



## بررسی فشار خون شریان ریوی در وابستگان درجه اول افراد مبتلا به فشار شریان ریوی اولیه

مریم مشکانی فراهانی: دانشیار، مرکز تحقیقات اترواسکلروز، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول) moshkani\_farahani@yahoo.com

انسپه واحدی: دانشیار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، تهران، ایران

عبداله بهرامی: متخصص قلب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

ریه اولیه،  
فشار خون،  
عروق ریوی،  
فشار

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۳/۲۶

**زمینه و هدف:** فشار شریان ریو در ۱۹۵۱ اولین بار با فشار شریان ریوی اولیه معرفی شد. مطالعات متعددی روی پایه ژنتیک آن و ارتباط فامیلی آن بحث کرده‌اند و با توجه به اهمیت آن ما نیز در این مطالعه به بررسی شیوع فشار شریان ریو در فامیل درجه یک افراد مبتلا پرداختیم.

**روش کار:** طی این پژوهش، ۵۱ نفر از اعضای درجه اول شامل پدر، مادر، برادر، خواهر و فرزند بیماران مبتلا به فشار خون ریوی اولیه وارد مطالعه شدند. اکوکاردیوگرافی و تست ورزش انجام شد و نتایج فشارریه قبل و بعد از تست ورزش مقایسه شد.

**یافته‌ها:** این مطالعه پیرامون ۲۷ نفر از شرکت‌کنندگان که ۱۷ نفر خانم و ۱۰ نفر مرد در سه گروه صورت گرفت. طی مطالعه ما بر اساس پارامترهای PAP قبل از تست ورزش ۲۲ نفر (۸۱٪/۵) از افراد شرکت‌کننده نرمال و ۵ نفر (۱۸٪/۵) در گروه حدواسط قرار داشتند. بعد از انجام تست ورزش ۱۵ نفر (۵۵٪/۵) در گروه نرمال، ۹ نفر (۳۳٪/۳) در گروه حد واسط و ۳ نفر (۱۱٪/۱) مبتلا به فشار خون ریوی بودند.

**نتیجه‌گیری:** پیشنهاد می‌شود که افراد خانواده بیماران مبتلا به هایپرتنشن ریوی جز گروه با ریسک بالا برای این بیماری تلقی شده و نیاز به ارزیابی و غربالگری از نظر ابتلا به هایپرتنشن ریوی دارند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Moshkanifarahani M, Vahedi E, Bahrami A. Evaluation of pulmonary hypertension in first degree relatives of patients with primary pulmonary hypertension. Razi J Med Sci. 2019;26(4):86-91.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 1.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) صورت گرفته است.



Original Article

## Evaluation of pulmonary hypertension in first degree relatives of patients with primary pulmonary hypertension

**Maryam Moshkanifarahani**, Associate Professor, Atherosclerosis research center, Baghiyatollah University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author) [moshkani\\_farahani@yahoo.com](mailto:moshkani_farahani@yahoo.com)  
**EnsiehVahedi**, Associate Professor, Chemical damage research center, Baghiyatollah University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
**Abdullah Bahrami**, Cardiologist, Baghiyatollah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Pulmonary hypertension (PH) was defined for the first time in 1951 as primary pulmonary hypertension (PPH). Some studies emphasized on the role of genetics in the development of pulmonary hypertension in family members of affected patients. So, in this study we evaluated the prevalence of pulmonary hypertension in first degree family of patients with documented PPH.

**Methods:** In this cross-sectional analytic study 51 subjects (first relatives of patients with PPH, including parents, sisters, brothers and children were enrolled. Echocardiography and EST was done and the pulmonary artery pressure (PAP) before and after the test was compared.

**Results:** A total of 27 subjects, 17 women and the 10 men were evaluated in 3 groups and based on PAP before exercise, 22 (81.5%) of participants had normal PAP and 5 (18.5%) were in intermediate group. After the exercise test 55.5% were in normal group, 33.3% in intermediate group and 11.1% had high PAP.

**Conclusion:** We recommend to screen and evaluate the first degree relatives of these patients as high risk group.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Primary Pulmonary, Hypertension, Pulmonary artery pressure

Received: 16/12/2018

Accepted: 14/04/2019

### Cite this article as:

Moshkanifarahani M, Vahedi E, Bahrami A. Evaluation of pulmonary hypertension in first degree relatives of patients with primary pulmonary hypertension. Razi J Med Sci. 2019;26(4):86-91.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

## روش کار

در این مطالعه Cross-Sectional به بررسی تعیین فشار ریوی افراد مبتلا به PPH(primary pulmonary hypertension) و کشف Silent pulmonary hypertension (PH) در افراد فامیل درجه یک مبتلایان به این بیماری پرداختیم. طی این پژوهش، اعضای درجه اول شامل پدر، مادر، برادر، خواهر و فرزند بیماران مبتلا به فشار خون ریوی اولیه که در مجموع ۵۱ نفر بودند وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به این صورت بود که بیمارانی که دارای نسبت فامیلی درجه اول بوده قابلیت ورود به مطالعه داشتند. همچنین بیمارانی که دچار بیماری های ثانویه منجر به ایجاد فشار خون ریوی بودند از مطالعه خارج می شدند. مراحل کار به این صورت بود که ابتدا از خانواده درجه اول (شامل پدر، مادر، برادر، خواهر و فرزندان) بیماران شناخته شده جهت بررسی Silent pulmonary hypertension دعوت به همکاری شد. سپس اطلاعات اولیه افراد ثبت و سپس فرم رضایتنامه توسط آنان تکمیل و معاینات اولیه انجام و در فرم مربوطه ثبت شد. سپس از هر کدام رگ خونی گرفته شد و تحت اکوکاردیو گرافی قرار گرفته و تمام پارامترهای لازم (ارزیابی سایز و عملکرد بطن ها) و فشار ریه مورد بررسی قرار گرفتند. سپس در این بیماران تست ورزش انجام شد و بعد از اینکه میزان ضربان قلب به ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر خود می رسید به سرعت به تخت اکو کاردیوگرافی منتقل شده و تحت ارزیابی مجدد و اندازه گیری فشار ریه قرار گرفتند. سپس تمام اطلاعات دریافتی بیماران وارد مرحله آنالیز شده و نتایج به دست آمد.

از تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت نامه کتبی اخذ و پروتکل های درمانی تحت نظر معاهده هلسینکی صورت گرفت.

اطلاعات دریافتی از بیماران و داده ها تحت آنالیز با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۸ صورت گرفت. برای داده های کمی از Descriptive و Frequency و برای داده های کیفی از تست های X2 استفاده شد. تمام

فشارخون ریوی به دنبال افزایش شریان ریوی PAP(pulmonary artery pressure) شناخته شده و به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شود. این بیماری بیشتر در بالغین جوان ۳۰-۴۰ سال رخ داده و در صورت عدم پیگیری در درمان منجر به نارسایی قلب راست و دیس پنه می شود (۱). از جمله علل ایجاد این بیماری را می توان اختلال مکانیسم های ایمنی، امبولی ریوی، پدیده رینود، کنتراسپیو خوراکی و بیماری های زمینه ای همچون سلول داسی شکل و کلاژن در نوع اولیه و COPD، کیفواسکولیوز، چاقی، استنشاق دود و ارتفاعات بالا در نوع ثانویه دانست (۵-۲). در این بیماری معمولاً شروع تدریجی علائم بیماری همراه با شروع نارسایی بطن راست و ادم اندام تحتانی ناشی از احتقان وریدی دیده می شود. این بیماران در ادامه دچار افت برون ده قلبی همراه با اپیزودهای سنکوپ، اورتوپنه و تنگی نفس حمله ای شبانه می شوند (۷،۶). در این بیماران می توان با داروهایی همچون نیفیدپین و دلیتایزم در موارد اولیه تا حدی علائم را کنترل کرد (۸). در مطالعات گذشته مشاهده شده است که ارتباط خانوادگی بین فشار خون اولیه ریوی در نسل های مختلف یک خانواده مشاهده شده است (۹). به طور کلی ۲۶ درصد از افرادی که تاکنون به عنوان فشار خون ریوی ایدیوپاتیک شناخته شده بودند یک جهش و زمینه ژنتیکی داشته و لذا ریسک انتقال بدون علامت بیماری وجود دارد (۹). یکی از ژن های اثبات شده در این بیماری را می توان BMPR2 مطرح کرده که در اکثر بیماران یک عامل سوق دهنده برای ایجاد فشار خون ریوی ارثی بوده که سبب بروز زود هنگام بیماری، میزان بالای مرگ و کاهش طول عمر می شوند (۱۰)؛ بنابراین اثبات شجره نامه ای برای این بیماری در بین افراد مبتلا به این بیماری ضروری به نظر می رسد. در مطالعه پیش رو برای اولین بار در ایران به وجود ارتباط فشار شریان ریوی فامیلی با شیوع مخفی آن در بین اعضای خانواده بیماران مبتلا به فشار خون ریوی پرداختیم.

دارو، COPD، سابقه امبولی ریه، یافته‌های CXR وجود ندارد. با این حال ارتباط PAP بالا با والدین بیشتر از فرزندان و در فرزندان بیشتر از خواهر و برادر بیمار است. از طرف دیگر با وجود این که ارتباط معناداری بین سن بالا و با فشار خون ریوی مشاهده نشد اما به نظر می‌رسد که میانگین سنی افراد مبتلا به PAP در صورت دارا بودن BMI بالا با هم ارتباط دارد.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بررسی Silent pulmonary hypertension در خانواده درجه یک بیماران دارای فشار خون ریوی پرداختیم. با توجه به اینکه بیماران با افزایش فشار خون ریوی به ویژه در مراحل پیشرفته دچار مشکلات شدید و غیر قابل کنترل می‌شوند و بعضاً بعلت ترومبومبولی و نارسایی پیشرونده قلب راست دچار مرگ میشوند لذا می‌توان با تشخیص زودرس مرگ آنان را به تاخیر انداخت لذا یکی از مهمترین روش‌های تشخیص آنان بررسی خانواده این افراد با توجه به رابطه ژنتیکی است. در مطالعه ما یک پنجم افراد فامیل درجه یک مبتلا به فشار خون ریوی بودند که پس از انجام تست ورزش و بررسی مجدد حدود یک سوم افراد مبتلا به فشار خون ریوی شده و افزایش شیوع حدود ده درصدی در این افراد نشان می‌دهد که هایپرترشن ریوی دیده شده است. در مطالعات مختلف نیز این ارتباط ثابت شده است (۱۱). در مطالعه صورت گرفته توسط تامسون و همکاران مشاهده شد که ۲۶٪ خانواده بیمار دارای فشار خون ریوی مبتلا به جهش ژنی BMPR-II هستند (۱۲).

از طرف دیگر در این مطالعه نشان داده شد که این مردان بیشتر از زنان مبتلا به این بیماری می‌شوند و در صورت دارا بودن شغل‌های پر خطر بیماری آنان تشدید می‌شود و در ریسک بیشتری از مرگ و میر قرار می‌گیرند. با این حال در این مطالعه صورت گرفته

متغیرها در انتها با اثر adjust با مدل رگرسیونی آنالیز گردید.

### یافته‌ها

از ۵۱ نفر بیمار دعوت شده به این مطالعات ۲۴ نفر در هنگام فراخوان از مطالعه ما به دلایل شخصی خارج شدند. این مطالعه پیرامون ۲۷ نفر از شرکت کنندگان که ۱۷ نفر خانم و ۱۰ نفر مرد در سه گروه PAP=30-40mmHg، PAP>40mmHg و PAP<30 mmHg صورت گرفت. طی مطالعه ما بر اساس پارامترهای PAP قبل از تست ورزش ۲۲ نفر (۸۱٪/۵) از افراد شرکت کننده نرمال و ۵ نفر (۱۸٪/۵) در گروه حدواسط قرار داشتند. هیچ کدام این افراد سابقه فشار خون ریوی بالا نداشتند. بعد از انجام تست ورزش ۱۵ (۵۵٪/۵) در گروه نرمال، ۹ نفر (۳۳٪/۳) در گروه حد واسط و ۳ نفر (۱۱٪/۱) مبتلا به فشار خون ریوی بودند. طی نتایج ما از بین ۲۲ نفر گروه نرمال هنگام ورود به مطالعه، بعد از انجام تست ورزش ۱۵ نفر (۶۸٪/۲) همچنان در گروه نرمال باقی مانده و ۶ نفر دیگر (۲۷٪/۲) در گروه حدواسط و تنها یک نفر (۴٪/۵) مبتلا به فشار خون ریوی بالا بود. همچنین از ۵ نفری که قبل از انجام تست ورزش در گروه حدواسط بودند ۲ نفر (۴۰٪) در گروه با PAP بالا قرار گرفتند و ۳ نفر نیز (۶۰٪) در همان گروه حدواسط باقی ماندند. از نظر جنسیتی نیز تنها یک نفر از مردان وارد دسته دارای PAP بالا شد و هیچ کدام از زنان بعد از انجام تست ورزش شامل گروه دیگر نشدند.

فاکتور دیگر اندازه گیری شده توسط ما شغل افراد بود که مشاهده شد هر دو نفر دارای شغل پر خطر دارای میزان PAP بالاتری بودند و ارتباط معناداری بین شغل افراد با میزان PAP وجود داشت (p<۰/۰۰۱). طی مطالعه ما مشاهده شد که ارتباط معناداری بین دیابت، فشار خون، هایپرلیپیدمی، مصرف سیگار، سابقه مصرف

جدول ۱- جدول سنی افراد مورد مطالعه

PAP (بر پایه گروه)	تعداد	میانگین سن (سال)	حداقل	حداکثر
نرمال	۱۵	۲۹/۱	۵	۴۷
روی مرز	۹	۳۳/۱	۱۶	۵۴
شدید	۳	۳۹/۶	۳۶	۴۳

نتایج مهمی را بدنبال خواهد داشت را در سطح گسترده‌تری ادامه دهیم.

## References

1. Ungere RG, Tashkin DP, Furst D, Clements PJ, Gong H, Bein M, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive system sclerosis. *Am J Med*; 1983.75(1):65-74.
2. Rich S, Dantzker DR, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Int Med*; 1987.107(2):216-23.
3. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, Hirth P, Mc Mahon G, Waltenberger J, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death- dependent pulmonary endothelial cell proliferation and sever pulmonary hypertension. *FASEB J*; 2001.15(2):427-38.
4. Fuster V, Steel P, Edwards W, Gersh B, McGoon M, Frye R. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*; 1984.70(4):580-70.
5. Miller MH. Pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, and the contraceptive pill: another report. *Ann Rheumatic Dis*; 1987.46(2):159-61
6. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiry JL, Barbera JA, et al. Guide lines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*; 2009.30(20):2493-537.
7. Higenbottam T, Wells F, Wheelton D, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenal ( prostacyclin). *Lancet*; 1983.323(8385): 1046-7.
8. Rubin LJ, Nicod P, Hillis LD, Firth BG. Treatmentof primary pulmonary hypertension with nhfedipine: a hemodynamic and scitigraphic evaluation. *Ann Int Med*; 1983.99(4):433-8.
9. Badesch DB, Champion HC, Sanches MAGM, Hoepfer MM, Loyd JE , Mnes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am College Cardiol*; 2009.54(1s1): S55-S66.
10. Long L, Maclean MR, Jeffery TK, Morecroft I, Yang X, Rudarakanchana N, et al. Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2-deficient mice. *Circulation*; 2006.6(98):27-818.
11. Tomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutation of the gene encoding BMPR-II, a

توسط Loyd و همکاران مشاهده شد که رابطه فامیلی فشار خون ریوی بیشتر در زنان وجود دارد (۱۳).

در این مطالعه ارتباط خاصی بین دیابت، فشارخون، هایپر لیپیدمی، مصرف سیگار، COPD، امبولی ریه و یافته‌های CXR با فشار خون ریوی مشاهده نشد. با این حال مشاهده شده است که در مطالعه موحد و همکاران ارتباط قابل ملاحظه ای بین دیابت نوع دوم و فشار خون ریوی وجود دارد (۱۴). همانند مطالعه ما مشاهده است که میزان COPD در افراد دارای فشار خون ریوی بسیار ناشایع است. از طرف دیگر مطالعه Pengo و همکاران نشان داد که یکی از مهم‌ترین عوارض امبولی ریوی، افزایش فشار خون ریوی که می تواند سبب عوارض جبران ناپذیری شود (۱۵).

از طرف دیگر والدین بیماران مبتلا به این بیماری دارای ریسک بالاتری از ابتلا به فشار خون ریوی هستند و نیاز به بررسی دقیق تر دارند. در گزارش صورت گرفته توسط وارن و همکاران نیز مشاهده شد که همانند مطالعه ما والدین این بیماران بیشتر مبتلا به نوع Silent هستند (۱۶).

طبق دستوالعمل انجمن Chest امریکا بهترین روش غربالگری بیماران مبتلا به این بیماری اکو کاردیوگرافی می باشد که باید برای خانواده درجه یک آنان نیز انجام گردد (۱۷).

مطالعه ما برای اولین بار به بررسی درگیری فشار خون ریوی در خانواده بیماران دارای این بیماری پرداخت. به نظر می رسد با توجه به اینکه اکثر مراجعان ناشی از این بیماری به درمانگاه های قلب در مراحل شدید مراجعه می کنند لذا با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه و سایر مطالعات که نقش ژنتیک در بروز این بیماری در خانواده افراد مبتلا اثبات شده است، پیشنهاد می شود که افراد خانواده بیماران مبتلا به هایپرنتشن ریوی جز گروه با ریسک بالا برای این بیماری تلقی شده و نیاز به پیگیری و غربال گری از نظر ابتلا به هایپرنتشن ریوی دارند.

از محدودیت‌های دیگر محدود بودن اطلاعات مربوط به افراد مبتلا به فشار شریان ریه اولیه می‌باشد که بیشتر از ده مورد (علیرغم هماهنگی با اکثر متخصصان ریه مرکز) را نتوانستیم مورد بررسی قرار دهیم. انشاله با هماهنگی‌های بین مراکز مختلف بتوان این طرح که

receptormember of the TGF-B family. *J Med Gene*; 2000.37(10):741-5.

12. Loyd JE,Buter MG, Foroud TM, Conneally PM, Philips 3rd j, Newman JH, Genetics. Anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respirat Critic Care Med*;1995.152(1):93-7.

13. Movahed MR, Hashemzade M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type ii diabetes mlitus. *Chest*; 2005.128(5):3568-71.

14. Chaouat A, Bugnet AS, kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Sever pulmonary hypertension and chronic obstractive pulmonary disease. *Am J Respirat Critic Care Med*; 2005.172(2):189-94.

15. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary Embolism. *New England J Med*; 2004.350(22):2257-64.

16. Varan B, Tokel K,Yilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acynotic congenital heart disease in Childhood. *Arch Dis Child*; 1999.81(1):52-49.

17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Fracis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and Mangement of heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for heart and Lung Trasplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*; 2005.112(12):e154-e235