

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PULMONER HİPERTANSİYONLU OLGULARDA  
KORONER BYPASS CERRAHİSİ;  
ERKEN VE GEÇ DÖNEM SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. BARIŞ AKÇA  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

**MALATYA- 2013**

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PULMONER HİPERTANSİYONLU OLGULARDA  
KORONER BYPASS CERRAHİSİ;  
ERKEN VE GEÇ DÖNEM SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. BARIŞ AKÇA  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

**MALATYA - 2013**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pulmoner hipertansiyon	3
2.2 Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırılması	3
2.3 Pulmoner hipertansiyon patolojisi	3
2.4 Pulmoner hipertansiyon biyopatolojisi	6
2.5 Pulmoner hipertansiyon genetik, epidemiyoloji ve risk faktörleri	7
2.6 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (1.Grup)	9
2.6.1 Tanı	9
2.6.1.1 Klinik tablo	9

2.6.1.2 Elektrokardiyografi	10
2.6.1.3 Toraks grafisi	10
2.6.1.4 Solunum fonksiyon testleri ve arteryel kan gazı	10
2.6.1.5 Ekokardiyografi	12
2.6.1.6 Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi	14
2.6.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi	15
2.6.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	15
2.6.1.9 Kan testleri ve immünolojiler	16
2.6.1.10 Abdominal ultrasonografi	16
2.6.1.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite	16
2.6.1.12 Tanısal algoritma	17
2.6.2 Ağırlık derecesi tayini	18
2.6.2.1 Klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler	18
2.6.2.2 Egzersiz kapasitesi	19
2.6.2.3 Biyokimyasal parametreler	20
2.6.2.4 Prognoz değerlendirmesi	20
2.6.3 Tedavi	21
2.7 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup)	27
2.7.1 Tanı	28

2.7.2 Tedavi	28
2.8. Koroner arter bypass cerrahisi	30
III- GEREÇ ve YÖNTEM	32
IV- BULGULAR	36
V- TARTIŞMA	42
VI- SONUÇ ve ÖNERİLER	45
VII- ÖZET	46
VIII- SUMMARY	48
IX- KAYNAKLAR	50

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 2.1** Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları

**Tablo 2.2** Klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması Dana point (2008).

**Tablo 2.3** PH ekokardiyo grafik tanı değişkenleri, tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyleri.

**Tablo 2.4** Tanısal stratejiye yönelik tavsiyeler

**Tablo 2.5** Prognostik önemi bilinen, takipte yaygın biçimde kullanılan parametreler.

**Tablo 2.6.** PH tanısında LV diyastolik işlev bozukluğu düşündüren faktörler.

**Tablo 4.1** Tüm olguların demografik verileri

**Tablo 4.2** Olguların operatif verileri

**Tablo 4.3** Postoperatif erken dönem veriler.

**Tablo 4.4** Postoperatif geç dönem veriler

**Tablo 4.5** Fonksiyonel sınıflama değişimi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1** Tansal algoritma.

**Şekil 4.1** Olguların ortalama  $33.9 \pm 17$  aylık takipte yaşam eğrisi.

**Şekil 4.2** Takip süresindeki sağkalımın cinsiyete göre dağılımı.

## KISALTMALAR DİZİNİ

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

6DYT : 6 dakikalık yürüme testi

AIR : Rastgele Yöntemli Aerosollü İloprost Çalışması (Aerosolized Iloprost Randomized study)

ALPHABET : Arteriyel Pulmoner Hipertansiyon ve Beraprost Avrupa Çalışması (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial)

APAH : Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (associated pulmonary arterial hypertension)

ASD : Atriyal septal defekt

BAS : Balonlu atriyal septostomi

BDH : Bağ dokusu hastalığı

BNP : Beyin natriüretik peptidi

BT : Bilgisayarlı tomografi

DDG : Doku doppler görüntüleme

DKH : Doğumsal kalp hastalığı



DSÖ-FS : Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı

EKG : Elektrokardiyo grafi

ERA : Endotelin reseptör antagonisti

ESC : Avrupa kardioloji derneği (european society of cardiology)

HIV : İnsan bağışıklık eksikliği virüsü (human immunodeficiency virus)

INR : Uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio)

İABP : İntraaortik balon pompası

İ.V. : İntravenöz

İPAH : İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

KD : Kalp debisi

Kİ : Kardiyak indeks

KKB : Kalsiyum kanal blokeri

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPB : Kardiyopulmoner bypass

KTEPH : Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

LİMA : Sol internal mammarian arter

LMCA : Sol ana koroner arter

LV : Sol ventrikül (left ventricle)

MI : Miyokard enfarktüsü

MY: Mitral kapak yetmezliği

NO : Nitrik oksit

NT-proBNP : N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

NYHA FS : New york heart assosiation fonksiyonel sınıflama

PAB : Pulmoner arter basıncı

PAH : Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PA : Pulmoner arter

PEA : Pulmoner endarterektomi

PH : Pulmoner hipertansiyon

PKUB : Pulmoner kapiller uç basıncı (PWP, pulmonary wedge pressure)

P.O.: Per oral

PTCA : Perkütan transluminal koroner angiyooplasti

PVD : Pulmoner vasküler direnç

PVOH : Pulmoner venooklüzif hastalık

PWD : Pulsed wave Doppler

RA : Sağ atrium

RKÇ : Rastgele yöntemli kontrollü çalışma

RV : Sağ ventrikül (right ventricle)

RVEF : Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SKK : Sağ kalp kateterizasyonu (right heart catheterization)

TAPSE : Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi

TBG : Transpulmoner basınç gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB)

TY : Triküspit kapak yetmezliği

VPS : Ventriküler prematur sistol

## I- GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditeyi artıran nedenlerden biri olarak tespit edilmiştir. Pulmoner hipertansiyonu ve sağ kalp yetmezliği olan hastalarda koroner bypass cerrahisi sonrası yoğun medikal tedaviye rağmen mortalite ve morbidite artmaktadır (1).

PH'nun sağ ventrikül afterload'una önemli derecede etkisi vardır (2). Bazı çalışmalar, sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastaların erken perioperatif mortalite ve kötü uzun dönem survival eğilimi olduğunu göstermiştir (3,4). Yükselmiş pulmoner basınç sol ventrikül fonksiyonlarının, özellikle diastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabilir (5).

Bu özelliklerinden dolayı pulmoner hipertansiyonlu olgulara uygulanan koroner bypass cerrahisi sonrasında hemodinamik stabilizasyon dikkat edilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkar.

Pulmoner hipertansiyon (PH), birçok farklı klinik durumda gelişebilen hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur. Prekapiller PH nedenleri arasında yer alan kollajen doku hastalıkları, kronik tromboembolizm, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalıkları gibi hipoksiye neden olan durumlar ve postkapiller PH nedenleri arasında sayılan sol kalp hastalığı sistolik, diastolik işlev bozuklukları ve sol kalp kapak hastalıkları gibi birçok patolojiye bağlı olarak görülebilir (6,7).

Günümüzde ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile pulmoner arter basıncı (PAB) kolaylıkla ölçülebilir. Hastanın ameliyata hazırlanması aşamasında perioperatif risk açısından fikir vereceği gibi özellikle erken dönem ve geç dönem postoperatif tedavi planlamasında hazırlıklı olunmasını sağlar.

Çalışmamızda preoperatif pulmoner hipertansiyonun, izole koroner arter bypass cerrahisi yapılan olgulardaki, erken ve geç dönem sonuçları ile koroner arter bypass cerrahisinin pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Preoperatif transtorasik ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon ( $PAB \geq 30$  mmHg) saptanan ve izole koroner bypass cerrahisi uygulanan olguların peroperatif, erken postoperatif ( $\leq 30$  gün) ve geç postoperatif ( $\geq 30$  gün) dönem bulguları incelendi. Olguların erken ve geç dönemde nasıl bir klinik seyir izlediği, ne gibi problemlerle karşılaştığı, cerrahi revaskülarizasyonun pulmoner hipertansiyonun azalmasına katkı sağlayıp sağlamadığı, eğer katkısı var ise ne oranda olduğu sorularımıza yanıt aradık. Çalışmaya alınan olguların kayıtları retrospektif olarak incelenerek bu hasta grubundaki 9 yıllık erken ve geç dönem sonuçları ortaya konmaya çalışıldı.

## **II- GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok klinik tabloda bulunabilen hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur. Hemodinamik özellikler ve tanımladığı PH tipi ile görülebileceği klinik gruplar tablo 2. 1 de verilmiştir. PH istirahat halindeki bireyin sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg'a eşit veya fazla olması olarak tanımlanır (7). Bugüne kadar PH tanımında mevcut olan egzersizdeki ortalama PAB'nin 30 mmHg üzerine çıkması, yeterli bilimsel dayanağı olmaması ve daha yüksek değerlerin sağlıklı bireylerde saptanması nedeniyle tanımdan çıkartılmıştır (7-10).

### **2.2 Pulmoner Hipertansiyon Klinik sınıflandırılması**

Günümüzde 2008 yılında yapılan Dana Point klinik sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada 2003 yılında yapılan Evian-Venice sınıflandırmasının temeli korunarak, son bilgiler ışığında düzeltmeler yapılmıştır (11).

### **2.3 Pulmoner Hipertansiyon patolojisi**

PAH'da patolojik lezyonlar özellikle distal pulmoner arterlerde görülürken pulmoner venlerde tutulum olmaz. İntimal proliferasyon ve fibrotik değişiklikler, medial hipertrofi, perivasküler inflamatuvar infiltrasyon, adventisyal kalınlaşma, kompleks ve trombotik lezyonlarla karakterizedir (7).

**Tablo2.1** Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları<sup>1</sup>

Tanım	Özellikler	Klinik Gruplar <sup>2</sup>
Pulmoner Hipertansiyon(PH)	Ortalama PA B $\geq$ 25 mmHg	Hepsi
	Ortalama PA B $\geq$ 25 mmHg PKUB $\leq$ 15 mmHg KD normal veya azalmış <sup>3</sup>	1.Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3.Akciğer hastalığına bağlı PH 4.Kronik tromboembolik PH 5.Mekanizmaları belirsiz veya çok ktörü PH
Postkapiller PH	Ortalama PA B $\geq$ 25 mmHg PKUB $>$ 15 mmHg KD normal veya azalmış	Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif Reaktif (orantısız)	TBG $\leq$ 12 mmHg TBG $>$ 12 mmHg	

Bütün değerler istirahat halinde ölçülmüştür.<sup>2</sup>Tablo2.2 göre<sup>3</sup>Sistemik-pulmoner şartlar(sadece pulmoner lolaşımında, anemi, hipertiroidi ve benzerleri gibi hiperkinetik durumlarda KD yükselir. KD-kalp debisi; <sup>3</sup>AB-pulmoner arter basıncı, PH-pulmoner hipertansiyon; PKUB=pulmoner kapiller üç basıncı; TBG-inspulmoner basınç gradiyenti (ortalama PA B-ortalama PKUB) (7.kaynaktan uyarlanmıştır.)

PVOH septal venler ve preseptal venülleri içeren, yaygın kapiller proliferasyon, tıkaçıcı fibrotik lezyonlar, venöz mskülarizasyon, pulmoner ödem, gizli alveoler kanama, lenfatik dilatasyon ve inflamatuvar infiltrasyonlarla seyrederek. Distal pulmoner arterlerde intimal fibrozis, medial hipertrofi ve nadiren kompleks lezyonlar görülür (7).

Sol kalp hastalığına bağlı PH grubundaki patolojik değişiklikler, pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, lenfatik dilatasyon, alveoler kanama ile distal pulmoner arterlerde intimal fibrozis ve medial hipertrofi ile karakterizedir (7).

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH grubundaki patolojik değişiklik distal pulmoner arterlerde intimal obstrüktif proliferasyon ve medial hipertrofi ile amfizematöz veya fibrotik alanlardaki damar yatağında değişen derecelerde hasar şeklindedir (7).

**Tablo 2.2** Klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması Dana point (2008).

<p><b>1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</b></p> <p>1.1 İdiyopatik (İPAH)</p> <p>1.2 Kalıtsal</p> <p>1.2.1 BMPR2</p> <p>1.2.2 ALK1, endoklin (kalıtsal hemorajik telanjioektazi ile birlikte veya tek başına)</p> <p>1.2.3 Bilinmeyen</p> <p>1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı olarak</p> <p>1.4 Diğer hastalıklara bağlı (APAH)</p> <p>1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları (BDH)</p> <p>1.4.2 HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3 Portal hipertansiyon</p> <p>1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı (DKH)</p> <p>1.4.5 Şistozomiyaz</p> <p>1.4.6 Kronik hemolitik anemi</p> <p>1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu</p> <p><b>1' Pulmoner ve nooklüzif hastalık (PVOH)ve/veya pulmoner kapiller he manjiyomatöz</b></p> <p><b>2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</b></p> <p>2.1 Sistolik işlev bozukluğu</p> <p>2.2 Diyastolik işlev bozukluğu</p> <p>2.3 Valvüler hastalık</p> <p><b>3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</b></p> <p>3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</p> <p>3.2 Interstisyel akciğer hastalığı</p> <p>3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar</p> <p>3.4 Uykuda solunum bozuklukları</p> <p>3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak</p> <p>3.7 Gelişimler anormallikler</p> <p><b>4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)</b></p> <p><b>5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörü PH</b></p> <p>5.1 Hematoloji bozukluklar: miye lopraoliferatif bozukluklar, splenektomi</p> <p>5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidozis, pulmoner langerhans hücreli histiositoz, fanjiyoleiomiyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit</p> <p>5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları</p> <p>5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediyastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek tersizliği</p> <p>ALK-1= aktivin reseptörü kinaz tip 1 geni, APAH =diğer hastalıklarla bağlantılı pulomner arteriyel hipertansiyon, BMPR2= kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, HIV= insan bağışıklığı eksikliği üsü, PAH=pulmoner arteriyel hipertansiyon (7.kaynaktan uyarlanmıştır)</p>
--

KTEPH patolojik lezyonu elastik pulmoner arterlerdeki media tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüsle karakterizedir. Lümeni tamamiyle tı kayabilir veya farklı derecelerde darlıklara yol açan ağ ve bantlar oluşturabilir (12). Tıkalı olmayan alanlarda PAH'tan ayırt edilemeyen pulmoner arteriyopati gelişebilir (13). Tam tıkanmaların distalindeki alanların kısmen reperfüzyonunu sağlamak üzere sistemik dolaşımdan kollateraller gelişebilir.



## 2.4 Pulmoner Hipertansiyon Biyopatolojisi

PAH'ta patolojik değişiklikleri başlatan süreçler henüz bilinmemekle birlikte, birçok biyokimyasal yolu ve hücre tipini ilgilendiren çok faktörlü biyopatolojisi olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarlarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme, enflamasyon ve tromboz gibi farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Vasokonstriksiyonun potasyum kanallarının anormal işlevi, ekspresyonu ve endotel işlev bozukluğu ile oluştuğu düşünülmektedir. Mekanizmalar sonucunda vasodilatatör ve antiproliferatif maddelerin plazma (nitrik oksit (NO), prostasiklin, tromboksan A2, vazoaaktif intestinal peptid ) düzeyleri azalır. Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonusu artırmakta ve vasküler remodelingi uyarmaktadır. PAH hastalarında protrombotik anormallikler olduğu gösterilerek küçük distal pulmoner arterler ve elastik proksimal pulmoner arterlerde trombüsler saptandı.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'den sorumlu mekanizmalar birden fazla olup postkapiller pasif PH'de görülen basınç artışının pasif geri iletimi bunlardan biridir. Bu olgularda transpulmoner basınç gradyanı (TBG) (TBG, ortalama PAB'dan ortalama pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) çıkarılmasıyla bulunur) ve PVD normal değerdedir. Postkapiller reaktif PH gibi bazı durumlarda PAB'daki yükselme PKUB artışına göre daha fazla olması nedeniyle TBG artışı ve PVD artışı birlikte gözlemlenebilir. Pulmoner arterlerdeki (PA) vazomotor tonus artışı ve/veya pulmoner arteriyel direnç damarlarındaki sabit yapısal obstrüktif remodeling nedeniyle PVD artar (14).

Reaktif PH ilk dönemde akut farmakolojik test ile geri dönüşlü olup ilerleyen dönemde pulmoner arteriyollerdeki medial hipertrofi ve intimal proliferasyonla akut yüklemeye yanıt vermez (15).

Reaktif (orantısız) PH hangi faktörlerin yol açtığı ve neden kimi hastalarda akut geri dönüşlü vazokonstriktif veya sabit obstrüktif bileşenlerin veya ikisinin birlikte geliştiği yeterince bilinmemektedir.

Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH oluşumunda enflamasyon ve sigaranın toksik etkileri, hipoksik vazokonstriksiyon, kapiller kaybı, akciğerlerdeki aşırı havalanmanın yarattığı mekanik stres gibi durumları içeren çok sayıda biyopatolojik ve fizyopatolojik mekanizma sayılabilir.

KTEPH'de en önemli biyopatolojik süreç, sonrasında fibrozis gelişimine yol açacak olan rezolüsyona uğramamış akut embolik kitlelerin PA'de mekanik tıkanma oluşturmalarıdır. Pulmoner tromboemboli veya in situ tromboz koagülasyon sürecinde birbiriyle etkileşen pıhtılaşma zinciri, endotel hücreleri veya trombosit anormalliklerinden herhangi biri nedeniyle başlayabilir veya kötüleşebilir (16). Yapılan trombofili çalışmaları yaklaşık %10 lupus antikoagülan, %20 antifosfolipid antikor, lupus antikoagülan veya her ikisinin birlikte bulunabileceğini göstermiştir. Son günlerde yapılan bir çalışmada KTEPH bulunan hastaların %39'unda gerek birincil, gerekse yineleyen venöz tromboembolilerle ilişkilendirilen bir protein olan faktör VIII plazma düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Herhangi bir fibrinoliz anormalliği tespit edilmemiştir (7).

## **2.5 Pulmoner hipertansiyon genetik, epidemiyoloji ve risk faktörleri**

Günümüzde farklı PH gruplarının prevalansına dair kıyaslamalı epidemiyolojik veriler yoktur. 4579 hastada yapılan bir araştırmada PH prevalansının (PA sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olduğu belirlenmiştir (17). PH tanısı alan 483 hastanın %78.7'sinde sol kalp hastalığı, %9.7'sinde akciğer hastalığı ve hipoksi, %4.2'sinde PAH, %0.6'sında KTEPH belirlenmiş, %6.8'inde ise teşhis tanımlanamamıştır.

Erişkin nüfusta hesaplanan en düşük PAH prevalansı milyonda 15, İPAH prevalansı milyonda 5.9 olgudur. En düşük PAH insidansı ise erişkin nüfusta yıl başına milyonda 2.4 olgudur. İskoçya'dan ve diğer bazı ülkelerden bildirilen son verilerde Avrupa'da genel nüfusta PAH prevalansının milyonda 15–50 arasında değiştiği doğrulanmaktadır (18,19).

Fransız kayıtlarında olguların %39.2'sinde İPAH, %3.9'unda ailede PAH öyküsü olduğu bildirilmektedir. APAH alt grubundaki hastaların %15.3'ünde bağ dokusu hastalıkları (özellikle sistemik skleroz), %11.3'ünde DKH, %10.4'ünde portal hipertansiyon, %9.5'inde anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu vardır (18).

PAH ilişkilendirildiği klinik şartlara bağlı olarak farklı ortamlarda gelişebilir (11). İPAH, bilinen bir tetikleyici faktör veya herhangi bir aile öyküsü olmadan gelişen PAH tanımına karşılık gelen sporadik hastalıktır. Bir ailede PAH oluştuğunda olguların en az %70'inde kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2 genini ilgilendiren

“germline” mutasyonları saptanmaktadır (20,21). Bu genin mutasyonları görünürde sporadik olan olguların %11–40’ında da saptanmakta, dolayısıyla PAH açısından başta gelen genetik yatkınlık faktörünü temsil etmektedir (22). Ayrıca, Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 ve endoglin reseptör mutasyonları çoğunlukla kişisel veya aile öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi (Osler–Weber–Rendu sendromu) olan PAH hastalarında belirlenmiştir (23).

PAH ilişkilendirilen bazı risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler PH ile ilişkilerinin gücü ve olası rolleri göz önünde tutularak, “kesin” (Aminoreks, fenfluramin, deksfenfluramin), “olası” (Amfetaminler, Metamfetaminler, L-triptofan), “mümkün” (Kokain, fenilpropanolamin, kemoterapi ilaçları, selektif serotonin geri alım inhibitörleri) ya da “olasılık dışı” (oral kontraseptifler, östrojen, sigara) şeklinde sınıflandırılmıştır (11).

Sol kalp hastalığına bağlı PH gelişiminde spesifik genetik bağlantı tespit edilememiştir (15). Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel sınıflama arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60’a yakın bir bölümü, izole LV diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70’e varan bir kısmı PH ile başvurabilir (24). Sol kalp kapak hastalıklarında, bozukluğun ve semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Semptomatik şiddetli mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hepsinde ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların da %65’e yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir (9,15,25).

Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH grubunda yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hipoksemik hastalarda PH’nin ciddiyetinin tespitinde serotonin geni polimorfizminin belirleyici olabileceği gösterilmiştir (26). Yayımlanmış serilerde, geçmişte en az bir kez solunum yetersizliğinin alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılmış KOAH hastalarında PH insidansı %20 olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş KOAH’ta, PH prevalansı yüksektir (>%50), ancak PH genellikle hafif şiddettedir (27,28). İnterstisyel akciğer hastalığında PH prevalansı %32-39 arasında değişir (29). Akciğerde amfizemle birlikte fibrozis bulunması durumunda PH prevalansı daha yüksek olabilmektedir (30).

KTEPH gelişimi ile genetik mutasyonlar arasında bir bağ kurulamamıştır. Son zamanlardaki bazı yayınlarda akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH prevalansının %3.8’e kadar çıkabildiğini gösteren sonuçlar olmakla birlikte, uzmanların çoğu, akut pulmoner emboliden sonra KTEPH insidansının %0.5–2 arasında değiştiğine

inanmaktadır (31). Klinik olarak akut pulmoner emboli ya da derin venöz tromboz atağı öyküsü olmayan hastalarda da KTEPH saptanabilmekte ve farklı çalışmalarda bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır (32).

## **2.6 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (1. Grup)**

Son dekatta hastalığın anlaşılması ve tedavisi yönünde en önemli gelişmelerin sağlandığı PH tipidir. Bu grupta klinik problemlerin merkezinde PH yer alır ve özgül ilaç tedavileri uygulanabilmektedir. PAH hemodinamik tanımlaması tablo 2.1 de verilmiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda oluşan PVD artışı sağ ventrikülde (RV) aşırı yük, hipertrofi ve dilatasyona yol açmakta ve sonunda RV yetersizliği ve ölüme neden olmaktadır.(7)

PAH hastalarındaki hemodinamik değişiklikler ve prognoz, pulmoner mikrodolaşımdaki obstrüktif değişikliklerin ilerleme (ya da gerileme) hızı ile aşırı yüklenme altındaki RV'nin yanıtı arasındaki karmaşık fizyopatolojik etkileşimlerle ilişkilidir; bu süreçte genetik belirleyicilerin de etkisi olabilir (33).

### **2.6.1 Tanı**

PH'den şüphelenilen olgunun değerlendirme süreci, tanının doğrulanmasına yönelik bir dizi inceleme yapılmasını içerir. Bu süreçte PH klinik grubu ve PAH gurubu içindeki özgün etyolojisi açıklığa kavuşturularak, hemodinamik ve fonksiyonel bozukluk değerlendirilir. Tanısal algoritma şekil 2.1 de verilmiştir. PAH, özellikle de İPAH dışlama yoluyla konulan bir tanı olduğundan, PH şüpheli olgularda bu tanı algoritması faydalı bir başlangıç noktasıdır.

#### **2.6.1.1 Klinik tablo**

PAH nefes darlığı, angina, halsizlik, bitkinlik, senkop ve karında şişlik gibi özgül olmayan semptomlarla birlikte görülebilir (34). İstirahat halindeki semptomlar yalnızca çok ilerlemiş olgularda bildirilmektedir. Fizik muayenede triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm, sol parasternal lift, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme ve RV'ye ait üçüncü bir kalp sesi duyulur. Daha ileri evrelerdeki hastalar ise hepatomegali, jüğüler venöz dolgunluk, batında asit, periferik ödem ve soğuk ekstremitelerle ayırt edilir (35).

Akciğer sesleri genellikle normal olmakla birlikte inspiratuar rallerin varlığı interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir.

Ayrıcı tanıda skleroderma (telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler, sklerodaktili) karaciğer hastalığı (Spider nevus, palmar eritem ve testiküler atrofi) unutulmamalıdır. İPAH'ta parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi alternatif tanılar araştırılmalıdır.

### **2.6.1.2 Elektrokardiyografi**

EKG'de PH düşündürülen ya da destekleyen bulgular sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül zorlanma bulgusu ve sağ atriyal (RA) dilatasyon tespitidir. İPAH hastalarının %87'sinde EKG'de RV hipertrofisi, %79'unda ise sağ aks sapması vardır (34). Bu bulguların yokluğu PH'yi ekarte ettirmeyeceği gibi, şiddetli hemodinamik anormallik olmadığını da göstermez. EKG düşük duyarlılık (%55) ve özgüllük (%70) oranları nedeniyle PH'nin saptanmasında tarama testi olarak kullanılamaz. İleri evredeki hastalarda atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler bulunabilir. Ventriküler aritmiler nadir görülürler. Supraventriküler aritmiler kaçınılmaz bir biçimde klinik tabloyu ağırlaştırırlar (36).

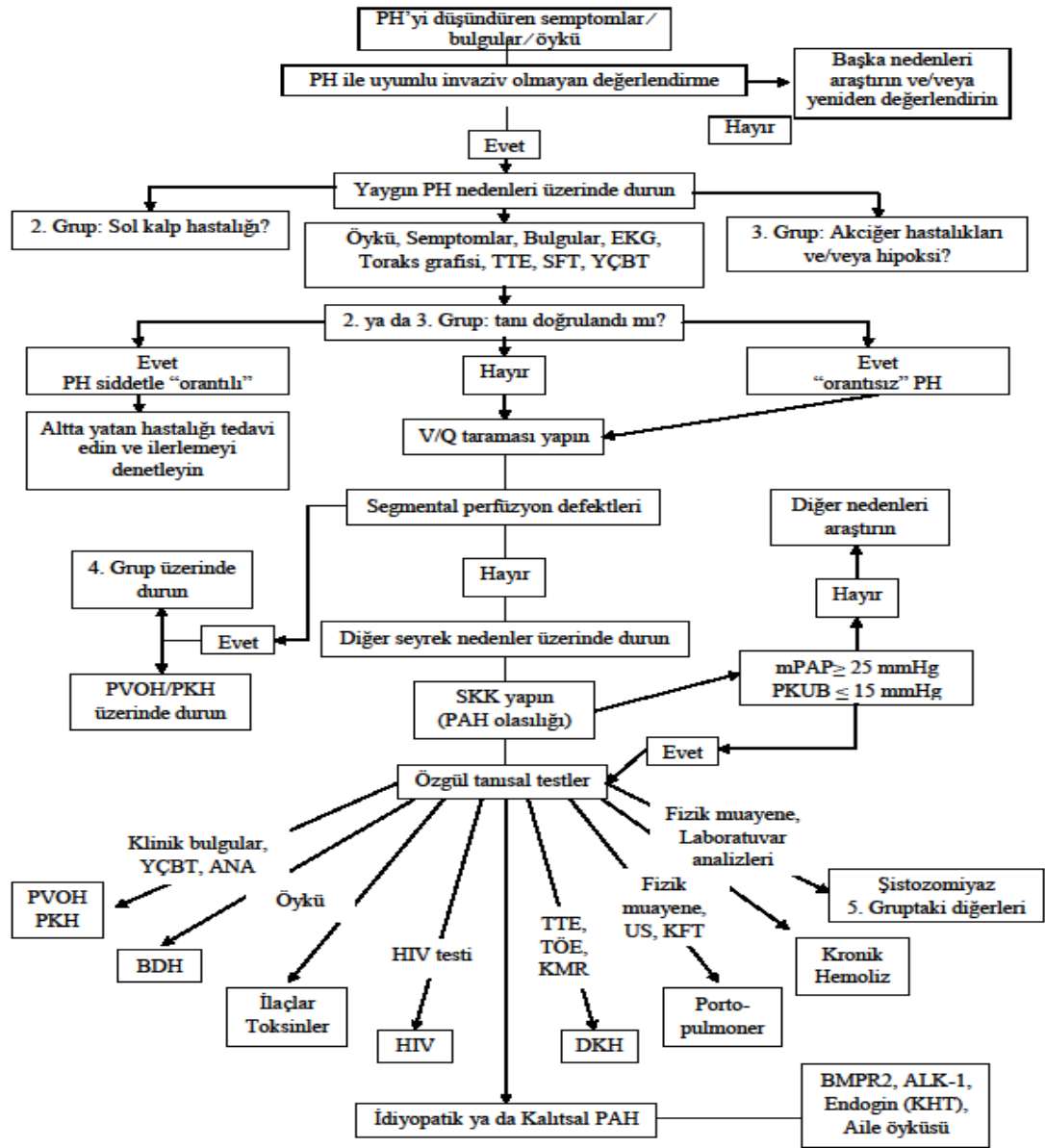
### **2.6.1.3 Toraks grafisi**

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında toraks grafisi anormaldir (34). Santral pulmoner arterde dilatasyon ve periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) izlenir. İleri olgularda RA ve RV'de genişleme görülebilir. Toraks grafisi tabloyla ilişkili olarak orta veya ağır şiddetteki akciğer hastalıklarının ya da sol kalp hastalığına bağlı pulmoner venöz hipertansiyonun ekartasyonunu kolaylaştırır. Genellikle PH derecesi radyografik anormalliklerin boyutuyla ilişkili değildir.

### **2.6.1.4 Solunum fonksiyon testleri ve arteryel kan gazı**

Bu tetkiklerle akciğer parankim veya hava yolu hastalığının tabloya katkısı tespit edilir. PAH hastalarında akciğer hacminde hafif veya orta derecede azalma ile birlikte periferik hava yolu obstrüksiyonu da saptanabilir.

Şekil 2.1 Tanısal algoritma



ALK-1= aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA= antinükleer antikorlar; BMP2= kemik morfogenetik proteinreseptörü tip 2, DKH= doğumsal kalp hastalığı; KMR= kardiyak manyetik rezonans; BDH= bağ dokusu hastalığı; Grup= klinik grup (Tablo2.2); KHT= kalıtsal hemorajik telenjiyektazi; HIV= insan bağışıklık eksikliği virüsü; TÇBT= yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT= karaciğer fonksiyon testleri; mPAB= ortalama pulmoner arteriyel basınç; PAH= pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH= pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; SFT= solunum fonksiyon testleri; PH= pulmoner hipertansiyon; PVOH= pulmoner venooklüzif hastalık; PKUB= pulmoner kapiller uç basıncı; SKK= sağ kalp kateterizasyonu; TÖE= transözofageal ekokardiyografi; TTE= transtorasik ekokardiyografi; US= ultrason; V/Q taraması= ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi. Kaynak 7 düzenlenmiştir.

### 2.6.1.5 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PH'de tanı, tedavi izlemi ve prognozun belirlenmesinde merkezi öneme sahip bir yöntemdir. PH'den kuşkulanan hastalarda ekokardiyografi mutlaka yapılmalıdır (7). Ekokardiyografi, pulmoner basınçların invaziv olmayan bir yöntemle ölçülebilmesinin yanında PH'ya neden olabilecek sol kalp hastalıklarının saptanmasına ve PH'nin yarattığı RV ardyük artışının yol açtığı RV ve ardından RA yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinin sergilenmesine olanak sağlar.

Ekokardiyografik olarak sağ boşlukların değerlendirilmesinde 2 boyutlu ekokardiyografi, geleneksel Doppler ekokardiyografi, Mmod ekokardiyografi, 3 boyutlu ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılır. PAB'ın hesaplanmasında triküspit doruk geri kaçış jet hızı temel alınır. Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit gerikaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradient arasındaki ilişki temel alınmaktadır. Bu denklem PA sistolik basınç hesaplanmasında RA basıncının göz önünde bulundurulmasına olanak vermektedir.

PA sistolik basınç = triküspit yetersizlik basınç gradient + hesaplanan RA basınç

RA basınç, inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği temelinde hesaplanabilir, ancak çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmaktadır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür (37).

ortalama PAB = 0.61 x PA sistolik basınç + 2 mmHg

Bu durumda PH'nin ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg olarak tanımlanması temelinde Doppler ölçümleri kullanılması mümkün olabilir. Ne yazık ki, triküspit gerikaçış hızı ile triküspit yetersizliği basınç gradienti arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen, bireysel olarak hastalarda Doppler kökenli basınç hesapları hatalı sonuç verebilmektedir. Şiddetli triküspit yetersizliği bulunan hastalarda Bernoulli denkleminin basit formunun kullanılması PA sistolik basıncının eksik tahmin edilmesine neden olabilir. PA sistolik basınç hesaplarında 10 mmHg'nin üzerinde aşırı tahminler yapılması da yaygındır (37). Dolayısıyla, Doppler ölçümlerine dayalı PA sistolik basınç sınır değeri ile güvenilir PH tanımı yapmak mümkün değildir. Görüldüğü gibi, hafif,

asemptomatik PH taramasında PAB değerinin Doppler transtorasik ekokardiyografi ölçümleri temelinde hesaplanması uygun değildir.

Ekokardiyografik PH tanısında bir başka yaklaşım da triküspit gerikaçış hızını sağlıklı genel nüfusta bildirilen değerlerle karşılaştırmanın temel alınmasıdır. İdeal olarak, yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksinin etkisi göz önünde tutulmalıdır (38). Bu yöntemde kümülatif hatadan kaçınılmakta, ancak bu yaklaşımın, ortalama PAB değerini  $\geq 25$  mmHg olarak kabul eden hemodinamik PH tanımıyla bağlantısı daha dolaylı olmaktadır.

SKK'nin referans olarak kullanıldığı çeşitli triküspit gerikaçış hızı sınır değerlerinin güvenilirliği geniş kapsamlı iki tarama çalışmasında değerlendirilmiştir. Skleroderma hastalarında triküspit gerikaçış hızının semptomatik hastalarda  $>2.5$  m/saniye ya da semptomlardan bağımsız olarak  $>3.0$  m/s olması temelinde ileriye yönelik tarama yapılmasının güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekokardiyografik PH tanılarının %45'inde sonucun yalancı pozitif olduğu belirlenmiştir (39). HIV enfeksiyonlu semptomatik (dispneli) hastalarda PH ölçütü olarak triküspit gerikaçış hızının  $>2.5$  ve  $2.8$  m/s olmasının temel alınması durumunda sonuçların, sırasıyla %72 ve %29'unun yalancı pozitif olduğu bulunmuştur (40).

Bir başka çalışmada, sağ atriyal basıncın  $10$  mmHg (dolayısıyla sistolik PAB değerinin  $>50$  mmHg) olduğu varsayılarak PH tanısında sınır değer olarak triküspit yetersizliği basınç gradyanının  $>40$  mmHg (triküspit gerikaçış hızının  $>3.2$  m/saniye) olması temel alınmıştır (41). Bu ölçütler geçtiğimiz dönemde ileriye yönelik olarak sistemik skleroz hastalarına uygulanmıştır (42). SKK uygulanan 32 hastanın hepsinde Doppler tanısı doğrulanmıştır. Bu çalışmada yalancı negatif olgu sayısı değerlendirilememiştir.

Bütün olgularda triküspit gerikaçış hızından bağımsız olarak PH'den kuşku lanılmasına neden olacak ya da bu kuşkuyu kuvvetlendirecek diğer ekokardiyografik değişkenler değerlendirilmelidir. Pulmoner kapak gerikaçış hızında artış ve sağ ventrikülden pulmoner artere kan akışında hızlanma zamanının kısa olması bunlar arasında yer alır. Sağ kalp odacıklarının boyutlarının artması, interventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri, RV duvar kalınlığında artış ve dilate ana pulmoner arter de PH'yi düşündürür; ancak bunlar daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür. Ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyonda perikardiyal sıvı tespiti mümkün olmakla birlikte kötü prognoz göstergesidir.



PH tanısında, doruk triküspit gerikaçış hızını ve dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan PA sistolik basıncını (normal RA basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan takdiri ölçütler tablo 2.3'te görülmektedir.

Ekokardiyografi, PH'den kuşkulanan ya da tanının doğrulandığı olgularda PH'nin nedenlerini saptamada da yararlı olabilir. DKH'leri saptamada iki boyutlu, Doppler ve kontrast incelemeler kullanılabilir. LV diyastolik işlev bozukluğundan kuşkulanan olgularda, ekokardiyografik bulgular değerlendirilmelidir. Lakin bu bulguların güvenilirliği düşüktür ve özgül bazı durumlarda SKK gerekli olabilir. Doğrulamaya net veriler bulunmadığı için, yalnızca egzersiz sırasında PH bulunan olguların saptanmasında egzersiz esnasında Doppler ekokardiyografi yapılmasının klinik uygulamada yararlı olup olmadığı belirsizdir (43).

**Tablo 2.3** PH ekokardiyografik tanı değişkenleri, tavsiye sınıfı ve kant düzeyleri.

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

Kaynak 7 den düzenlenmiştir.

### 2.6.1.6 Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi

Tedavi edilme potansiyeli taşıyan KTEPH hastalarını saptamak amacıyla, PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için, KTEPH'te ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olmaya devam etmektedir (44). Normal veya düşük olasılıklı

ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonucu alınması KTEPH tanısı %90–100 duyarlılıkla ve %94–100 özgüllükle dışlayabilir.

### **2.6.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi**

Yüksek çözünürlüklü BT akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yüksek çözünürlüklü BT klinik PVOH kuşkusu bulunan olgularda çok yararlı olabilir. Tipik interstisyel ödem değişiklikleri olan yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşma, lenfadenopati ve plevral efüzyon PVOH' u düşündürür (45). PA'da cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH varlığını belirlemede kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilir. Bu yöntemle tam tıkanma, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir biçimde saptanabilir (46,47).

Birçok merkezde KTEPH değerlendirmesinde pulmoner endarterektomiden yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi kullanılmaya devam edilmektedir (12). Anjiyografi vaskülit ya da pulmoner arteriyovenöz malformasyon ayırımı yapılmasında da yararlı olabilir.

### **2.6.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme**

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi RV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin invaziv olmayan yoldan saptanmasına olanak verir (48).

Kardiyak manyetik rezonans verileri, özellikle izleme amacıyla sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Başlangıçta atım hacminde azalma, RV diyastol sonu hacminde artış ve LV diyastol sonu hacminde azalma ölçülmesi kötü prognozla bağlantılıdır. İzlemede bu üç prognoz bulgusundan RV diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen RV yetersizliğine işaret eden en önemli gösterge olabilir (49).

### **2.6.1.9 Kan testleri ve immünoloji**

Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri, ayrıca bir dizi diğer önemli kan testi yapılmalıdır. serolojik testler ile BDH, HIV ve hepatit olup olmadığını belirlenmelidir. İPAH hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük titrelerde (1:80) olmakla birlikte antinükleer antikorlar yükselmiştir (50). Sistemik sklerozda PAH prevalansı yüksek olduğu için, bu hastalık dışlanması gereken en önemli BDH'dir. Klinik tabloya göre sınırlı skleroderma, yaygın skleroderma ve sistemik lupus eritematozus tablolarında da antikor pozitifliği vardır.

KTEPH'de trombofili taraması yapılmalı, antifosfolipid antikor, lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikorları tetkik edilmelidir. HIV testi zorunludur. Karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit serolojisi karaciğer hastalığı bulunan kişilerin %2'sinde PAH bulgularına rastlanması dolayısıyla araştırılmalıdır. PAH'ta tiroid hastalığı yaygındır ve özellikle klinik seyirde ani değişikliklerin görüldüğü kişilerde mutlaka dikkate alınmalıdır (51).

### **2.6.1.10 Abdominal ultrasonografi**

Portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu bu görüntülemeyle güvenilir bir biçimde dışlanabilir. Kontrast madde kullanılması ve renkli-Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artırılabilir (52).

### **2.6.1.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite**

SKK pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve PAH tanısını teyid etmek için yapılmalıdır. Deneyimli merkezlerde yapıldığında, SKK girişimlerinde morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) düşüktür (53). SKK sırasında PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), RA basıncı, PKUB ve RV basınç değerleri kaydedilmelidir. Oksijen tüketiminin değerlendirmesinde termodilüsyon veya Fick yöntemi kullanılmalı ve kalp debisi üç kez ölçülmelidir. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur. PVD'nin hesaplanması için superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyon ölçümleri gereklidir. Yeterli PKUB ölçümleri ile sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı yapılır. PKUB değerinin >15 mmHg çıkması durumunda prekapiller

PAH tanısı dışlanacaktır. PAH'ta en güç ayırıcı tanılardan biri, LV ejeksiyon fraksiyonu normal, ancak diyastolik işlev bozukluğu bulunan kalp yetersizliğidir (54).

PAH'ta tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi de yapılmalıdır (55,56). Akut vazodilatasyon testinde yalnızca kısa etkili, güvenli, kolay uygulanabilen ve sistemik etkileri olmayan ilaçlar kullanılmalıdır. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç NO'dur (56). Kullanılabilecek diğer seçenekler intravenöz (i.v.) epoprostenol veya i.v. adenosin olabilir ancak sistemik vazodilatasyon etki riski vardır (55,57,58).

Pozitif akut yanıt kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde  $\geq 10$  mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin  $\leq 40$  mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (56). Pozitif akut yanıt veren hasta grubu büyük olasılıkla uzun süreli yüksek doz KKB tedavisine kalıcı yanıt alınacak ve bu tedavinin güvenli bir biçimde uygulanabileceği tek hasta grubudur.

Klinik sınıflandırmaya göre 2, 3, 4 ve 5. gruplarda KKB'lere uzun süreli olumlu yanıt verecek hastaları saptamaya yönelik akut vazoreaktivite testleri yapılması tavsiye edilmemektedir.

#### **2.6.1.12 Tanısal algoritma**

Tanı koyma sürecine daha yaygın klinik PH grupları olan 2. grup (sol kalp hastalığı) ve 3. grup (akciğer hastalıkları) ile başlanmakta bunlara yönelik olarak klinik öyküsü alınarak semptomlar, bulgular aranmakta ve EKG, toraks grafisi, transtorasik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri ve yüksek çözünürlüklü toraks BT yapılmaktadır. Bunlardan sonuç elde edilemez ya da PH'nin bulgularının ağırlık derecesi ile orantısız olduğu kanısına varılırsa, daha seyrek görülen PH nedenleri araştırılır. 4. grup olan KTEPH ayırt edilmesi amacıyla Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılır. Ancak nihai KTEPH tanısı için pulmoner BT anjiyografi, SKK ve seçilmiş olgularda pulmoner anjiyografi gerekecektir. Son olarakta 1. grubu oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve 5. gruptaki daha seyrek görülen durumlar ayırt edilmektedir. Tanısal algoritma Şekil 2.1'de ve tanısal stratejiye yönelik tavsiyeler tablo 2.4'te görülmektedir.

Günlük klinik uygulamalarda bu konunun yeterince farkında olunmayıp hastalar nadir olarak PH düşünülerek tetkik edilmektedir. Yaygın olarak, PH bir başka

endikasyon için talep edilen transtorasik ekokardiyografide, beklenmedik bir biçimde saptanmaktadır.

### 2.6.2 Ağırlık derecesi tayini

Tedaviye ilişkin karar vermeden önce hastalığın ağırlık derecesi belirlenir. Hastanın klinik durumunun belirlenmesi ilk tedavi seçiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekiyorsa bir üst tedavi basamağına çıkılmasında belirleyici rol oynar.

**Tablo2.4** Tanısal stratejiye yönelik tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye
Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH'yi dışlamak için ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi tavsiye edilmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>
KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde PA'nın kontrastlı BT anjiyografisi yapılması gerekmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>
Bütün PAH hastalarında bağlantılı özgül durumları saptamak için rutin biyokimya, hematoloji, immünooloji ve tiroid işlev testleri yapılması gerekmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>
Portal hipertansiyon taraması için abdominal ultrason yapılması gerekmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>
PH'li bütün hastalarda yüksek çözünürlüklü BT düşünülmelidir.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
KTEPH hastalarının değerlendirmesinde geleneksel pulmoner anjiyografi düşünülmelidir.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
PAH hastalarında açık ya da torakoskopik akciğer biyopsisi tavsiye edilmektedir.	<b>III</b>	<b>C</b>

Kaynak 7 den düzenlenmiştir.

#### 2.6.2.1 Klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler

Bu parametrelerin değerlendirilmesi ile prognoz konusunda klinik tedavi yaklaşımına kılavuzluk edebilecek önemli bilgiler edinilir. Elimizdeki veriler hasta kohortlarından elde edildiğinden tek tek hasta prognozunu doğru yansıtmayabilir. Ayrıca, PAH'ın etiyojisi prognozu anlamlı ölçüde etkiler (59).

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH veya kalıtsal PAH hastalarına ait geçmiş veriler medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay,

DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğunu göstermektedir (60). Çok genç ya da ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi ve RV yetersizliği bulguları da İPAH'ta kötü prognozla bağlantılıdır.

Ekokardiyografide çok sayıda göstergeye ulaşılmaktadır; prognostik değeri en yüksek çıkanlar perikard efüzyonu, sağ atriyum alan indeksi, eksantrik LV indeksi ve RV Doppler indeksidir (61-64). Triküspit geri kaçış jet hızı temelinde hesaplanan sistolik PAB'm prognostik değeri yoktur (62). Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE), prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (65).

İstirahat halindeki SKK ile ölçülen hemodinamik parametrelerden PA oksijen satürasyonu, sağ atriyal basınç, kalp debisi, PVD ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı prognoz tahmini açısından önemlidir (60). PAB'm da prognostik değeri vardır, ancak hastalığın son evrelerine doğru RV yetersizliğine paralel olarak düşme eğilimi gösterdiği için güvenilirliği giderek azalır. Yapılan bazı çalışmalarda arteriyel oksijen satürasyonunda azalma, düşük sistolik kan basıncı ve kalp hızında artışın daha olumsuz bir prognozla bağlantılı olduğunu düşündüren sonuçlar alınmıştır (66).

#### **2.6.2.2 Egzersiz kapasitesi**

Objektif egzersiz kapasitesi değerlendirilmesi, 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılarak yapılır. 6DYT teknik olarak basit, ucuz, yinelenabilir ve yeterince standartlaştırılmış bir testtir (67). Yürüme mesafesi, parmaktan ölçülen oksijen satürasyonu, efor dispnesi kaydedilmektedir. PAH'ta 332 m'nin ya da 250 m'nin altında yürüme mesafeleri ve %10'un üzerinde oksijen desatürasyonu olumsuz prognoz göstergesidir (68-70). Halen PAH alanındaki öncü nitelikteki rastgele kontrollü çalışmaların çoğunda 6DYT mesafesindeki artış başlıca son nokta olmaya devam etmektedir. Lakin, bu testin vücut ağırlığı, cinsiyet, boy, yaş ve hasta motivasyonundan etkilenmesinden dolayı PAH altgruplarındaki yeterliliği net değildir (67).

Kardiyopulmoner egzersiz testinde her basamakta sürekli olarak gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. PAH'ta, anaerobik eşikte ve doruk egzersizde oksijen kullanımı hastalığın şiddetiyle orantılı bir şekilde azalmakta, benzer bir azalma doruk iş yükü, doruk kalp hızı, oksijen pulse değeri ve ventilatuar etkinlikte de gözlemlenmektedir (71). PAH'ta iki yöntemin sonuçları birbiriyle bağıntılı olmakla birlikte, rastgele yöntemli kontrollü çalışmalarda (RKÇ) 6DYT sırasında gözlemlenen

düzelme kardiyopulmoner egzersiz testinde doğrulanmamıştır (72,73). Kardiyopulmoner egzersiz testinin yeterince standardize edilememesi ve uygulama konusunda uzmanlaşılması uyumsuzluğun temel nedenleri olarak belirlenmiştir (71). 6DYT PAH tedavi etkilerini değerlendirmede bugüne kadar kabul edilmiş tek tetkik olmaya devam etmektedir (7).

### **2.6.2.3 Biyokimyasal parametreler**

Biyokimyasal parametreler son on yıl içinde PH hastalarında RV işlev bozukluğunu değerlendirme ve takipte invaziv olmayan bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Serum ürik asit düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğu göstergesidir. İPAH hastalarında yüksek ürik asit düzeylerinin olumsuz sağkalımla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (74).

Atriyal natriüretik peptit ve beyin natriüretik peptit (BNP) vazodilatasyona ve natriürece neden olmakta ve miyokarddan duvar stresine yanıt olarak salınmaktadır. Klinikte kronik PH'ye bağlı RV yetersizliğinin izlenmesinde natriüretik peptitlerin kullanılmasına gösterilen ilgi daha çok BNP üzerinde yoğunlaşmıştır. NT-proBNP segmenti yarılanma ömrü daha uzun olması, gerek kan dolaşımı gerekse örnek alındıktan sonra daha stabil olması nedeniyle kullanılır. PAH'ta RV yetersizliği başlıca ölüm nedenidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri RV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. Nagaya ve arkadaşları başlangıçtaki medyan BNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebildiğini göstermişlerdir (75). BNP/NT-proBNP plazma düzeylerinin başlangıçta risk düzeyi belirlenirken ölçülmesi tavsiye edilmekte ve prognoz açısından anlamları göz önünde tutularak, bu değerlerin tedavi etkilerinin izlenmesi açısından da ölçülmesi önerilmektedir. PAH'ta düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolü açısından yararlı bir gösterge olabilir.

### **2.6.2.4 Prognoz değerlendirmesi**

Daha önce açıklanan prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmalı ve tedavi kararlarında semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesinde önemli olan parametreler temel alınmalıdır. Net bir değerlendirme yapabilmek için, klinik, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerin sonuçlarını kapsayan bir veri

grubunun incelenmesi önemlidir. PAH'ta hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş bir dizi parametre tablo 2.5'de verilmiştir.

**Tablo 2.5** Prognostik önemi bilinen, takipte yaygın biçimde kullanılan parametreler.

Prognoz daha olumlu	Prognozda belirleyici etmenler	Prognoz daha olumsuz
Yok	Klinik RV yetersizliği kanıtları	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I,II	DSÖ-FS	VI
Daha uzun(>500 m)	6DYT	Daha kısa (>300 m)
Dork O <sub>2</sub> tüketimi >15 mL/dakka/kg	Kardiyopulmoner egzersiz testi	Dork O <sub>2</sub> tüketimi >12 mL/dakka/kg
Normal ya da normale yakın	BNP/NT -proBNP plazma düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Perikard efüzyonu yok TAPSE <sup>b</sup> >2.0 cm	Ekokardiyografik bulgular <sup>b</sup>	Perikard efüzyonu TAPSE <sup>b</sup> <1.5 cm
RAB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 L/dakka/m <sup>2</sup>	Hemodinamikler	RAB <15 mmHg ve Kİ ≥2.0 L/dakka/m <sup>2</sup>

<sup>a</sup>Yaşa bağlı <sup>b</sup>TAPSE ve perikard efüzyonunun seçilme nedeni, bunların hastaların çoğunda ölçülebilmesidir. BNP = beyin natriüretik peptidi; Kİ = kardiyak indeks; 6DYT = 6 dakikalık yürüme testi; RAB = sağ atriyum basıncı; TAPSE = triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi; DSÖ-FS Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı. Kaynak 7 den uyarlanmıştır.

### 2.6.3 Tedavi

Son birkaç yılda, PAH tedavisinde büyük mesafeler alınarak, uygulama yolları farklı ilaçlar ruhsatlandırılarak kullanıma sunuldu. Modern ilaç tedavisiyle hastaların semptomatik durumunda anlamlı düzelme sağlanmakta ve klinik tablonun kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Bunun yanında, PAH hastalarıyla gerçekleştirilmiş 23 RKÇ'yi kapsayan bir meta-analizde, rastgele yöntemle plasebo grubuna ayrılmış hastalarla karşılaştırıldığında özgül ilaç tedavisi uygulanan hastalarda mortalitenin %43 azaldığı, hastaneye yatış oranında da %61 azalma olduğu bildirilmiştir (76). Günümüzde onaylanmış PAH tedavilerinin etkinliği bilinmesine rağmen, PAH tam iyileşme sağlanamayan kronik bir hastalık olmaya devam etmektedir.



**Genel önlemler;** PAH olgularının tedavi süreci hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirildiği, destekleyici ve genel önlemlerin uygulandığı, vazoreaktivitenin değerlendirildiği, etkinliğin belirlendiği ve farklı ilaçlarla girişimlerin birlikte uygulandığı karmaşık bir tedavi stratejisini kapsar. Tanı çoğu zaman hastanın toplumdan belli ölçüde soyutlanmasına neden olur (77). Birçok PAH hastasında gelişen anksiyete ve depresyon yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hasta zamanında bir psikiyatriste ya da psikoloğa sevk edilmelidir. Bu duruma yönelik genel önlemler alınarak hastaların günlük yaşamdan kopmaması ve kronik bir hastalıkla bağlantılı belirsizliklere uyumları sağlanmalıdır. Hastalar ve ailelerin destek gruplarına katılması teşvik edilmeli, özgüven ve geleceğe bakış açılarına katkı sağlanmalıdır.

Hastalar semptomlar elverdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmelidir. Sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmalı, ancak fiziksel açıdan kondisyonsuzlarsa gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu yapmalıdırlar. Yeni bir çalışmada egzersiz programı uygulanmış PAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin arttığı, egzersiz performansının geliştiği gösterilmiştir (78). Hafif soluksuz kalma kabul edilebilir, ancak şiddetli nefes darlığı, göğüs ağrısı ve sersemlik haline sebep olacak efordan kaçınmalıdır.

PAH hastalarında gebeliğin %30–50 mortaliteyle ilişkilendirildiği, dolayısıyla PAH'ın gebelik için bir kontrendikasyon oluşturduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır (79,80). Gebe kalan hastalara yüksek riskli gebelik süreci yaşayacağı açıklanmalı ve gebeliğin sonlandırılması konusu gündeme getirilmelidir. Gebeliği sürdürmeyi tercih edenlerde hastalığı hedef alan tedaviler uygulanmalı, önceden planlanarak elektif doğum yapılmalı ve multidisipliner yaklaşımla ekipler arasında yakın ve etkili bir işbirliği sürdürülmelidir (81,82).

PAH hastalarında pnömoniye yatkınlık vardır ve olguların %7'sinde mortalite sebebidir (34). Kontrollü çalışmalar bulunmama ile birlikte, influenza ve pnömoksik pnömoni aşılıları tavsiye edilmektedir.

PAH hastalarında elektif cerrahi riskinin daha yüksek olması beklenir. Tam olarak belli olmamakla birlikte, epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi tolere edilmesi mümkündür. Genellikle oral yoldan idame tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, oral alabilecek düzeye gelene kadar geçici olarak i.v. ya da nebülize tedaviye geçilmesi gerekebilir.

**Destek tedavisi;** PAH hastalarında oral antikoagülanlar, diüretikler, oksijen ve digoksin destek tedavisini oluşturmaktadır. Oral antikoagülan kullanım nedeni İPAH

hastalarında postmortem vasküler trombotik lezyon prevalansı yüksektir (83). Pıhtılaşma ve fibrinoliz anormallikleri de bildirilmiştir (84–86). Bu bilgiler, kalp yetersizliği ve hareketsizlik gibi özgül olmayan olası diğer venöz tromboemboli risk faktörleriyle birlikte ele alındığında, PAH hastalarında oral antikoagülasyon için uygun bir gerekçe oluşturmaktadır. Yalnızca İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar vardır; bunlar genellikle geriye döndüktür ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen deneyimleri temel almaktadır (55,83).

İPAH hastalarında hedeflenilecek INR (uluslararası normleştirilmiş oran) düzeyine ilişkin öneriler Kuzey Amerika'daki merkezlerin çoğunda 1.5–2.5 arasında, Avrupa'daki merkezlerde ise 2.0–3.0 arasında değişmektedir. Uzun süreli i.v. prostaglandin tedavisi altındaki PAH hastalarında, kısmen kateterle ilişkili ek bir tromboz riski bulunması nedeniyle, eğer kontrendikasyon yoksa genellikle antikoagülasyon uygulanmaktadır.

Dekompanse sağ kalp yetersizliğinde sıvı tutulması, santral venöz basınç artışı, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, assit ve periferik ödem gelişebilir. PAH'ta diüretiklerin değerlendirildiği RKÇ'ler bulunmamasına karşın, klinik deneyimler aşırı sıvı yüklenmesi olan hastalara bu tedavinin uygulanması durumunda belirgin semptomatik yarar sağlandığını göstermektedir. Diüretik tedavisinde ilaç seçimi ve doz PAH hekimine bırakılabilir.

Oksijen tedavisine gelecek olursak, PAH hastalarında oksijen uygulamasıyla PVD'nin azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte, uzun süreli oksijen tedavisinin yararlı olduğunu düşündüren çalışma verileri bulunmamaktadır. Önerilerde KOAH hastalarından elde edilmiş veriler temel alınabilir; arteriyel kan oksijen basıncı sürekli olarak 60 mmHg altında olduğunda, hastalara günde en az 15 saat boyunca oksijen uygulanması tavsiye edilmektedir (87).

İPAH'ta digoksinin akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği bilinmemektedir (88). Atriyal taşiaritmiler gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir.

**Özgül ilaç tedavisi;** Geleneksel vazodilatör tedavi İPAH'da KKB'lerin kullanılmasıyla başlamıştır. Ancak zaman içinde İPAH hastalarının yalnızca SKK sırasında akut vazodilatör testine olumlu yanıt alınan küçük bir bölümünde KKB'lerin yararlı olduğu anlaşılmıştır (55,56). Bildirilen çalışmalarda en çok kullanılan KKB'ler, özellikle ilk ikisi olmak üzere nifedipin, diltiazem ve amlodipindir (55,56). KKB

seçiminde kalp hızı temel alınmakta, bradikardi bulunan hastalarda nifedipin ve amlodipin, taşikardi olanlarda ise diltiazem tercih edilmektedir. Bu ilaçların İPAH'ta etkinliği gösterilmiş günlük dozları yüksektir. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması ve dikkatle yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sınırlandırıcı faktörler genellikle sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödemdir.

DSÖ-FS I ya da II olan, belirgin hemodinamik düzelme olan hastalarda yeterli yanıt alınmazsa, PAH tedavisine diğer ilaçlar eklenmelidir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan veya değerlendirmede negatif sonuç alınan hastalarda şiddetli olabilecek yan etkilere (örn. hipotansiyon, senkop ve RV yetersizliği) yol açabileceği için KKB tedavisi başlatılmamalıdır.

Prostasiklin ağırlıklı olarak endotel hücreleri tarafından üretilir ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Bu bileşik en güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörüdür ve hem sitoprotektif, hem de antiproliferatif etkinliği olduğu düşünülmektedir (89). PAH hastalarında prostasiklin metabolik süreçlerindeki bozukluklar pulmoner arterlerde prostasiklin sentaz ekspresyonundaki ve üriner prostasiklin metabolitlerindeki azalma ile değerlendirilmektedir (90).

Epoprostenol (sentetik prostasiklin) yarılanma ömrü kısadır (3–5 dakika) ve oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabildir. Bu nedenle bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanması gerekir. Körleştirme uygulanmayan üç RKÇ'de epoprostenolün İPAH hastalarında ve skleroderma ile bağlantılı PAH hastalarında i.v. yoldan kesintisiz uygulanmasının etkinliği test edilmiştir. Her iki klinik durumda da epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği iyileştirmiştir (91-93). Rastgele yöntemli bir çalışmada da bu ilacın İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen tek tedavi olduğu gösterilmiştir (94). Epoprostenolün İPAH'taki, APAH tiplerindeki ve inoperabl KTEPH'deki etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir (69, 94-98).

İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur (i.v.,oral,aerosol). PAH hastalarında inhale tedavi, teorik olarak pulmoner dolaşım için seçici olma avantajı bulunan çekici bir kavramdır. İn hale iloprost bir RKÇ'de (AIR) değerlendirilerek PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6–9 kere, 2.5–5 mg/inhalasyon, günde medyan 30 mg) plasebo

inhalasyonu ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVD’de ve klinik olaylarda da düzelme olduğu gösterilmiştir. (99).

Treprostini epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir (i.v., subkütan). PAH hastalarında treprostini etkileri, bu hastalarla gerçekleştirilmiş dünya çapında en geniş RKÇ’de araştırılmıştır ve egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (100).

Beraprost kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif olan ilk prostasiklin analogudur. Avrupa’da gerçekleştirilen RKÇ ALPHABET’te ve ABD’de bu bileşikle yürütülen ikinci çalışmada egzersiz kapasitesinde düzelme gözlemlenmiş, ancak bu düzelme yalnızca 3–6 ay kadar sürmüştür (101,72). Hemodinamik yarar sağlanamamıştır.

Endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA) kullanım nedeni ise PAH hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğunun gösterilmesidir (102). Plazma endotelin-1 düzeylerinde gözlemlenen artışın PH’nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte, bu veriler endotelin sisteminin PAH patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (103,104).

Bosentan (Oral, endotelin-A ve endotelin- B reseptör antagonistidir.), sitaksentan (Oral, seçici endotelin-A reseptör antagonistidir.) , ambrisentan ( Seçici endotelin-A reseptörü antagonistidir, propanoik asit sınıfındadır ve sülfonamid yapıda değildir.) kullanılan ERA molekülleridir. Bu ilaçlar DSÖ-FS II ve III PAH hastalarında kullanılmakta olup, bosentanın aynı zamanda doğumsal sistemik-pulmoner şantlarla ve Eisenmenger sendromu ile bağlantılı PAH hastalarında kullanılması ruhsatlandırılmıştır. Bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıf ve hemodinamik durumda düzelmeler gösterilmiştir (105-110).

Fosfodiesteraz tip-5 cGMP yıkımından sorumlu enzimdir. İnhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açar. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır (111,112). Sildenafil, tadalafil ve vardenafil önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmaktadır (113).

Kombinasyon tedavisinde ERA’lar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, prostanoidler ve diğer yeni maddeler gibi PAH’a özgü ilaç sınıflarından birden çok ilacın eşzamanlı olarak kullanılması ifade edilmektedir. Kombinasyon tedavisinin uzun süreli güvenlik ve etkinliğinin henüz tam olarak araştırılmamasına karşın, günümüzde

bu yaklaşım birçok PAH merkezinde standart tedavi olmuştur. Çok sayıda olgu serisine ait veriler çeşitli ilaç kombinasyonlarının güvenli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (107,114–117). Bir çalışmada, önceden tanımlanmış tedavi hedeflerine göre basamaklandırılmış kombinasyon tedavisi uygulanmasının eski bir kontrol grubuna göre daha olumlu bir sonlanımla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (118). Kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, hastalar mümkün olan her durumda klinik çalışmalar ya da kayıtlar çerçevesinde tedavi edilmelidir.

**Aritmi tedavisi;** Sol kalp hastalığı bulunan olguların aksine, PAH hastalarında ventriküler taşikardi, ventriküler flutter ve ventriküler fibrilasyon gibi kötü huylu ventriküler aritmiler seyrek görülür. PAH hastalarında tanık olunmuş 132 kardiyak arrest olgusunu kapsayan bir seride, olguların yalnızca %8’inde ventriküler fibrilasyon gözlemlenmiştir (119). Serilerde görülen supraventriküler taşiaritmi insidansı yılda %2.8’dir. Atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon eşit sıklıkta görülmektedir ve her iki aritmi de sağ kalp yetersizliği bulgularıyla birlikte klinik tablonun kötüleşmesine neden olmaktadır. Stabil sinüs ritminin geri getirilmesi uzun dönemli sağkalım açısından daha olumlu sonuçla, atriyal fibrilasyonun sürmesi ise 2 yıllık mortalitenin >%80 olmasıyla bağlantılıdır (36). Stabil sinüs ritminin sürdürülmesi PAH hastalarında önemli bir tedavi hedefidir. Bunun sağlanabilmesi için, etkinliğine ilişkin özgül veriler bulunmamakla birlikte, amiodaron gibi negatif inotrop etkileri olmayan antiaritmik ilaçlarla profilaksi üzerinde durulmalıdır.

**Balonlu atriyal septostomi;** Eisenmenger sendromlu ve foramen ovale açıklığı bulunan İPAH hastalarında, foramen ovale açıklığı bulunmayan hastalara göre bir sağkalım üstünlüğü vardır (120). Bu da İPAH’ta tedavi amacıyla atriyal septostomi uygulanması düşüncesini desteklemiştir. İnteratriyal sağsol şant yaratılması sağ kalp odacıklarındaki basıncı azaltabilir ve LV önyükünü ve kalp debisini artırabilir (121,122). Bunun yanında, bu işlem arteriyel oksijen desatürasyonuna rağmen sistemik oksijen taşıma kapasitesini artırır ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır (121). Aşamalı dilatasyon uygulanan balonlu atriyal septostomi (BAS) riski daha az olması nedeniyle tavsiye edilen tekniktir. Hemodinamik durumda ve semptomlarda orijinal blade tekniğine eşdeğer düzelme sağlanmaktadır (123).

BAS uygulamasını düşünmeden önce hastalara, i.v. inotrop ilaçlarla ön koşullamanın da dahil olabileceği optimum ilaç tedavisi uygulanıyor olmalıdır. Kanıtlar ilaç tedavisine yanıt vermeyen ya da şiddetli senkop benzeri semptomlarla seyreden DSÖ-FS IV sağ kalp yetersizliği bulunan hastaların bu işlemde yarar görebileceğini

düşündürmektedir (121,122). Bu teknik transplantasyon bekleyen ya da ilaç tedavisi uygulama olanağı bulunmayan hastalarda da düşünülebilir. Erişkinlerde başlıca BAS endikasyonunun İPAH olduğu kabul edilmektedir, ancak diğer endikasyonlar arasında cerrahi yöntemle düzeltilen DKH ile bağlantılı PAH, BDH, distal KTEPH, PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz bulunmaktadır.

**Organ nakli;** Şiddetli PAH'ta özgül tedavilerin geliştirilmesiyle, akciğer nakil programlarına sevk edilen hasta sayısı azalmıştır (124). İlaç tedavisi uygulanan hastalarda uzun süreli sağkalım kesin değildir ve bu tedaviyle başarılı sonuç alınamayan hastalarda organ nakli bir seçenek olmaya devam etmelidir. Çalışmalar İPAH hastalarının %25'e yakın bir bölümünde özgül tedavinin başarısız olduğunu göstermektedir ve işlevsel sınıfları DSÖ-FS III ya da IV olmaya devam eden hastalarda prognoz kötüdür (69,94). Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği tarafından sevk ve listelemeyi kolaylaştırmak amacıyla uluslararası kılavuzlar yayınlanmıştır (125). PAH'ta prognoz etiyojolojiye göre değişmektedir ve BDH ile bağlantılı PAH'ta prognoz, prostanooid tedavisi uygulansa bile İPAH'tan daha kötüdür; öte yandan DKH ile bağlantılı PAH hastalarında sağkalım daha iyidir. Etkili ilaç tedavileri bulunmaması nedeniyle en kötü prognoz PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz hastalarında gözlemlenmektedir ve bu hastalar tanı konulduğunda derhal nakil listesine alınmalıdır.

PAH için hem kalp-akciğer, hem de çift akciğer nakli yapılmaktadır, ancak RV sistolik işlev bozukluğu ve/veya LV diyastolik işlev bozukluğu için geriye dönüşsüz eşik değerlerin ne olduğu bilinmemektedir. Verici organ sayısının az olması nedeniyle hastaların çoğunda çift akciğer nakli üzerinde durulmaktadır. PAH'ta nakil sonrası toplam 5 yıllık sağkalım %45-50'dir ve kanıtlar yaşam kalitesinin iyi olmaya devam ettiğini göstermektedir (126).

## **2.7. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup)**

PH tedavisinde sağlanan gelişmelerin çoğu PAH alanında gerçekleştirilmiştir. Daha yaygın klinik PH formlarından olan, sol kalp hastalıklarına, akciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişen veya KTEPH bulunan hastalarda tedavi aşamasında hemen hiç bir ilerleme kaydedilmemiştir. Veri eksikliğine rağmen, PAH'ta etkinliği kanıtlanmış ilaçlar diğer PH formlarında artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu kullanım dikkatlice seçilmiş bazı hastalarda klinik olarak gerekçelendirilebilir fakat hastaların diğer pek

çoğunda yararlı, hatta zararlı da olabilir. Uzmanlaşmış merkezler dışında PAH ilaçlarının diğer PH formlarında uygulanması desteklenmemektedir.

### **2.7.1 Tam**

Tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Dilate sol atriyum, atriyal fibrilasyon, mitral akış profilinde, pulmoner venöz akış profilinde ve mitral anüler doku doppler sinyallerinde karakteristik değişiklikler ve LV hipertrofi varsa, LV diyastolik işlev bozukluğundan kuşulanılmalıdır (54,127). Doppler ekokardiyografide PH saptanması durumunda sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu tanısını düşündüren faktörler tablo 2.6'da görülmektedir (7,128).

Sol taraftaki dolum basınçlarındaki artış doppler ekokardiyografi ile hesaplanabilir ancak sol kalp hastalığına bağlı PH tanısını doğrulamak için invaziv PKUB ya da LV diyastol sonu basıncı ölçümleri gerekli olabilir (54,129). PKUB ve LV diyastol sonu basıncı, özellikle diüretik tedavisi gören hastalarda yalancı normal olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda, egzersiz sırasında saptanan hemodinamik hacim değişiklikleriyle LV işlev bozukluğunun saptanabileceği ileri sürülmüştür, ancak bu tansal araçların daha fazla standartlaştırılması gerekmektedir.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de farmakolojik testlerin rolü, anlamı ve yapılma koşulları yeterince açıklığa kavuşmamıştır, ancak kalp nakli adaylarında akut postoperatif RV yetersizliği riski yüksek hastaları saptamak amacıyla gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir (130). Kalp transplantasyonu adaylarında, PVD'de >2.5 Wood ünitesi ve/veya TBG'de >15 mmHg düzeyinde ısrarcı artışlar RV yetersizliği ve erken posttransplantasyon mortalite riskinde 3 kata kadar artışla bağlantılıdır (131). PVD'nin farmakolojik yoldan (örn. i.v. nitroprusid ile) düşürülmesi durumunda, bu risk azaltılabilir (132).

### **2.7.2 Tedavi**

Günümüzde, sol kalp hastalığına bağlı PH'de özgül herhangi bir tedavi yoktur. Bir dizi ilaçla (diüretikler, nitratlar, hidralazin, ACE inhibitörleri,  $\beta$ -adrenoseptör blokerleri, nesiritid ve inotrop maddeler) ya da girişimlerle (LV destek cihazı implantasyonu, valvüler cerrahi, resenkronizasyon tedavisi ve kalp nakli) sol taraftaki dolum basınçları düşürülerek PAB hızlı ya da yavaş bir biçimde azaltılabilir (15).

Dolayısıyla, sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisinde altta yatan hastalığın optimum tedavisi hedef alınmalıdır. PH nedeniyle kontrendike olan herhangi bir kalp yetersizliği ilacı yoktur (127). Günümüzde PAH'ta tavsiye edilen ilaçların rolü pek az çalışmada araştırılmıştır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde uzun süreli epoprostenol ve bosentan kullanımını değerlendiren RKÇ'ler, araştırma ilacı kullanılan grupta olay sıklığının geleneksel ilaçlarla tedavi edilen gruptan daha yüksek olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (133-135). Yeni yapılan küçük kapsamlı bir çalışmada sol kalp hastalığına bağlı PH hastalarında sildenafil ile egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin iyileşebileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır (136).

**Tablo2.6.** PH tanısında LV diyastolik işlev bozukluğu düşündüren faktörler.

<p><b><u>Klinik özellikler</u></b> Yaş &gt;65 Sistolik kan basıncı yüksek Nabız basıncı yüksek Obezite, metabolik sendrom Hipertansiyon Koroner arter hastalığı Diabetes mellitus Atriyal fibrilasyon</p> <p><b><u>Ekokardiyografi</u></b> Sol atriyal genişleme LV'de konsantrik yeniden biçimlenme (görece duvar kalınlığı &gt;0.45) LV hipertrofisi Ekokardiyografide LV doluş basıncı yüksekliği göstergelerinin varlığı</p> <p><b><u>Ara değerlendirme (ekokardiyografiden sonra)</u></b> Diüretiklere semptomatik yanıt Egzersiz sırasında sistolik kan basıncında aşırı artış Kalp yetersizliğiyle uyumlu toraks grafisinin yeniden değerlendirilmesi</p>
--

Hoeper ve ark.; değiştirilerek yayımlanmıştır. LV – Sol ventrikül. Kaynak(7)

PH cerrahi girişim açısından bir risk faktörü oluştursa da, mitral kapak hastalığı nedeniyle başarıyla ameliyat edilen hastaların çoğunda birkaç hafta ya da birkaç ay içinde PH'de kalıcı bir azalma sağlanması beklenmektedir (25,137).



## 2.8. Koroner arter bypass cerrahisi

Tıkanıklık olan koroner arterde distale yeterli kan akışını sağlayabilmek için arteryel veya venöz grefler kullanılarak yapılan ameliyat koroner arter bypass ameliyatıdır. Günümüzde koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan en etkin ve yaygın metod koroner arter bypass cerrahisidir. Koroner bypass ameliyatı tüm dünyada erişkinler arasında en sık uygulanan kalp cerrahisi ameliyatlarından biridir.

1950'lerde kalp akciğer makinasının geliştirilmesi ve kardiyak kateterizasyonda yaşanan gelişmeler açık kalp cerrahisini uygulanabilir kılmış, kalp hastalarının tedavilerine katkıda bulunmuş ve hayat beklentilerini arttırmıştır (138).

Koroner bypass ameliyatı sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi için genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olması gerekir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinası denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. Kardiyopulmoner bypassda ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir. Koroner bypass ameliyatı, dolaşımın ekstrakorporeal olarak bir pompa sistemi üzerinden sağlandığı kardiyak arrest gerçekleştirilerek (on-pump) veya pompa sistemi kullanılmadan çalışan kalp üzerinde (off-pump) olmak üzere iki teknikte yapılabilir.

Kardiyopulmoner bypass mükemmel olmaktan uzaktır. Kardiyopulmoner bypass fizyolojik olmayan bir ortam sunmakta, kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkiler kimi hastalarda ciddi ve ağır yan etkiler ile sonuçlanabilmektedir (139,140). Ancak ekstrakorporeal dolaşıma karşı oluşan inflamatuvar yanıtın anlaşılmasına başlanması, bypass makinesini destekleyecek metodların ve ajanların geliştirilmesi ile beraber kompleks cerrahi girişimlere rağmen hastaların hayatta kalım oranları artmıştır. Çalışan kalpte yapılan koroner bypass ameliyatı daha fizyolojiktir.

Koroner arter bypass cerrahisi artık sadece iyi risk grubundaki hastalara değil yüksek risk grubunda olan beraberinde kalp hastalığı dışında da sorunları olan hastalara uygulanmaktadır. Koroner bypass cerrahisinde mortalite ve morbiditeye etki eden birçok risk faktörü bulunmaktadır. Koroner arter bypass cerrahisi başlangıcından günümüze önemli değişimler göstermiştir. Favaloro'nun ilk koroner bypass vakasını

yayınlanmasından sonra cerrahların önünde birçok teknik sorunlar vardı (141). Daha sonraları koroner bypass ameliyatı yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Bu dönemde ameliyat olan hastalar çoğunlukla iyi hasta diyebileceğimiz risk grupları hastalardı. Giderek, yapılan çalışmalarda yüksek risk grubu hastaların ameliyattan gördükleri yararın daha fazla olduğu saptandı (142-144). Günümüzde ise koroner cerrahisi yüksek risk grubu ve kalp hastalığı dışında birçok diğer sorunları da olan hastalar için yaygın olarak uygulanmaktadır (144-146). Bugün koroner cerrahisi için kabul edilen hastalar daha yaşlı, ventrikül fonksiyonu bozuk, yaygın koroner lezyonlu, solunum ve böbrek fonksiyonları bozuk, daha önce kalp ameliyatı geçirmiş, daha uzun ve kompleks ya da acil bir cerrahi prosedürü gerektirecek kişiler olabilmektedirler.

Son 10 yıldır koroner arter hastalarının cerrahi risk faktörlerinin belirlenmesi için birçok araştırma yapılmıştır. Cerrahi müdahalenin başarısı bir ölçüde risk faktörlerinin mümkünse giderilmesi, iyileştirilmesi ya da buna karşı önlemlerin alınmasına bağlıdır.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2012 / 70 araştırma protokol kodu ile etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde gerçekleştirildi. Mart 2003 ile Mart 2012 tarihleri arasında elektif izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 2325 hastadan, preoperatif tetkiklerinde pulmoner arter basıncı yüksekliği saptanan ( $PAB \geq 30$  mmHg) 287 hasta incelendi. Kliniğimiz veri tabanının retrospektif incelenmesi ile verileri tam ve takipte olan 69 hasta çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif yapılan transtorasik ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksekliğine eşlik eden primer (organik) kapak patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca akciğer patolojisi (kronik obstrüktif/restriktif akciğer hastalığı olanlar, kronik pulmoner tromboembolisi olanlar, interstisyel akciğer hastalığı, uyku solunum bozukluğu gibi), bağ dokusu hastalığı (skleroderma), hematolojik bozukluğu, metabolik (tiroid) ve sistemik bozukluğu (sarkoidoz, vaskülit) olanlar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ve koroner bypass dışı cerrahi prosedür uygulanan hastalar (kapak cerrahisi, aort cerrahisi, sol ventrikül anevrizmektomi), Acil koroner arter bypass cerrahisi yapılan ve çarpan kalpte (Off-pump) koroner bypass yapılan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan toplam 69 hastanın 44'ü erkek (% 63.8), 25'i kadın (% 36.2) olup yaş ortalaması 63.84 (45-79) idi. Hastaların ortalama takip süresi  $33.9 \pm 17$  (9-100) ay hesaplandı.

## **Anestezi**

Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ radial artere 20 G branül yerleştirildi. Anestezi induksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0,2-0,3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O<sub>2</sub>) solutuldu, tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya). Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum i.v. yoldan yapıldı. Olgularda standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

## **Kardiyopulmoner Bypass ve miyokardiyal koruma**

Kardiyopulmoner bypass için roller pompa, heparin kaplı olmayan oksijenatör, polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül kullanıldı. Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g sefazolin sodyum ve 2500 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33-34 °C) ve 2,4 L/dk/m<sup>2</sup> non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. Kardiyopulmoner bypass boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB'nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde heparin ile sağlandı. Miyokard, aortik kros klemp takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrad ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce metilprednizolon, teofilin etilendiamin ve asetil sistein uygulandı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. Kardiyopulmoner bypass'ın sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1,3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan

transfüzyonu uygulandı. Kardiyopulmoner bypass boyunca anestezik gereksinim 0,1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

### **Cerrahi teknik**

Tüm olgularda ameliyat median sternotomi ile yapıldı. Ameliyatların tümünde distal ve proksimal anastomozlar kross klemp altında yapılarak retrograd sıcak kan kardioplejisi verilmesini takiben kross klemp alındı. Olguların tümünde greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda radial arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda ameliyat öncesinde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede modifiye Allen testi yapılarak pulse oximetri ile tekrar değerlendirildi ve 8-10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya pulse oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı.

### **Veri toplama ve tanımlamalar**

Çalışmaya alınan olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası verileri kliniğimiz veri tabanından elde edildi. Olguların ameliyattan önceki ve son kontrol tarihindeki anamnez, fizik muayene bulguları, elektrokardiyografileri, toraks grafileri ve transtorasik ekokardiyografileri incelendi. Bunlar doğrultusunda pulmoner arter basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, NYHA FS, aritmi gibi parametreler ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde yapılan son kontrol tarihi itibarıyla değerlendirildi.

Ameliyat sonrasında yoğun bakımda takip edilen tüm olgulara i.v. nitrogliserin infüzyonu (tolere ettiği düzeyde yüksek doz), asetil sistein (yoğun bakımda i.v. sonrasında per oral (p.o.)) verildi. Ekstube edilmesi planlanan hastalara öncesinde metil prednizolon, teofilin etilendiamin, asetil sistein ve lidokain uygulandı. Ekstube edilen hastaya postural drenaj ile akciğer bakımı verildi. İhtiyaç halinde nebulizatör ile bronkodilatör ve buhar tedavisi uygulandı.

Transtorasik ekokardiyografik değerlendirme hastanemiz Kardiyoloji Anabilim dalında yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübitis pozisyonunda parasternal

uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografiler 2009 mart ayına kadar ATL marka HDI 5000 CV model cihazla sonrasında Philips marka IE33 model cihaz kullanılarak yapıldı.

Yapılan bazı çalışmalar, ekokardiyografi ile ölçülen sistolik pulmoner arter basınçları ve invaziv olarak ölçülen pulmoner arter basınçlarının iyi şekilde korele olduğunu göstermiştir (147,148). Çalışmamızda sistolik pulmoner arter basıncı triküspit yetersizliğinden faydalanılarak modifiye edilmiş Bernoulli denklemi ile hesaplandı.

Sistolik pulmoner arter basıncının olabildiğince doğru ölçülmesine yönelik azami dikkat gösterildi. Bu amaçla, triküspit yetersizliğinin renkli Doppler ekokardiyografi ile en iyi görüntülediği ve ultrason demeti ile akım yönü arasındaki açının mümkün olduğunca 0 dereceye yakın olduğu akustik pencere seçildi. Ayrıca, triküspit yetersizliği jetinin continuous wave Doppler spektral görüntüsünde yoğun (dens) olmasına ve zirve değerinin çok iyi seçilebilmesine dikkat edildi. Hastaların birçoğunda apikal dört boşluk penceresi kullanılırken, bazı hastalarda en iyi Doppler sinyalinin alındığı parasternal kısa eksen pencere kullanıldı. Farklı ekokardiyografik pencereelerde farklı sistolik pulmoner arter basıncı ölçülmesi durumunda, daha fazla olan değer gerçek değer olarak kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

Araştırmamızın değerlendirilmesinde SPSS 16.0 for windows yazılım programı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tahmini sağkalım oranı kaplan meier yöntemi ile %95 güvenilirliğe hesaplandı. Hasta grupları arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması un paired student' t' test ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve sayı ile yüzde değerler olarak verildi.  $p \leq 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 69 olgunun demografik verileri tablo 4.1 'de verilmiştir.

**Tablo 4.1** Tüm olguların demografik verileri.

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cins (Kadın)	25	36.2
Unstabil Angina	16	23.2
Sigara kullanımı	35	50.7
Alkol kullanımı	4	5.8
Diabetes Mellitus	18	26.1
Hipertansiyon	32	46.2
Obesite	17	24.6
Aile öyküsü	31	44.9
MI öyküsü	42	60.9
PTCA	10	14.49
Hiperlipidemi	24	34.8
Karotis stenoz	9	13
Periferik arter hastalığı	3	4.3
Sağ koroner hastalığı	33	47.8
LMCA tutulumu	2	2.9
VPS	6	8.69

MI: Miyokard enfarktüsü, PTCA:Perkütan transluminal koroner angioplasti, LMCA: Sol ana koroner arter VPS: Ventriküler prematur sistol

Olguların ortalama euroscore değeri  $4.49 \pm 3.21$  (0-14) hesaplanırken, % 60.9'unda (42) geçirilmiş miyokard enfarktüsü, %23.2'sinin (16) unstabil anginal yakınmaları vardı. Ayrıca olguların % 14.9'una (10) PTCA işlemi uygulanmıştı.

Çalışmada ortalama vücut kitle indeksi (BMI)  $26.83 \pm 4.20$  (18-37)  $\text{kg/m}^2$  hesaplanarak, % 24.6'sında (17) obesite tespit edildi. Son on yıldır günde en az bir paket sigara kullanımı öyküsü olguların, %50.7'sinde (35) mevcut olup, KOAH bulguları yoktu. Olguların % 44.9'unda (31) koroner arter hastalığı aile öyküsü, % 13'ünde (9) müdahale gerektirmeyen karotis arter stenozu mevcuttu.

Peroperatif verilerinden bazıları tablo 4.2'de görülmekte olup çalışmaya alınan olgulara yapılan ortalama bypass sayısı  $2.25 \pm 0.83$  (1-5) hesaplandı.

**Tablo 4.2** Olguların operatif verileri.

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Akciğer yapışıklığı	10	14.5
LİMA kullanımı	68	98.5
Radial arter kullanımı	7	10.1

LİMA: Sol internal mammarian arter

Olguların ortalama kardiyopulmoner bypass süresi ve ortalama kross klemp süresi sırasıyla  $80.66 \pm 22.92$  (27-128) dakika,  $67.88 \pm 19.59$  (19-105) dakika idi.

Çalışmamızda postoperatif erken ( $\leq 30$  gün) dönemde ensık rastlanan (%14.4) problem atrial fibrilasyon olmakla birlikte olguların tümüne (%14.4) yoğun bakımda 24 saat i.v. amiodarone infüzyonu verilmesini takiben normal sinüs ritmi sağlanarak tedaviye p.o. amiodarone ile devam edildi.

Erken postoperatif yoğun bakım takip sürecinde inotropik destek başlanması gerekliliği doğan 9 olgudan (%13), 1'ne (%1.4) intraaortik balon pompası uygulandı. Postoperatif erken dönem verileri tablo 4.3'te verilmiştir. Tüm olguların preoperatif renal fonksiyonları normal olmasına rağmen %5.8'inde geçici erken dönem renal disfonksiyon tespit edildi.

Ortalama mekanik ventilasyon süresi  $8.14 \pm 4.9$  (3-40) saat olan tüm olguların %2.9'unda uzun yoğun bakım yatışı ( $\geq 6$ gün), %1.4'ünde uzamış mekanik ventilasyon süresi ( $\geq 24$ saat) tespit edilirken 2 olguda (%2.9) servis takipleri esnasında respiratuar yetmezlik gelişmesi üzerine tekrar yoğun bakıma alınarak takip ve tedavi edildi. Ortalama yoğun bakım takip süresi  $2.83 \pm 1.19$  (1-8) gün olarak hesaplandı.



**Tablo 4.3** Postoperatif erken dönem veriler.

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Atrial Fibrilasyon	10	14.4
İnotrop ihtiyacı	9	13
İABP kullanımı	1	1.44
Renal disfonksiyon	4	5.8
Plevral efüzyon	3	4.3
Uzun süren hava kaçağı	3	4.3
Ortalama yoğun bakım takip süresi (gün)	2.83 ± 1.19	1-8
Uzun yoğun bakım kalış	2	2.9
Ortalama hastanede kalış süresi (gün)	7.65 ± 3.26	6-32
Yüzeysel yara enfeksiyonu	2	2.9
Respiratuar yetmezlik	2	2.9
Ortalama mekanik ventilasyon süresi (saat)	8.14 ± 4.9	3-40
Uzun ventilasyon süresi	1	1.44
Derin yara enfeksiyonu	1	1.4
Sternal ayrışma	1	1.4
Perikardiyal efüzyon	1	1.4

İABP: İntraaortik balon pompası

Çalışmamızda toraks ve mediasten tüp drenaj sistemlerinden ortalama 376.50 ± 182.29 (125-900) cc drenajı olan olgularda kanama nedeniyle revizyon olmadı.

Derin ven trombozu, pnömoni ve gastrointestinal sistem komplikasyonlarına rastlanmayan olguların ortalama hastanede kalış süresinin 7.65 ± 3.26 ( 6-32) gün olduğu tespit edildi.

Postoperatif geç dönem takipte transtorasik ekokardiyografi ortalama 31.37±17.69 (9-100) ay sonrasında yapıldı. Olguların geç dönem ( ≥30 gün) verileri tablo 4.4'te verilmiştir.

Geç dönem takip sonuçlarında, olguların %23.2'sinde (16) yeni gelişen mitral kapak yetmezliği ve %21.7'sinde (15) yeni gelişen triküspit kapak yetmezliği tespit

edildi. Olgulardaki yetmezlik düzeyinin birinci dereceden fazla olmaması üzerine klinik anlamlılık düşünülmedi.

**Tablo 4.4** Postoperatif geç dönem veriler.

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yeni gelişen MY	16	23.2
Yeni gelişen TY	15	21.7
Plevral efüzyon	2	2.9
Perikardiyal efüzyon(minimal)	1	1.4
Geç mortalite	4	5.79
Atrial fibrilasyon	0	0
Atrial aritmi	1	1.4
Serebrovasküler olay	1	1.4

MY: Mitral kapak yetmezliği, TY: Triküspit kapak yetmezliği

Serebrovasküler olaya erken dönem takipte rastlanmadı. Ancak geç dönemde 1 (%1.4) olguda serebrovasküler olay gerçekleşerek ekstremitelerde kuvvet kaybı oluştu. Geç dönemde olguların %1.4'ünde (1) supraventriküler taşiaritmi tespit edilirken ventriküler kaynaklı ritm bozukluğuna rastlanmadı. Tüm olgular sinüs ritmindeydi. Olguların %84'ünün NYHA Fonksiyonel sınıfında artış saptanmadı. Fonksiyonel sınıfta azalma %4, artış %15 oranında tespit edildi. Fonksiyonel sınıflamadaki değişiklikler tablo 4.5'te verildi.

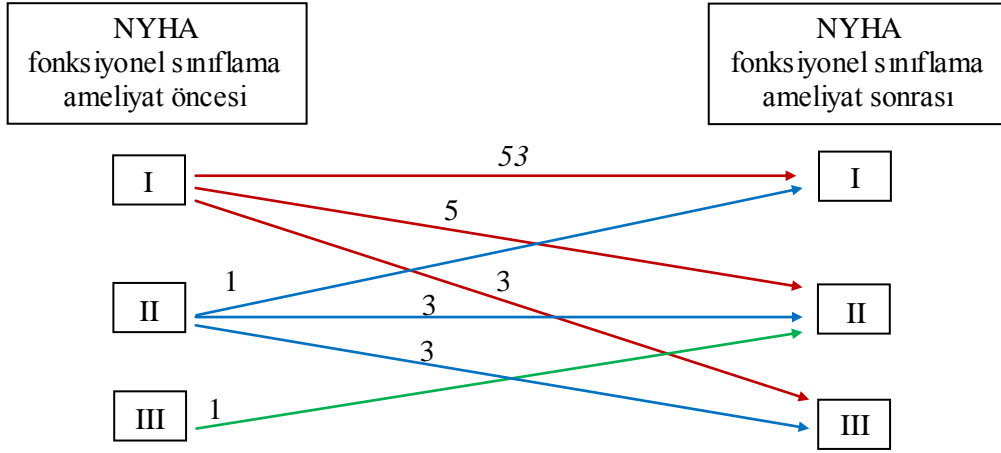
Preoperatif ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $45.28 \pm 9.67$  (25-65), postoperatif ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $46.03 \pm 12.4$  (20-65) hesaplanarak, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0,447$ ).

Preoperatif ortalama pulmoner arter basıncı  $36.67 \pm 6.81$  (30-60) mmHg, postoperatif ortalama pulmoner arter basıncı  $37.81 \pm 10.07$  (20-70) mmHg hesaplanarak iki dönem arasında değişiklik saptanmadı ( $p = 0,378$ ).

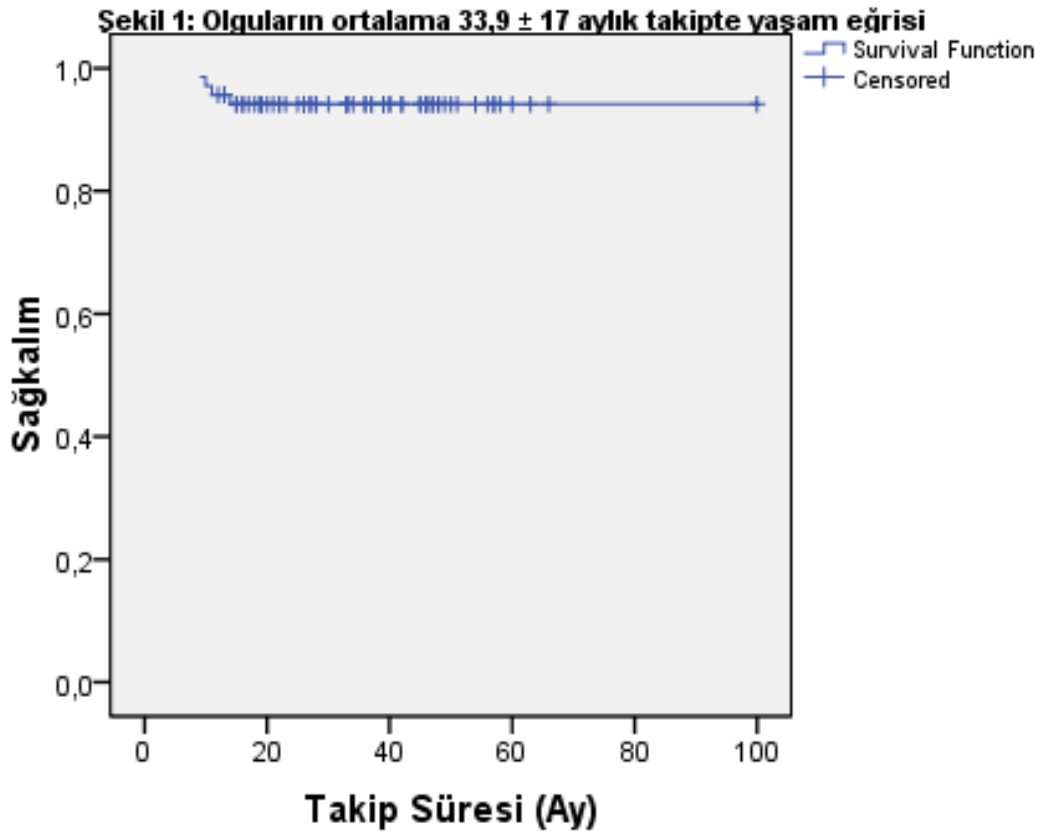
Çalışmaya alınan olguların %5.79'unda (4) geç dönem mortalite tespit edildi. Ortalama  $33.9 \pm 17$  (9-100) aylık takip süresindeki ortalama yaşam beklentisi %94.7 olarak hesaplandı. Yaşam beklentisi grafiği şekil 4.1'de görülmektedir.

Kadın cinsiyette ortalama yaşam beklentisi 58.8 ay, erkek cinsiyette ortalama 95.8 ay hesaplandı. Cinsiyetlere göre dağılım grafiği şekil 4.2'de görülmektedir.

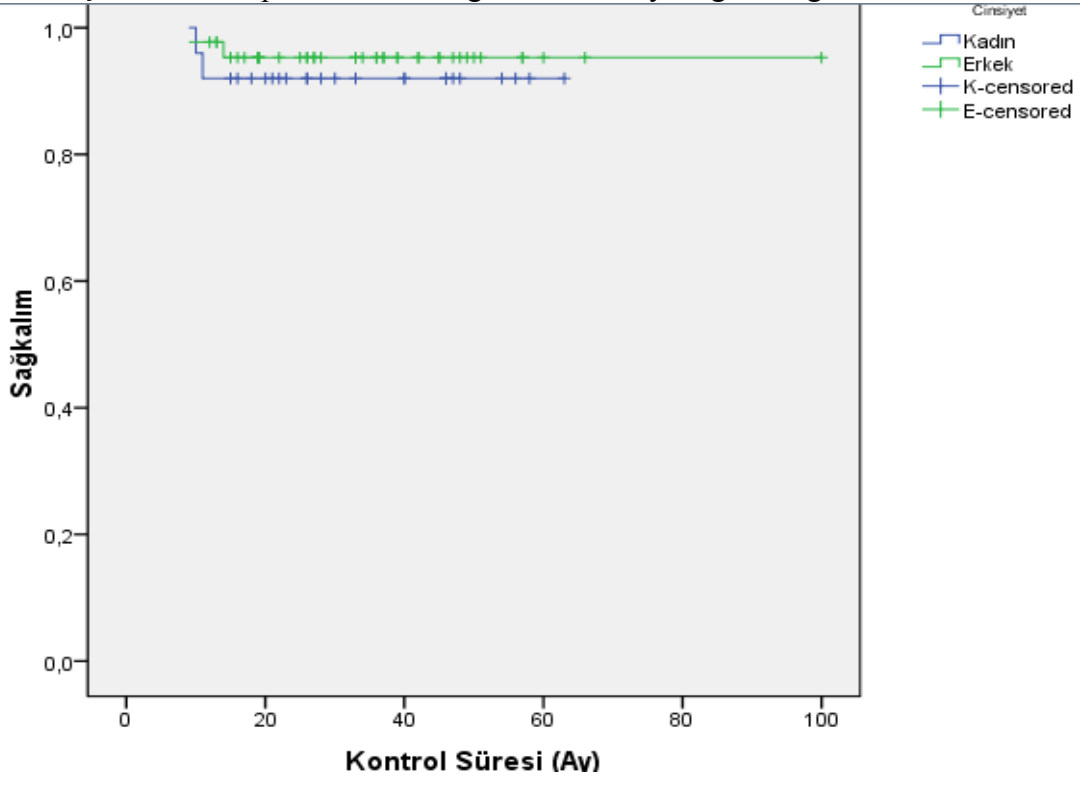
**Tablo 4.5** Fonksiyonel sınıflama değişimi



**Şekil 4.1** Olguların ortalama  $33.9 \pm 17$  aylık takipte yaşam eğrisi.



Şekil 4.2 Takip süresindeki sağkalımın cinsiyete göre dağılımı.



## V. TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalpyetersizliğine yol açan ilerleyici ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sol kalp hastalıkları pulmoner venöz akıma karşı geliştirdikleri direnç aracılığı ile iki tür pulmoner hipertansiyona yol açarlar. Birincisi basınç artışının pasif geri iletimiyle oluşan postkapiller pasif pulmoner hipertansiyondur. İkincisi ise artmış pulmoner arteriyel vazomotor tonus ve/veya pulmoner damarlardaki yapısal değişikliklerin neden olduğu reaktif pulmoner hipertansiyondur. Sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner basınç artışı yoluyla sağ ventrikül fonksiyonlarını bozar ve biventriküler disfonksiyon tablosu gelişir. Sol kalp hastalığına bağlı PH bulunan hastalarda altta yatan sol kalp hastalığının optimum tedavisi tavsiye edilmektedir (sınıf I kanıt C) (7).

Retrospektif çalışmamızda pulmoner hipertansiyonlu olgulara yapılan koroner bypass ameliyatının erken ve geç dönem sonuçlarını ortaya koyarak, koroner revaskülarizasyondan sonra PH değişikliğini inceledik. Bu amaçla izole koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass ameliyatı yapılan olgular çalışmaya alındı.

Günümüzde iskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılan en etkin ve yaygın metod koroner arter cerrahisidir. Son yıllarda koroner arter cerrahisi sadece düşük risk grubundaki hastalara değil, ek sorunları olan yüksek risk grubundaki hastalara da yaygın olarak uygulanmaktadır (144-146). Günümüzde koroner arter cerrahisi planlanan hastaların bir grubunu ileri yaşlı, açık kalp ameliyatı geçirme öyküsü ve yaygın koroner lezyonu olan, ventrikül fonksiyonu bozuk, solunum ve böbrek fonksiyonları iyi olmayan, karmaşık ve uzun ya da acil cerrahi girişim gerektirecek kişiler oluşturmaktadırlar. Bu nedenle cerrahi başarı teknik olarak iyi bir ameliyat yapmanın yanında, ameliyat öncesinde risk faktörlerinin belirlenmesi, mümkünse giderilmesi veya karşı önlemlerin alınmasına bağlıdır. Kalp cerrahisindeki ilerlemelere rağmen, koroner

arter cerrahisi sonrası görülen mortalite ve morbidite günümüzde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (149,150). Seksenler öncesindeki yüksek mortalite oranları 1980'li yıllarının başında %0.4-0.5'e kadar düşürülmüş. Lakin takip eden yıllar içerisinde mortalite oranlarında artış görülmeye başlamış ve %1.5-2 seviyesine çıkmıştır (151).

Çalışmamızda orta ve yüksek riskli hastalar ameliyat edildi. Ortalama euroscore  $4.49 \pm 3.21$  (0-14) hesaplandı. Olguların %5.79'unda (4) geç dönem mortalite görülürken 2 olgu ani ölüm, 2 olgu kalp dışı nedenler (Non hodgkin lenfo ma, araç dışı trafik kazası) sonucunda kaybedildi. Çalışmamızda  $33.9 \pm 17$  (9-100) aylık takip süresinde ortalama yaşam beklentisi %94.7 bulunmuştur.

Koroner arter cerrahisinde perioperatif morbidite ve mortalite açısından göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktörde PH'dur. PH sağ ventrikül ard yükünü etkilemesi nedeniyle kardiyak output değişikliklerine neden olabileceği gibi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu emaresi olabilir (2). Perioperatif dönemde hemodinamik stabilizasyona dikkat edilmelidir

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif ortalama pulmoner arter basıncı karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptanmadı.

Genel olarak açık kalp ameliyatlarında erken ameliyat sonrası morbidite ile bağlantılı olabilecek diğer faktörler arasında, ameliyat süresi, Kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi, aortik kros-klomp süresi, inotropik destek ihtiyacı, İABP ihtiyacı sayılabilir. Kardiyopulmoner bypass süresinin morbidite ve mortaliteye etkisi birtakım çalışmalarda gösterilmiştir (152-155).

Çalışmamızda ortalama kardiyopulmoner bypass süresi  $80.66 \pm 22.92$  (27-128) dakika, ortalama kross klomp süresi  $67.88 \pm 19.59$  (19-105) dakika olup yapılan ortalama bypass sayısı  $2.25 \pm 0.83$  (1-5) idi. Erken postoperatif yoğun bakım takip sürecinde 9 olguda (%13) inotropik destek, 1 olguda (%1.4) intraaortik balon pompası ihtiyacı oldu.

Kanın endotel dışında yapay yüzeylere teması sonrası çeşitli kaskadların aktivasyonu ve mediyatörlerin (trombin, serbest oksijen radikalleri, vazoaktif mediyatörler) salımı ile pulmoner damar yatağında endotel disfonksiyonu oluşmakta ve bu da PH, pulmoner ödem ve hipoksiye kadar ilerleyebilmektedir (156,157).

Mevcut PH üzerine bu faktörlerle eklenecek direnç artışı hemodinamide ciddi olumsuzluklara neden olabileceği için koroner arter cerrahisi sonrası hemodinamik stabilizasyon dikkat edilmesi gereken bir durum arz eder.

Aortik kros-klemp süresi ve ameliyat süresi, KPB süresinin uzunluğu ile bağlantılı olup belirtilen negatif etkileri beraberinde getirir. Ayrıca İABP desteği ve peroperatif inotropik destek ihtiyacı olması ameliyat sonrası dönemde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli faktörlerdendir (158).

Yukarıda değinilen sebeplerden dolayı olgularımıza kros klemp kaldırılmadan önce metilprednizolon, teofilin etilendiamin, asetil sistein uygulandı. Ameliyat sonrasında yoğun bakımda takip edilen tüm olgulara i.v. nitrogliserin infüzyonu (tolere ettiği düzeyde yüksek doz), asetil sistein (yoğun bakımda i.v. sonrasında p.o.) verildi. Olgular metil prednizolon, teofilin etilendiamin, asetil sistein ve lidokain uygulanmasını takiben mekanik ventilatörden ayrıldı. Ekstube edilen hastaya postural drenaj ile akciğer bakımı verildi. Akciğer egzersizleri yaptırılarak ihtiyaç halinde nebulizatör ile bronkodilatör ve buhar tedavisi uygulandı.

PH'nin özellikle iskemik kalp hastalığı dışındaki açıklanabilir bir nedene bağlı olmaksızın bulunması, iskemik sürece bağlı miyokardiyal disfonksiyonun habercisi olarak yukarıda sayılan faktörlerden biri veya bir kaçıyla beraber olduğu hallerde kötü prognoza işaret edebilir.

Sonuç olarak; PH'nin ameliyat öncesi değerlendirilmesiyle yapılacak peroperatif ve postoperatif tedavi stratejileri sayesinde koroner arter bypass cerrahisi mortalite ve morbidite açısından yüz güldürücü olup uzun dönem sonuçlarında tatminkardır.

## VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda iskemik kalp hastalığına eşlik eden pulmoner hipertansiyonun cerrahi revaskülarizasyon sonrası geç dönemde anlamlı bir değişiklik göstermediği görüldü. Çalışmaya alınan olguların %84'ünde NYHA fonksiyonel sınıflamasında artış saptanmadı.

Pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonunda ameliyat öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda ameliyat sonrası erken dönemde en sık saptanan problem atrial fibrilasyon oldu. İkinci sırada artmış yoğun bakım inotrop ihtiyacı üçüncü sırada geçici renal disfonksiyon gelmektedir. Atrial fibrilasyon olgularında medikal tedaviye iyi yanıt alındı. Erken dönemde gelişen geçici renal disfonksiyon kardiyopulmoner bypass sistemi ve buna bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak değerlendirildi.

Geç dönem takip sonuçlarında, yeni gelişen mitral ve triküspit kapak yetmezliğine rastlandı. Kapak yetmezliği düzeyinin en fazla birinci dereceden olması üzerine klinik anlamlılık düşünülmedi. Ekokardiyografik ölçüm özelliğine bağlı olması ihtimalide göz önünde bulundurularak, periyodik takibi önerildi.

Çalışmamızda, pulmoner arter basıncı yüksek hastalara ameliyat öncesi değerlendirme iyi yapılarak, her aşamada gerekli önlemlerin alınması ile güvenli şekilde koroner arter cerrahisi yapılabileceği ve pulmoner hipertansiyonun cerrahi revaskülarizasyondan iyi ya da kötü yönde etkilenmediği, hastaların yaşam kalitesinde değişiklik olmadan ortalama 94.7 ay yaşadıkları sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmaların azlığıda göz önüne alınarak daha geniş serileri içeren prospektif randomize kontrollü çalışmaların değerli olabileceği kanısındayız.



## VII.ÖZET

### **Pulmoner hipertansiyonlu olgularda koroner bypass cerrahisi; erken ve geç dönem sonuçları**

**Amaç:** Pulmoner hipertansiyon farklı hastalıklarda gelişebilen hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur. Açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditeyi artıran nedenlerden biridir. Bu çalışmada preoperatif pulmoner hipertansiyonun, koroner arter bypass cerrahisi sonrası erken ve geç dönem sonuçları incelenerek koroner arter bypass cerrahisinin pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkisi araştırıldı.

**Yöntem:** Etik kurul izni alındıktan sonra retrospektif olarak 69 hasta çalışmaya alındı. Kliniğimiz veri tabanından preoperatif, peroperatif, erken ve geç postoperatif dönem verileri incelendi. Pulmoner arter basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, NYHA FS, aritmi gibi parametreler ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde yapılan son kontrol tarihi itibarıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda yapılan ortalama bypass sayısı  $2.25 \pm 0.83$  (1-5), ortalama yoğun bakım takip süresi  $2.83 \pm 1.19$  (1-8) gün, ortalama hastanede kalış süresi  $7.65 \pm 3.26$  (6-32) gün hesaplandı. Postoperatif erken ( $\leq 30$  gün) dönemde ensık rastlanan (%14.4) problem atrial fibrilasyon oldu. Olguların %84'ünün NYHA fonksiyonel sınıflamasında artış yoktu. Preoperatif ve postoperatif ortalama ejeksiyon fraksiyonu  $45.28 \pm 9.67$  (25-65),  $46.03 \pm 12.4$  (20-65) ( $p=0.447$ ), ortalama pulmoner arter basıncı  $36.67 \pm 6.81$  (30-60) mmHg,  $37.81 \pm 10.07$  (20-70) mmHg ( $p=0.378$ ) hesaplandı. Olguların %5.79'unda geç dönem mortalite görülürken  $33.9 \pm 17$  (9-100) aylık takip süresinde yaşam beklentisi ortalama %94.7 hesaplandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda preoperatif değerlendirme doğrultusunda uygulanan peroperatif ve postoperatif medikal tedavi ile koroner bypass cerrahisi düşük mortalite ve morbiditeyle uygulanabilir sonucuna varılmıştır. Olguların erken dönem sonuçları iyi olup geç dönem sonuçları tatminkardır. Pulmoner hipertansiyonun cerrahi revaskülarizasyon sonrası geç dönemde anlamlı değişiklik göstermediği ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, koroner bypass cerrahisi, erken dönem sonuçlar, geç dönem sonuçlar, komplikasyon

## VIII. SUMMARY

### **Coronary bypass surgery in patients with pulmonary hypertension; early and late results**

**Objective:** Pulmonary hypertension is a pathophysiological and hemodynamic condition that can occur in different diseases. Pulmonary hypertension is one of the reasons that increase the morbidity and mortality of open heart surgery. In this study we aimed to evaluate the effects of preoperative pulmonary hypertension on early and late results in patients undergoing coronary artery bypass surgery and the effects of coronary artery bypass surgery on pulmonary hypertension.

**Methods:** This study has been performed retrospectively with 69 patients after institutional ethics committee approval. Preoperative, peroperative, early and late postoperative period data examined from the data base of our clinic. The parameters such as pulmonary arterial pressure, ejection fraction, NYHA FC, arrhythmia was evaluated in preoperative period and last check of postoperative period.

**Results:** In our study the mean number of bypass, mean intensive care unit stay and mean length of hospital stay was respectively  $2.25 \pm 8.30$  (1-5),  $2.83 \pm 1.19$  (1-8) days  $7.65 \pm 3.26$  (6-32) days. The most common problem in the early postoperative period ( $\leq 30$  days) was atrial fibrillation (14.4%). There was no increase in the NYHA functional classification 84% of cases. Preoperative and postoperative values of the mean ejection fraction and mean pulmonary artery pressure of patients was respectively  $45.28 \pm 9.67$  (25-65),  $46.03 \pm 12.4$  (20-65) ( $p=0.447$ ),  $36.67 \pm 6.81$  (30-60) mmHg,  $37.81 \pm 10.07$  (20-70) mmHg ( $p=0.378$ ). The late mortality of cases was 5.79%. In our study  $33.9 \pm 17$  (9-100) months follow up period, life expectancy was calculated 94.7 months.

**Conclusion:** As a result of this study, preoperative evaluation of these patients for appropriate medical treatment at peroperative and postoperative period, coronary bypass surgery can be performed with low morbidity and mortality rates. Patients early results was good and long-term results satisfactory. In the late period after surgical revascularization pulmonary hypertension showed no significant change and had no adverse effect on quality of life.

**Key words:** Pulmonary hypertension, coronary bypass surgery, early results, late results, complication

## IX.KAYNAKLAR

1. Fotios A Mitropoulos,MD and John A Elefteriades MD Myocardial revascularization as a therapeutic strategy in the patient with advanced ventricular dysfunction *Heart Failure Reviews*,6,163-175,2001
2. Fullerton DA, Jones SD, Grover FL, McIntyre RC Jr. Adenosine effectively controls pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1118-23.
3. Elefteriades JA, Morales DL, Gradel C, Tollis G, Levi E, Zaret BL. Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 30\%$ . *Am J Cardiol* 1997; 79: 1573-1578.
4. Elefteriades JA, Tollis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1411-1473.
5. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:153-9
6. Rubin LJ. Pulmonary hypertension. In: Foster V, Alexander RW, Orourke RA, editors. *Hurst's the heart manual of cardiology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1607-23.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
8. 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; doi: 10.1183/09031936.00145608.

9. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55–S56.
10. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:1666–1671.
11. 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.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
13. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–576.
14. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011–1016.
15. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–241.
16. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–2238.
17. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:A713.
18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.
19. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
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, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121–132.
21. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32–S42.
  22. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377–1383.
  23. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325–334.
  24. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
  25. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
  26. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839–1844
  27. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le´vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.
  28. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–194.
  29. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.

30. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586–593.
31. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
32. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
33. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995;10(Suppl. 1):9–15
34. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
35. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;353:74]. *Lancet* 1998;352:719–725
36. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132
37. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615–621
38. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–2802.
39. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–3800.
40. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.



41. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461–466.
42. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groot P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005–1011.
43. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747–1757.
44. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
45. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65–70.
46. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
47. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49–54.
48. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–757.
49. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187–1189.
50. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307–1311.

51. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668–1673.
52. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.
53. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
54. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
55. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
56. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
57. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.
58. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273–277.
59. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
60. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.

61. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–360.
62. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–1219.
63. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838–847.
64. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157–1161.
65. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–1041.
66. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324.
67. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
68. 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.
69. 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.
70. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.

71. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;97:123–126.
72. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125.
73. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–447.
74. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19–24.
75. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
76. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
77. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831–836
78. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–1489.
79. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–781
80. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256–265.
81. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206–1210.

82. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133–1137.
83. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587.
84. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451–458.
85. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–1449.
86. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–933.
87. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493–498.
88. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
89. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–896.
90. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
91. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
92. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
93. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A,

- Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
94. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
95. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–1865.
96. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
97. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
98. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
99. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
100. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
101. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
102. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.

103. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464–469.
104. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–237.
105. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
106. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
107. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359
108. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
109. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54.
110. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
111. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105–113.
112. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–138.

113. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–1496.
114. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–164.
115. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007–1010.
116. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330–334.
117. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469–475.
118. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–863
119. Hoeper MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341–344.
120. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55:449–458.
121. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martí'nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go'mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
122. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–983.
123. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliach V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283–285.



124. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67–S77.
125. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–755.
126. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–892.
127. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
128. Hoepfer M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85–S96.
129. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097–1105.
130. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O’Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:3593–3612.
131. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation:

- different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:998–1007.
132. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48–54.
  133. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44–54.
  134. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12–20
  135. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist osentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195–197.
  136. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–1562
  137. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816–822.
  138. Edmunds LH. Cardiopulmonary bypass after 50 years. *N Engl J Med* 2004;351(16):1603-1606.
  139. Miedzinsky L, Karen G. Serious infectious complications of open heart surgery. *Can J Surg* 1987;30:103-107
  140. Kirklin J, McGriffin D. Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc Clin* 1987;17:321-343.
  141. Favalaro RG: Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178-185

142. European Coronary Surgery Study Group: Long term results of protective randomized study of coronary bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180
143. CASS principal Investigators and their Associates: Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:950-989
144. Holman WL: Long-term results of coronary artery bypass grafting. *Current Opinion in Cardiology* 1992;7:990-996
145. Estafanous FG, Higgins T, Loop F: A severity score for preoperative risk factors as related to morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing myocardial revascularization surgery. *Current opinion in Cardiology* 1992;7:950-958
146. Rosenfeld FL, Wong J: Current expectations for survival and complications in coronary artery bypass grafting. *Current Opinion in Cardiology* 1993;8:910-918
147. Bossone, E, Avelar, E, Bach DS, et al. Diagnostic value of restin tricuspidregurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Imaging.* 2000 ;16:429-436
148. Denton CP, Cailes J, Philips G, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:239-243.
149. Sethna D, postel J: perioperative mortality and morbidity of coronary artery bypass grafting. *Current Opinion in Cardiology* 1992;7:973-983
150. Cohen LS: Coronary artery disease and the indications for coronary revascularization: Baue AE (ed): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Prentice-Hall International Inc. 1991. Pp:1755-1761
151. Ccosgrove DM: Evaluation of perioperative risk factors. *J Card Surg* 1990;5(3):227-230
152. Wesselink RM, de Boer A, Morshuis WJ, Leusink JA. Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1141-5
153. Bleese N, Döring V, Kalmar P, Pokar H, Polonius MJ, Steiner D, et al. Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:405-13.
154. Iyer VS, Russell WJ, Leppard P, Craddock D. Mortality and myocardial infarction after coronary artery surgery. A review of 12,003 patients. *Med J Aust* 1993;159:166-70.

155. Merry AF, Ramage MC, Whitlock RM, Laycock GJ, Smith W, Stenhouse D, et al. First-time coronary artery bypass grafting: the anaesthetist as a risk factor. *Br J Anaesth* 1992; 68:6-12
156. Lamarch Y, Gagnon J, Malo O, Blaise G, Carrier M, Perrault LP. Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:554-63
157. Eppinger MJ, Ward PA, Jones ML, Bolling SF, Deeb GM. Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1169-75.
158. Ramnarine IR, Grayson AD, Dihmis WC, Mediratta NK, Fabri BM, Chalmers JA. Timing of intra-aortic balloon pump support and 1-year survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:887-92