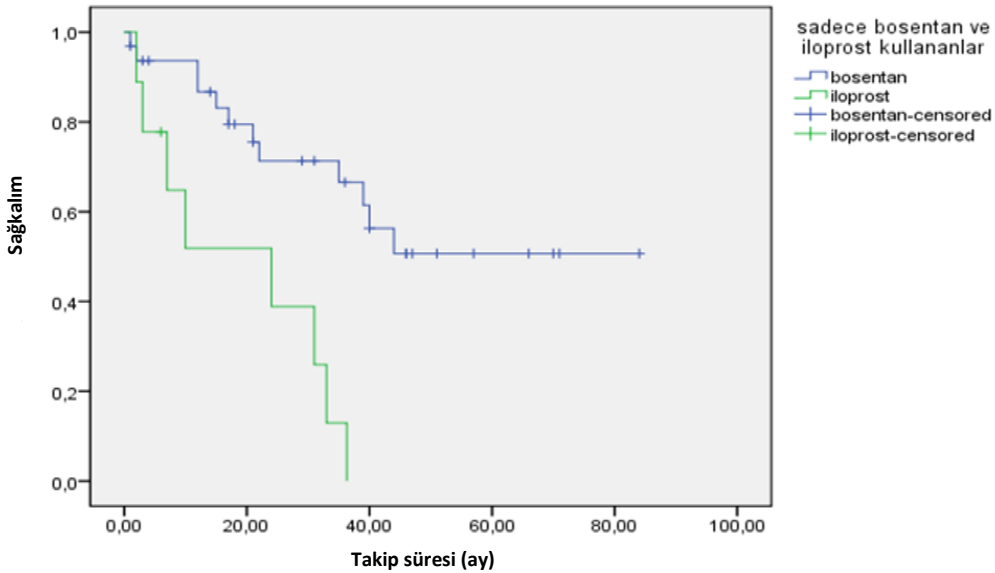
SKK PAB _{ortalama} (mmHg)	Bosentan (n: 32)	İnhaler İloprost (n: 9)	P değeri
0. ay ortalama PAB	48,4±20,3	42,5±13,7	0,47
12. ay ortalama PAB	49,7±16,1	47±12,7	0,82
24. ay ortalama PAB	40,6±19,4	---	0,72

Tüm hastaların ortalama sağkalım süresi 46,4±5,5 ay olduğu saptandı. Etyolojiye göre sağkalım oranları kıyaslandığında BDH grubunda 39,3±7 ay, İPAH grubunda 53,3±7 ay, KKH grubunda 37,6±11,6 ay saptanan sağkalım süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,19). Sağkalım oranları tüm hastalar için 1. yılda % 80, 2. yılda % 65, 3. yılda % 50 bulundu. BDH grubunda 1. yılda survi % 75, 2. yılda % 58, 3. yılda % 40 saptandı. İPAH grubunda 1. yılda % 90, 2. yılda % 82, 3. yılda % 70 iken KKH grubunda 1. yıl survi % 66 bulundu. Gruplar arasında survi oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 9).



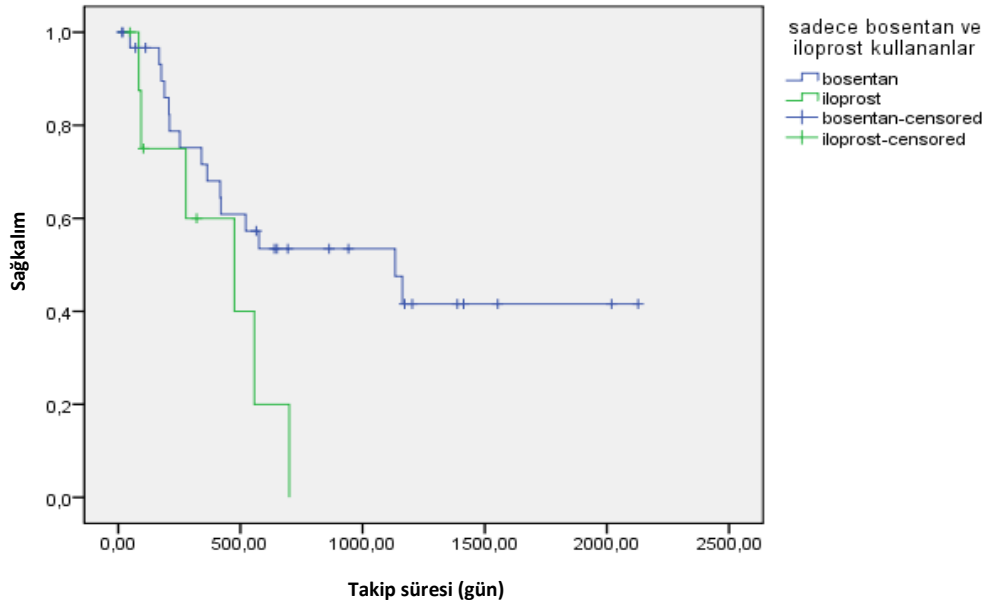
Şekil 9. Etiyolojiye göre sağkalım grafiği

Başlangıç tedavileri ile sağkalım süresinin ilişkisi araştırıldığında; sadece bosentan alanların ortalama sağkalım süresi $54,6 \pm 6,3$ ay iken inhaler iloprost alanların ortalama sağkalım süresi $18,8 \pm 4,9$ ay olduğu görüldü. Bosentan alan hastaların sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulundu ($p= 0,01$). 1 yıllık sağkalım sadece bosentan alan grupta % 86 iken, inhaler iloprost alan grupta bu oran % 51 idi. 2. yılda oranlar % 71'e karşılık % 38 olduğu görüldü (Şekil 10).



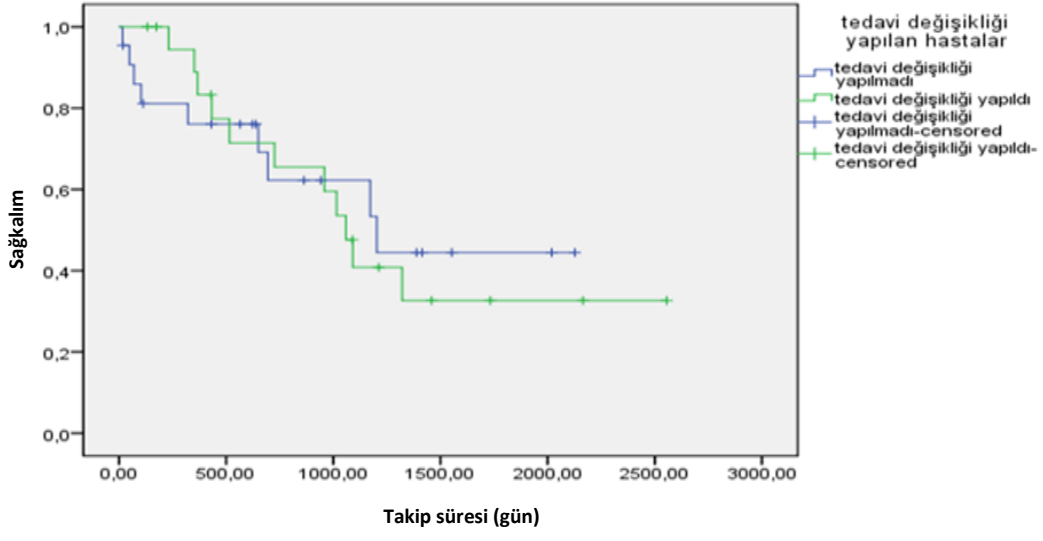
Şekil 10. Başlangıç tedavisine göre sağkalım grafiği

Başlangıç tedavisinin fonksiyonel evrede kötüleşme, pulmoner arter basınçlarında artış gibi hemodinamik ölçütlerde kötüleşme saptanması nedeniyle yetersiz kalması sonucunda 20 (% 46) hastada tedavi değişikliği yapıldığı görüldü. Başlangıçta sadece bosentan alan hastalarda tedavi değişikliği gereksinimi ortaya çıkana kadar geçen süre $1161,9 \pm 169,4$ gün iken sadece inhaler iloprost alanlarda bu süre $410,2 \pm 91,3$ gün olarak bulundu. İnhaler iloprost alanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha kısa süre içinde tedaviyi değiştirme gerekliliğinin ortaya çıktığı görüldü ($p= 0,04$) (Şekil 11).



Şekil 11. Tedavi değişikliği gereksinimi ortaya çıkana kadar geçen süre

Tedavi değişikliği yapılan 20 hastanın 11'inin (%55) ve tedavi değişikliği yapılmayan 22 hastanın 9'unun (%40) öldüğü saptandı. Tedavi değişikliği gereksinimi ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki araştırıldığında tedavi değişikliği yapılmayan grupta sağkalım süresi $1277,6 \pm 203,8$ gün, tedavi değişikliği yapılan grupta ise $1349 \pm 222,1$ gün olarak saptandı. Sağkalım süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,80$). Hastalarda tedavi değişikliğine gidilmesinin sağkalım üzerine etkili olmadığı görüldü (Şekil 12).



Şekil 12. Tedavi değişikliğinin sağkalım üzerine etkisi

6. TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ilerleyici, yaşam beklentisi az, ender görülen bir hastalıktır. Yakın geçmişe kadar tedavisi hemen hemen olanaksız olarak görülen bu hastalığın yönetiminde son 10 yılda önemli gelişmeler olmuştur. Pulmoner vasküler yataktaki patofizyolojik değişiklikler sonucunda oluşan pulmoner vasküler hastalık giderek sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve yetersizliğine yol açarak ölüme neden olur. Bu patofizyolojik değişiklikleri hedef alan 3 grup ilaç kılavuzlar tarafından tedavide önerilmektedir. Bunlar prostasiklin analogları, fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE-5) ve endotel reseptör antagonistleridir (ERA). Ancak tedavinin sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı sınırlıdır (82). Bu nedenle çalışmamızda çok nadir görülen ve mortalitesi yüksek olan bu hasta grubunu hastaların demografik özellikleri, tedaviye yanıt oranları, tedaviye yanıtı etkileyen klinik faktörler, tedavi modaliteleri arasındaki fark ve hasta sağkalımları açısından inceledik.

Hastalar cinsiyetleri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda kadın hakimiyeti söz konusu idi. Bu bulgu literatürle (49) uyumlu olup kadın/erkek oranı yaklaşık 4:1'di. Hastaların yaş ortalamaları 57 bulundu. Thenappan ve ark.'nın çalışmasında PAH hastalarının yaş ortalaması 48 olarak verilmişti. Aynı çalışmanın İPAH grubunda yaş ortalaması 45 (80), Rich ve ark.'nın çalışmasında 36 (1) ve bizim çalışmamızda bu grubun yaş ortalaması 50 idi. Yakın tarihte yapılan bazı çalışmalar PAH'ın % 8,5 oranında 70 yaşın üzerinde bulgu verebileceğini göstermektedir (83). Önceki çalışmalarda yaş ortalamasının düşük çıkması ve bu ortalamanın giderek artmasının nedeni yaşlı hastalarda dispne etiyolojisinde rol oynayan diğer hastalıkların PAH tanısının önüne geçmesi ya da ileri yaş nedeniyle semptomların gözardı edilerek ileri tetkikten kaçınılması olabilir.

Ancak sonuçlar tek tek değerlendirildiğinde 6DYM' lerinin tüm gruplarda tedavi başladıktan sonra başlangıç değerlere göre artış gösterdiği ve takip sırasında hiçbir zaman başlangıç değerlerinin altına inmediği gözlenmiştir. 6DYM hastanın anlık durumu ve ortopedik özellik/hastalıklardan etkilenmesi, değerlendirmenin subjektif olması ve sağkalım-prognozla ilişkilendirilmiş kesin cut-off değerlerinin olmaması nedeniyle diğer testlere göre zayıf kalsa da, ucuz, pratik ve efor kapasitesini iyi yansıtan bir test olması nedeniyle PAH hastalarının egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır. Miyamoto ve ark.'na göre 332 m (84), Sitbon ve ark.'na (85) göre ise 250 m'nin altındaki 6DYM'nin olumsuz prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ancak belirli bir değerden çok hastanın kendi değerlerinin karşılaştırılmasının takipte klinisyen için daha kolay anlaşılır sonuçlar

vereceği görüşü yaygındır. Çalışmamızda hastaların 6DYM'leri karşılaştırıldığında etyolojik alt gruplar veya tedavi grupları arasında yürüme mesafesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Ekokardiyografide başlangıç PAB değerleri arasında etyolojiye göre gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen başlangıç SKK ile ölçülen ortalama PAB değerleri BDH grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu. 24. ve 36. ay takiplerinde BDH grubunda ekokardiyografik sistolik PAB değerlerinin hem İPAH ve KKH grubuna göre hem de kendi başlangıç değerine göre anlamlı olarak düştüğü saptandı. Ancak bu düşüş kateterizasyon basınç ölçümlerinde saptanmadı. Bu bulgu ekokardiyografinin PAB ölçümünde SKK kadar kesin sonuçlar vermediği ve bu iki tetkikin korele olmadığı bilgisiyle örtüşmektedir. Triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliği basınç gradyanı arasında güçlü bir ilişki olmasına karşın, tek tek hastalarda Doppler kökenli basınç hesapları yanlış sonuç verebilir. Şiddetli triküspit yetersizliği bulunan hastalarda Bernoulli denkleminin basit formunun kullanılması sistolik PAB değerinin eksik tahmin edilmesine neden olabilir. Ayrıca, sistolik PAB hesaplarında 10 mm Hg'nin üzerinde aşırı tahminler yapılması da sıktır. Dolayısıyla doppler ölçümlerine dayalı sistolik PAB sınır değeri ile güvenilir PH tanımı yapmak mümkün değildir (5). Bu nedenle hastaların ekokardiyografik tarama ve takibine hekim tarafından gerekli görüldüğü ve hastanın işleme ilgili ciddi riskler taşımadığı durumlarda sağ kalp kateterizasyonuna başvurulmalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısında altın standart yöntem olup deneyimli merkezlerde uygulandığında morbiditesi ve mortalitesi düşük olan bir işlemdir. Ayrıca pulmoner venöz hipertansiyonu dışlamak, intrakardiyak şantları saptamak, hemodinamik bozukluğu derecelendirmek, akut vasodilatör yanıtı belirlemek, eş zamanlı koroner anjiyografi yapmak da mümkündür. Girişimsel bir yöntem olması bu tetkikin sınırlamaları arasında yer alır.

Çalışmamızda 27,8±21,2 aylık takip süresinde 43 hastanın 20'si (% 46) kaybedildi. Alt grup analizinde mortalite oranları BDH, İPAH ve KKH gruplarında sırasıyla % 59, % 26 ve % 50 olarak saptandı. İPAH grubunda mortalite düşük görünmesine karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,2). Mortalite değerlendirmesinin yapıldığı bir meta-analizde (86) PAH hastalarının genel mortalitesinin 14.3 haftalık ortalama takip süresi için % 3.8 (aylık % 1,1) olduğu bildirilmiştir. 2012 yılında Hurdman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 2,9 yıllık takip süresinde PAH hastalarında 1 yıllık ve 3 yıllık survi oranları sırasıyla % 88 ve % 68 bulunmuştur (87). Çalışmamızda tüm hastalar için sağkalım oranlarını 1. yılda % 80, 2. yılda % 65, 3. yılda % 50 saptadık. BDH grubunda 1. yılda survi

% 75, 2. yılda % 58, 3. yılda % 40, İPAH grubunda 1. yılda % 90, 2. yılda % 82, 3. yılda % 70 iken KKH grubunda 1. yıl survi % 66 bulundu. Gruplar arasında survi oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Genel olarak KKH- PAH grubundaki hastaların diğer gruplara kıyasla daha iyi sağkalıma sahip oldukları bilinmektedir. Çalışmamızda bu hastaların sağkalım sürelerinin diğer gruplardan farksız çıkmıştır. Bu sonuç hasta sayısının az olmasına ve başlangıç sağ kalp kateterizasyonu ortalama PAB değerlerinin diğer gruplara kıyasla KKH grubunda istatistiksel anlamlı yüksek olmasına bağlanmıştır.

Progresif sistemik sklerozis (PSS) PAH gelişimi açısından yüksek riskli hastalıklar grubundadır. Bu açıdan tarama ve takip yapılan PSS hastalarında PAH'ın erken tanı ve tedavisinin yaşam kalitesi ve prognoza etkili olduğu bildirilmiştir (42). BDH-PAH hastaları literatürde diğer PAH alt gruplarına göre daha az yaşamışlardır (83, 88-92). Çalışmamıza alınan bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH (BDH-PAH) hastalarında (1 SLE, 1 Sjögren, 1 mikst bağ dokusu hastalığı ve 19 PSS) sürvi, diğer alt gruplardan farksızdır. Başlangıçta bu grubun fonksiyonel evre ve yaş ortalamasının diğer gruplara göre anlamlı olarak ileri olmasına rağmen sağkalımın diğer gruplarla benzer olması bağ dokusu hastalığı tanısı konduktan sonra bu hastaların PAH merkezi olarak kliniğimizde PAH gelişimi açısından taranıyor olması, bu nedenle erken dönemde tetkik edilip tanınması ve tedavi edilmesi ile ilgili olabilir.

Sonuçların tedavi açısından değerlendirilmesi ile başlangıçta bosentan tedavisi alan hastaların iloprost alan hastalara oranla istatistiksel anlamlı derecede daha uzun süre yaşadığı saptandı. Benzer şekilde fonksiyonel ve hemodinamik kötüye gitme nedeniyle tedavi değişikliğine gitme gereksiniminin bosentan alan grupta daha geç ortaya çıktığı tespit edildi. Bu iki bulgudan bosentan kullanımının iloprost kullanımına üstün olduğu yargısına varılabilir. Ancak inhaler iloprost alan hasta sayısının az olması, iloprost grubunda başlangıç fonksiyonel evrelerinin anlamlı düzeyde daha ileri olması, takip süresinin kısa olması çalışmamızın sınırlayıcı yönleridir. Bu konuda kesin bir yargıya sahip olabilmek için kıyaslanabilir sayılardaki hastaların daha uzun süre takip edildiği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde PAH-spesifik ilaçların etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. BREATHE-2 (93) epoprostenol ile epoprostenol+bosentan kombinasyonunu karşılaştırmış ve çalışmanın sonucunda kombinasyon tedavisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir. Biz çalışmamızda monoterapi alan hastalar ile kombine tedavi alanlar arasında survi açısından fark saptamadık. SERAPH çalışmasında (94) ise bosentan ile bosentana sildenafil eklenen gruplar karşılaştırılmış ve

bosentana sildenafil eklenmesinin DSÖ fonksiyonel evre III PAH hastalarında sağ ventrikül boyutlarını azalttığı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sildenafil alan bir hastanın 14. haftada ani ölümü ilaçların sadece etkinlik değil güvenlik açısından da değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamıştır.

Çalışmamızda ilaç öyküsü sorgulanmadığından PAH'ın klinik seyrine etkili olabileceği düşünülen selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanan hastalar dışlanmamıştır. Literatürde hayvan modellerinde potansiyel hedef olarak serotonin reseptörlerinin kullanıldığı çalışmalar vardır (13, 28, 32).

PAH tanısında kullanılabileceği düşünülen biyobelirteçler bilindiği gibi; troponin, ürik asit, sodyum, NT pro-BNP/BNP (95), IL-12, p 70, HGF, PIGF, sFLT-1, ve IL-10'dur. Bu belirteçler gelecekte PAH tanı ve takibindeki muhtemel rolleri açısından araştırılmaktadır. Bunlardan HGF'ün (96) ve PIGF'ün (97) SKK ile ölçülen PAB değerleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan biyobelirteçlerin hasta grubumuzun çeşitli özellikleri ile ilgili değerlendirme yapılamamış olup bu konunun ileride yapılacak olan randomize kontrollü çalışmalarda ele alınması gerekmektedir.

7. SONUÇ

Bu tez çalışması, pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozunun belirlenmesinde optimal tanı testleri ve ideal tedavi modalitelerinin belirlenmesine katkıda bulunabilmek amacıyla planlanmıştır. Henüz ‘kür’ sağlayan bir tedavisi bulunamayan ve yüksek oranda ‘öldürücü’ bir hastalık olan PAH hastalarının en uygun şekilde takip ve tedavisinin nasıl yapılacağı güncel araştırmaların konusudur. Toplumda ender görülmesi durumun ürkütücülüğünü azaltıyor gibi görünse de farkındalığın artması ve erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile daha erken fonksiyonel evredeki hastaların PAH tanısı alması, böylece prevelansın da artması beklenmektedir.

Bu amaçla yaptığımız çalışmamızda PAH etyolojisinde yer alan hastalıklardan BDH, İPAH ve KKH grupları arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. PAH spesifik tedavide kullanılan ilaçlar kıyaslandığında bosentan kullanımı sağkalım açısından inhaler iloprostta üstün bulundu. Başlangıç tedavisine ilaç eklenmesinin (kombine ilaç kullanımı) monoterapiye kıyasla sağkalıma olumlu katkısı saptanmadı. Bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla hastanın daha uzun süre takip edildiği, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; bu tezin PAH farkındalığına katkıda bulunmasını ve gelecek çalışmaların şekillenmesinde yararlı olmasını umut ediyoruz.

8. ÖZET

8.1. TÜRKÇE ÖZET

AMAÇ: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda klinik bulguların ve seçilen tedavi modalitelerine yanıtı etkileyen faktörlerin irdelenmesi ayrıca tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

ÇALIŞMANIN DİZAYNI: Retrospektif kohort

ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER: İ.Ü. Cerrapaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. Pulmoner Hipertansiyon Polikliniği

HASTA GRUBU: Mart 2005-Eylül 2012 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen sağ kalp kateterizasyonu ile tanısı konmuş 22'si BDH-PAH, 15'i İPAH, 6'sı KKH-PAH hastasından oluşan toplam 43 hasta.

BULGULAR: Başlangıçta sadece bosentan alan hastalarda tedavi değişikliği gereksinimi ortaya çıkana kadar geçen süre $1161,9 \pm 169,4$ gün (38,7 ay) iken sadece inhaler iloprost alanlarda bu süre $410,2 \pm 91,3$ gün (13,6 ay) olarak bulundu. İnhaler iloprost alanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha kısa süre içinde tedaviyi değiştirme gerekliliğinin ortaya çıktığı görüldü ($p= 0,04$). Ancak hastalarda tedavi değişikliğine gidilmesinin sağkalım üzerine etkili olmadığı görüldü. Sadece bosentan alanların ortalama sağkalım süresi $54,6 \pm 6,3$ ay iken inhaler iloprost alanların ortalama sağkalım süresi $18,8 \pm 4,9$ aydı. 1 yıllık sağkalım sadece bosentan alan grupta % 86 iken, inhaler iloprost alan grupta bu oran % 51 idi. Bosentan alan hastaların sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu ($p= 0,01$). PAH etyolojik grupları (BDH, İPAH, KKH) arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Henüz 'kür' sağlayan bir tedavisi bulunamayan ve yüksek oranda 'öldürücü' bir hastalık olan PAH hastalarının en uygun şekilde takip ve tedavisinin nasıl yapılacağı güncel araştırmaların konusudur. Bu amaçla yaptığımız çalışmamızda PAH etyolojik grupları arasında sağkalım açısından fark saptamadık. Bosentan kullanımı sağkalım açısından inhaler iloprost üstün bulundu. Başlangıç tedavisine ilaç eklenmesinin (kombine ilaç kullanımı) sağkalıma olumlu katkısı görülmedi. Hasta sayısının azlığı nedeniyle daha geniş, plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.2. İNGİLİZCE ÖZET

Study Objectives: The goal of this study was to assess clinical findings and factors affecting response to treatment modalities and to disclose superior treatment options

Design: Retrospective cohort study

Setting: İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Pulmonary Diseases Pulmonary Hypertension Center

Patients: Between March 2005 and September 2012 a total number of 43 pulmonary arterial hypertension patients (22 Connective tissue disease-associated PAH, 15 IPAH, 9 Congenital Heart Disease-associated PAH) were enrolled who underwent right heart catheterisation and were treatment naive initially.

Results: The time until an escalation of therapy is needed for patients receiving bosentan was 38,6 months while it was 13,6 months for the iloprost group. The difference was statistically significant ($p= 0,04$). Though, there was no difference between patients whose treatments were escalated or not. Mortality rates during the first year was 86% for bosentan group and 51% for inhaled iloprost group. Average survival for bosentan group was $54,6\pm 6,3$ versus $18,8\pm 4,9$. No significant survival difference between groups was demonstrated.

Conclusion: A curative treatment for pulmonary arterial hypertension does not exist so the mortality remains high. The optimal non-invasive risk marker and ideal treatment option for this devastating and progressive disease is a subject of recent researches. The studies presented in this thesis demonstrate no survival difference between etiologic subgroups of PAH. Survival rates seems to be superior in bosentan group than in inhaled iloprost group. Escalation of bosentan therapy (combination of other drugs with bosentan) does not prolong survival. Larger placebo controlled prospective studies are needed to support the results of this thesis.

9. KAYNAKLAR

- 1) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23
- 2) Elliot CA., Kiely DG. Pulmonary Hypertension. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain Volume 6 Number 1 2006
- 3) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 4) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. 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.
- 5) Galie N., Torbicki A., Barst R et al. ESC Guidelines: Guidelines for the diagnosis of pulmonary hypertension *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537
- 6) Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–S54
- 7) Baliga RS., MacAllister RJ., Hobbs AJ. New Perspectives for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *British Journal of Pharmacology* 2011;163:125-140
- 8) Rounds SIS, Klinger JR. Pulmonary hypertension: pathophysiology and clinical disorders. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J, King TE Jr (eds). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*, 7th edn. Lippincott. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 697–729.
- 9) Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997;95:2603–6.

- 10) Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 741–5.
- 11) Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am.J.Hum.Genet.*2000;67:737–44.
- 12) Newman JH, Trembath RC, Morse JA et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S33–9.
- 13) Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1141–50.
- 14) Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, and Morrell NW. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 105: 1672–1678, 2002.
- 15) Jeffery TK, Upton PD, Trembath RC, and Morrell NW. BMP4 inhibits proliferation and promotes myocyte differentiation of lung fibroblasts via Smad1 and JNK pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L370–L378, 2005.
- 16) Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA III, and Loyd JE. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 345: 319–324, 2001.
- 17) Said, Sami I. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L547–L558, 2006.
- 18) Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1072–1077, 2005
- 19) Beppu H, Ichinose F, Kawai N, Jones RC, Yu PB, Zapol WM, Miyazono K, Li E, and Bloch KD. BMPR-II heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular re-modeling response to prolonged hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L1241–L1247, 2004.

- 20) Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, and Trembath RC. Mutations of the TGF-type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 27: 121–132, 2006.
- 21) Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, Phillips JA III, Newman J, Williams D, Galie N, Manes A, McNeil K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Corris P, Humbert M, Donnai D, Martensson G, Tranebjaerg L, Loyd JE, Trembath RC, and Nichols WC. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 68: 92–102, 2001.
- 22) Sztrymf B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, and Humbert M. Idiopathic pulmonary hypertension: what did we learn from genes? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 22, Suppl 1: S91–S100, 2005.
- 23) Martin, K.B., Klinger, J.R. and Rounds, S.I.S., 2006, Pulmonary arterial hypertension: New insights and new hope, *Respirology*, 11, 6-17 p
- 24) Yurdakul S, Aytekin S. Pulmoner Hipertansiyonda Tanı Algoritmaları. *Anadolu Kardi yoloji Derg* 2010; 10: Özel Sayı 1; 14-26
- 25) Biber Ç., Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Tanı ve Tedavisinde Gelecek Beklentileri., *Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon*, Ed: Mirici A., TÜSAD Eğitim Kitapları, İstanbul, 2009, s120-125
- 26) Pietra G.G., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M, MD, Robbins I.M., MD, Reid L.M., Tuder R.M. Pathologic Assessment of Vasculopathies in Pulmonary Hypertension. (*J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S–32S)
- 27) Weir EK, Hong Z, Varghese A. The serotonin transporter: a vehicle to elucidate pulmonary hypertension? *Circ. Res.* 2004; 94: 1152–4.
- 28) MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5- Hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 131: 161–8.

- 29) Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetitesuppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 609–16.
- 30) Herve P, Launay J-M, Scrobohaci M-L et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* 1995; 99: 249–54.
- 31) Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM, Baumann MH. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates: implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1999; 100: 869–75.
- 32) MacLean MR, Clayton RA, Templeton AG, Morecroft I. Evidence for 5-HT₁-like receptor-mediated vasoconstriction in human pulmonary artery. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 277–82.
- 33) Marcos E, Adnot S, Pham MH et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 487–93.
- 34) Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: L46–52.
- 35) Pitt BR, Weng W, Steve AR, Blakely RD, Reynolds I, Davies P. Serotonin increases DNA synthesis in rat proximal and distal pulmonary vascular smooth muscle cells in culture. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: L178–86.
- 36) Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, Phillips JA III, Newman J, Williams D, Galie N, Manes A, McNeil K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Corris P, Humbert M, Donnai D, Martensson G, Tranebjaerg L, Loyd JE, Trembath RC, and Nichols WC. *BMPR2* haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 68: 92–102, 2001.
- 37) Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, and Wharton J. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 398–405, 2002.
- 38) Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, and Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328: 1732–1739, 1993

- 39) Motte S, McEntee K, and Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther* 110: 386–414, 2006.
- 40) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, and Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 114: 464–469, 1991.
- 41) Puri, A., McGoon, M.D. and Kushwaha, S.S., 2007, Pulmonary arterial hypertension: Current therapeutic strategies, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 4, 6, 319-329 p.
- 42) Rosenblum W. D., Pulmonary Arterial Hypertension Pathobiology, Diagnosis, Treatment, and Emerging Therapies , *Cardiology in Review* 2010;18: 58–63
- 43) McLaughlin VV., McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2006;114: 1417-1431
- 44) Fukumoto Y., Shunsuke T., Hiroaki S. Recent Progress in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Expectation of Rho-Kinase Inhibitors. *Thoku J.Exp. Med.*, 2007, 211, 309-320
- 45) Farber HW., Loscalzo J. Mechanisms of Disease: Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1655-1665
- 46) Moride Y, Abenhaim L, Xu J. Epidemiology of Primary Pulmonary Hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, eds. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997.
- 47) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- 48) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation*. 2010;122:156-163
- 49) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
- 50) Strange G., Playford D., Stewart S., Deague JA., Nelson H., Kent A., Gabbay E. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012; 98:1805–1811.

- 51) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1 Suppl):14S-34S.
- 52) Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40–S47.
- 53) Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010 Sep; 96(17) : 1401-6.
- 54) Rich S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers in survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76–81
- 55) Öntürk Tekbaş E, Arıtürk Atılğan Z, Sarı İ. Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2010 ;11 -24
- 56) Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 111-115.
- 57) Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, Wilkens H, Breuer C, Kübler W, Borst MM for the German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473–476
- 58) Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, Wang Y, Pan L, Li HP, Pu JL, Zhang ZL, Yang YJ. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1136-1142
- 59) Yıldırım N, Demir T. Klinik Solunum Fonksiyon Testleri. Macenta Eğitim Yayıncılığı 2009;125-130
- 60) Gibbs S, Corris P, eds; for National pulmonary hypertension centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart*. 2008;94 Suppl I:i1–i41.
- 61) Bellek Şengül E., Kılınç G. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Klinik Özellikler ve Tanı. *Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon*, Ed: Mirici A.TÜSAD Eğitim Kitapları, İstanbul,Cortex İletişim. 2009: 64-75.

- 62) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S-62S.
- 63) Johnson SR. , Mehta S. , Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28: 999–1004
- 64) Robbins IM ve ark. (2006) A study of aspirin and clopidogrel in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 27: 578-584
- 65) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896 –903.
- 66) Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S et al. Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111: 3105-3111, 2005.
- 67) Raja SG. and Raja SG. Treating pulmonary arterial hypertension: current treatments and future prospects. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S.
- 68) Barst, R.J., Langleben, D., Frost, A., Horn, E.M., Oudiz, R., Shapiro, S. et al. for the STRIDE-1 Study Group. (2004) Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 441–447.
- 69) Barst, R.J. , Langleben, D., Badesch, D., Frost, A., Lawrence, E.C., Shapiro, S. et al. for the STRIDE-2 Study Group. (2006) Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin: a receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 47: 2049–2056.
- 70) Galie` N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010 –3019.
- 71) Mc Laughlin VV, Shillington A, and Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprosterenol therapy, *Circulation*, 106: 1477-1482 (2002)

- 72) Hoeper MM ve ark. (2000) A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolised iloprost in primary pulmonary hypertension: German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 35: 176-182
- 73) Hoeper MM ve ark. (2000) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 342: 1866-1870
- 74) Barst RJ. Ve ark. Beraprost Study Group (2003) Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41: 2119-2125
- 75) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148 –2157.
- 76) Falk, J.A., Philip, K.J. and Schwarz, E.R. (2010) The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 6: 273–280.
- 77) Galie`N., Brundage B.H., Ghofrani H.A., Oudiz R.J., Simonneau G., Safdar Z. et al. for the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. (2009) Tadalafil therapy for pulmonary hypertension. *Circulation* 119: 2894–2903.
- 78) Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y., Wu B.X., Xu K.F., Zhu X.Y. et al. for the Efficacy and safety of VArdenafiL in the treatment of pUlmonary Arterial hyperTensION (EVALUATION) Study Group. (2011) Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1723–1729.
- 79) Ryerson, C.J., Nayar S., Swiston J.R. and Sin D.D. (2010) Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 11: 12.
- 80) Thenappan T, Shah SJ, Rich S and Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103–1110
- 81) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP ve ark. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension : Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-172

- 82) Öngen Z., Öngen G. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Ufuklar. Kaymaz C., Küçükkoğlu M.S. Pulmoner Hipertansiyon. Aves Yayıncılık 2012: 347-355.
- 83) Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007; 131: 94–100.
- 84) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
- 85) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780–788.
- 86) Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Bacchi-Reggiani M.L., Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* (2009) 30, 394-403
- 87) Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A., Davies C., Hill C. ,Wild J.M., Capener D., Sephton P., Hamilton N., Armstrong I.J., C. Billings, Lawrie A., Sabroe I., Akil M., O’Toole L. and Kiely D.G. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre *Eur Respir J* 2012; 39: 945–955
- 88) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, Girgis RE. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:569–577.
- 89) Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3043–3050.
- 90) Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006; 130: 176–181.

- 91) Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.
- 92) Badesch D, Tapson V, McGoon M, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
- 93) Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., Channickz R.N., Galie` N., Boonstra A., Rubin L.J., Horn E.M., Manes A., Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 *Eur Respir J* 2004; 24: 353–359
- 94) Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JS. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1292–1297.
- 95) Vachie`ry J-L., Yerly and S. Huez. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir Rev* 2012; 21: 123, 40–47
- 96) Chung L. Et al. Differential expression of hepatocyte growth factor (HGF) in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl):Abstract 1471
- 97) McMahon ZH et al. Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case control study. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (Suppl):Abstract 719