

## Pulmoner hipertansiyonda tedavi hedefleri

### Treatment goals of pulmonary hypertension

**Dr. Vallerie V. McLaughlin,\* Dr. Sean Patrick Gaine,† Dr. Luke S. Howard,‡ Dr. Hanno H. Leuchte,§  
Dr. Michael A. Mathier,|| Dr. Sanjay Mehta,¶ Dr. Massimiliano Palazzini,#  
Dr. Myung H. Park,\*\* Dr. Victor F. Tapson,†† Dr. Olivier Sitbon‡‡**

\*Michigan Sağlık Sistemi Üniversitesi, Kardiyovasküler Tıp Bölümü, Ann Arbor, Michigan, ABD;

†Mater Misericordiae Üniversite Hastanesi, Pulmonoloji Bölümü, Dublin, İrlanda;

‡Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Hammersmith Hastanesi, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi, Londra, İngiltere;

§Ludwig-Maximilians-Üniversitesi, Klinikum Grosshadern, Pulmoner Hastalık Bölümü, Münih, Almanya;

||Pittsburgh Tıp Merkezi Üniversitesi, Pulmoner Hipertansiyon Programı, Kalp ve Vasküler Enstitüsü, Pittsburgh, Pennsylvania, ABD;

¶Londra Sağlık Bilimleri Merkezi-Victoria Hastanesi, Western Üniversitesi, Respiroloji Bölümü, Londra, Ontario, Kanada;

#Bolonya Üniversite Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Uzmanlık Tıbbı, Bolonya, İtalya;

\*\*Maryland Tıp Okulu Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Baltimore, Maryland, ABD;

††Duke Üniversitesi Tıp Merkezi, Durham, Kuzey Carolina, ABD;

‡‡Paris-Sud Üniversitesi, AP-HP, CHU de Bicêtre, INSERM U999, Le Kremlin-Bicêtre, Fransa

**Özet-** Pulmoner hipertansiyon alanındaki önemli gelişmelerden sonra, en önemli görevlerden biri uzun dönem sonuçlarla ilişkili klinik tedavi hedeflerini belirleme gereksinimidir. Modifiye New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf I veya II, 380 metreden fazla 6 dakika yürüme mesafesine ulaşma, ekokardiyografide sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun normalleşmesi, B-tip natriüretik peptid düzeyinin azalması ya da normalleşmesi ve sağ atriyal basıncının 8 mmHg'den düşük ve kardiyak indeksin 2,5 L/dk/m<sup>2</sup>'den büyük olması güncel hedeflerdir. Bununla birlikte, egzersiz kapasitesi ve sağ kalp fonksiyonu gibi uzun dönem sonuçlarla daha fazla ilişkili olan parametreleri hedefleyen daha güçlü ve net sınırlarla çizen "eşiğin" daha yüksek tutulması gerektiği açık hale gelmektedir; Özellikle, manyetik rezonans görüntüleme ve BNP/N-terminal pro B tip natriüretik peptid gibi doğru ve noninvaziv olarak sağ ventrikül fonksiyonunu belirleyen testler, temel belirleyiciler ve tedavi hedefleri olarak hizmet etmek için umut verici göstergeler olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, sonuçlar üzerine odaklı çalışmalar tek başına hiçbir testin güvenilir bir şekilde uzun vadeli prognostik belirteç olarak kullanılamayacağını ve birleşik tedavi hedeflerinin uzun dönem sonuçlarının daha iyi öngördüreceğini gösterdi. Yeni düzenlenen tedavi hedeflerinin şunlar olduğu ileri sürülmüştür: Modifiye New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf I veya II, ≥380 ve 440 m arasındaki 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyopulmoner egzersiz testi-15 ml/d/kg'dan fazla tepe oksijen tüketim ölçümü ve 45 l/dak'dan az karbondioksit için solunum eşdeğeri, normale yakın BNP değeri, ile normal/normale yakın sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografi ve/veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve 8 mmHg'den az sağ atriyal basınçla ve 2,5-3 l/dak/m<sup>2</sup>'den fazla kardiyak indeksle birlikte sağ ventrikül fonksiyonunun normalleştiğini gösteren hemodinamik parametreler. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D73-81) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

**Summary-** With significant therapeutic advances in the field of pulmonary arterial hypertension, the need to identify clinically relevant treatment goals that correlate with long-term outcome has emerged as 1 of the most critical tasks. Current goals include achieving modified New York Heart Association functional class I or II, 6-min walk distance >380 m, normalization of right ventricular size and function on echocardiograph, a decreasing or normalization of B-type natriuretic peptide (BNP), and hemodynamics with right atrial pressure <8 mm Hg and cardiac index >2.5 L/dk/m<sup>2</sup>. However, to more effectively prognosticate in the current era of complex treatments, it is becoming clear that the "bar" needs to be set higher, with more robust and clearer delineations aimed at parameters that correlate with long-term outcome; namely, exercise capacity and right heart function. Specifically, tests that accurately and noninvasively determine right ventricular function, such as cardiac magnetic resonance imaging and BNP/N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, are emerging as promising indicators to serve as baseline predictors and treatment targets. Furthermore, studies focusing on outcomes have shown that no single test can reliably serve as a long-term prognostic marker and that composite treatment goals are more predictive of long-term outcome. It has been proposed that treatment goals be revised to include the following: modified New York Heart Association functional class I or II, 6-min walk distance 380 to 440 m, cardiopulmonary exercise test-measured peak oxygen consumption >15 ml/min/kg and ventilatory equivalent for carbon dioxide <45 l/min/l/min, BNP level toward "normal," echocardiograph and/or cardiac magnetic resonance imaging demonstrating normal/near-normal right ventricular size and function, and hemodynamics showing normalization of right ventricular function with right atrial pressure <8 mm Hg and cardiac index >2.5 to 3.0 l/min/m<sup>2</sup>. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D73-81) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr.Vallerie V. McLaughlin. Department of Internal Medicine, University of Michigan Health System, 1500 East Medical Center Drive, SPC 5853, Ann Arbor, Michigan 48109-5853. e-posta: vmclaugh@umich.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

**P**ulmoner hipertansiyon ile ilgili çalışmalar olgunlaştıkça hedeflerimiz kısa vadeli fonksiyonel değişikliklerden uzun dönemdeki sonuçlarda iyileşmelere doğru değişmiştir. Son 2 dekattan çıkartılan dersler, uzun süreli sağkalımın iyileştirilmesi umuduyla önemli tedavi hedeflerini belirlemek için temel sağlamıştır. Aslında, klinik olarak prognostik belirleyici faktörleri bulma çabaları, pulmoner hipertansiyonu (PH) olan hastaların bakımında klinisyen için önemli bir hedef olmuştur. Ulusal sağlık enstitütikleri kayıt verilerinde ilk defa sağ kalp fonksiyonlarını düzenleyen faktörlerin prognozu da belirlediği ve böylece bazal hemodinamik verilerin prognostik sonuçlara etkili olduğu gösterildi.<sup>[1]</sup> Bu parametreleri kullanarak, sonuçları tahmin etmeye üzere sağkalıma eşit sonuçlar verebilen bazal hemodinamik faktörleri kullanan ilk formül üretildi. Formül, sağ atriyal basınç (SağAB), kardiyak indeks (KI) ve ortalama pulmoner arter basıncından (PAB) oluşur ve her birinin bağımsız olarak ölüm riskini öngörmeye katkı sağladığı gösterildi.

Çok sayıda klinik çalışmanın yapılması ve egzersiz parametrelerindeki iyileştirmeler ile daha iyi sonuçların elde edilmesi sonucunda invaziv olmayan tanışal belirteçlerin hemodinamik indeksler için bir gösterge olup olamayacağı incelenmiştir. Özellikle, 6-dakika yürüme mesafesi (6DYM) testinin hemodinami ile ilişkili olduğunun saptanması onun bir temel prognostik faktör ve tedavi hedefi olarak rolünü ortaya koymuştur. Bunu takiben, fonksiyonel sınıfın değerlendirilmesi, egzersiz toleransıyla ilgili parametreler, hemodinamik, ekokardiyografik parametreler ve biyobelirteçleri içeren PAH'la ilişkili diğer faktörler artan sayıdaki yayınlarda tanımlanmıştır. Bununla birlikte, araştırmacılar son zamanlarda, özellikle 6 dakika yürüme mesafesi testinde, uzun dönem verilerin bulunmasıyla birlikte prognostik gösterge olarak kullanımını analiz etmeye başlamıştır. Tek başına hiçbir parametrenin prognostik gösterge olarak güvenilir olmayacağı açık hale gelmektedir. Birleşik tedavi hedeflerinin, hem bazal öngörücüler hem de tedavi hedefleri bakımından sonuçlarla daha anlamlı ilişkisi olduğunu gösterilmiştir.<sup>[2]</sup>

Yakın zamanda, iki büyük kayıt verisi, güncel tedavi alanında, PAH hastalarının prognozuna ışık tutmuştur. Fransız kayıt verisi, idyopatik, famiyal ve anoreksijen kaynaklı PAH hastalarında sağkalım ve önemli prognostik göstergeler tanımladı. PAH'ın bu

hasta kohortunda insidan hastalarda 1,2, 3. yıllık sağkalım sırasıyla %85,7, %69,5 ve %54,9 olarak hala tatminkar olmasa bile NIH kayıtlarına göre yapılan tahmini sağkalıma göre iyileşmiştir.<sup>[3]</sup> Cinsiyet, fonksiyonel sınıf, 6-dakika yürüme mesafesi ile ölçülen egzersiz toleransı ve özellikle SağAB ve kalp debisi olmak üzere hemodi-

namik parametreler önemli sağkalım öngördürücüdür. Benzer şekilde, geniş, birleşik devletler tabanlı REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) kayıt çalışmasında PAH etiyojisi, fonksiyonel sınıf, cinsiyet, egzersiz toleransı ve sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan hemodinamik parametreler önemli sonuç belirleyicisi olarak saptanmıştır.<sup>[4]</sup>

### Modifiye New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıfı

Bazal fonksiyonel sınıf sağ kalımla ilişkilidir ve onun öngördürücüsüdür. Bu iddia birçok ülkeden tek merkezli kohortlarda bulunmuştur. İlk olarak birleşik devletlerde idyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının NIH kaydı ve daha yakın zamanda tüm subtiplerle ilgili 2716 hasta dahil edilen REVEAL kaydında doğrulanmıştır.<sup>[4]</sup> Bazı çalışmalarda fonksiyonel sınıf ve sağkalım arasında ilişki olmadığını bulunması ve diğer çalışmalarda tek değişkenli analizlerde fonksiyonel sınıfın sağkalımla ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin kaybolduğu kabul edilmelidir.<sup>[1,5-8]</sup>

Tedavi edilen PAH hastalarının değerlendirilmesi sırasında, fonksiyonel sınıfın tekrar değerlendirilmesi

#### Kısaltmalar:

<i>BNP</i>	<i>B-tip natriüretik peptit</i>
<i>KKH-PAH</i>	<i>Konjenital kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon</i>
<i>KI</i>	<i>Kardiyak indeks</i>
<i>KMR</i>	<i>Kardiyak manyetik rezonans</i>
<i>EqCO<sub>2</sub></i>	<i>Karbondioksit için solunum eşdeğeri</i>
<i>FC</i>	<i>Fonksiyonel sınıf</i>
<i>HIV-PAH</i>	<i>HIV'le ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon</i>
<i>IPAH</i>	<i>Idyopatik pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>NIH</i>	<i>Ulusal Sağlık Enstitüleri</i>
<i>NT-proBNP</i>	<i>N-terminal pro-B-tip natriüretik peptit</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Kalp Cemiyeti</i>
<i>PAH</i>	<i>Pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>PAB</i>	<i>Pulmoner arter basıncı</i>
<i>PH</i>	<i>Pulmoner hipertansiyon</i>
<i>PoPH</i>	<i>Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon</i>
<i>6DYM</i>	<i>6-dakika yürüme mesafesi</i>
<i>SağAB</i>	<i>Sağ atriyal basınç</i>
<i>SağV</i>	<i>Sağ ventrikül</i>
<i>SağVDSHI</i>	<i>Sağ ventrikül diyastol sonu hacim indeksi</i>
<i>SSc-PAH</i>	<i>Sklerodermayla ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>SLE-PAH</i>	<i>Sistemik lupus eritematozle ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu</i>
<i>SvO<sub>2</sub></i>	<i>Karışık venöz oksijenasyon</i>

sağkalım prognozuyla ilgili bilgi sağlamanın yanı sıra, PAH'ın şiddeti ve tedaviye yanıtla ilgili önemli bilgi sağlar. Etkili PAH tedavisinin kurulmasından sonra, başlangıç fonksiyonel sınıfı III/IV'ten fonksiyonel sınıf II'ye doğru olan klinik düzelmeye, iyileşmiş prognozla ilişkilidir. Modifiye NYHA fonksiyonel sınıf kullanımının gözlemciler arası güvenilirliğin zayıf olması ve demografik özelliklerin etkilerini (örneğin, yaş, cinsiyet, etnik köken) içeren handikapları vardır.<sup>[9]</sup> Bununla birlikte, modifiye NYHA fonksiyonel sınıf PAH hastalarında hem teşhis sırasında hem de PAH tedavisi takip sırasında basit, tekrarlanabilir ve klinik açıdan önemli değerlendirme ve prognostik ölçüm aracıdır.

### 6-dakika yürüme mesafesi

Altı dakika yürüme mesafe testi PAH hastalarında basit, tekrarlanabilir, ucuz ve iyi tolere edilen noninvasif testtir. İlk çalışmalar sağ kalımın yanı sıra bazal 6DYM ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki göstermiştir.<sup>[10]</sup> Ayrıca, PAH tedavisiyle ilgili hemen hemen tüm önemli klinik çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak kullanılmıştır ve önceden tanımlı çalışma süresi boyunca tedavi sonucuyla ilgili faydalı bir belirteç olarak hizmet ettiği gösterildiği için düzenleyici kurumlar tarafından kabul edilebilir bir yedek sonlanım noktası olarak görülüyor.<sup>[11]</sup>

6DYM testi klinisyenlerce başlangıçta ve izlem süresince prognozu değerlendirmede tamamlayıcı bir bileşen olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu testle ilgili öğrenme etkisi, günlük değişkenlik, demografik özelliklerin etkisi ve eşlik eden hastalıkları içeren birçok kısıtlama vardır. Yakın zamanda PAH'ta sonuçları belirlemek için 6DYM testinin kullanımıyla ilgili bir metaanaliz bildirildi. Savarase ve arkadaşları<sup>[12]</sup> 22 çalışmadan ve 3112 hastadan elde edilen sonuçlarda değerlendirdi ve farmakolojik tedavi tüm nedenli ölüm, PAH nedeniyle hastaneye yatış, transplantasyon, kurtarma tedavisini başlama ve birleşik sonlanım noktasında anlamlı azalma sağladığı sonucuna varıldı. Fakat klinik olaylar üzerine olan olumlu etkiler 6DYM testindeki değişikliklerle öngrelemedi.

6DYM testinin diğer bir zayıflığı, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmanın ötesinde anlamlı bir farklılığın ne olduğunun değerlendirilmesindeki zorlukla alakalıdır. "Tavan etkisi" bu duruma bir örnekti ve başlangıçtaki nispeten yüksek 6DYM değerleri ve

PAH'ın erken dönemindeki hastalardaki tedavideki değişikliği tespit etmedeki duyarlılığın olmaması anlamına gelir. Add-on (üzerine ekleme) kombinasyon tedavisi yaparken 6DYM'deki anlamlı değişikliklerin tespit edilememesi benzer bir kısıtlama olarak gösterilmiştir.<sup>[13-15]</sup> Gabler ve arkadaşları<sup>[16]</sup> 12 haftalık tedavi döneminde 6DYM testindeki değişikliklerin klinik olaylarla ilişkili olup olmadığını inceledi. Yazarlar, toplu analizden, 6DYM'deki değişimin tedavi etkisinin sadece %22,1'inden sorumlu olduğunu gösteren bulgular raporladılar; çalışmalar arasında 6DYM'teki ortalama fark 22,4 m ve anlamlı eşik değeri etkisinin 41,8 m olduğu hesaplandı. Böylece, çalışmada 6DYM testindeki değişimlerin tedaviyle oluşan etkinin büyük bir kısmını açıklamadığı sonucuna varıldı ve klinik olaylarda yedek bir sonlanım noktası olarak sadece mütevazı bir geçerlilik iddia edebilir. Mathai ve arkadaşları,<sup>[17]</sup> tadalafil klinik çalışmasının 6DYM ile ilgili sonuçlarını analiz ederek asgari önemli farkı belirlemek için bir çalışma yaptılar. Dağılım ve anchor-temelli yöntemler kullanarak, PAH hastalarında 6DYM'deki tahmini asgari önemli fark yaklaşık olarak 33 metre olduğu saptandı. İki çalışmanın sonucu, yakın zamanlı kombinasyon çalışmalarında görülen 6DYM'deki farklılıkların klinik açıdan anlamlı değişiklikleri göstermeyebilir. 6DYM testinin kullanımıyla ilgili birçok önemli soru vardır. Hangi mesafe egzersiz kapasitesiyle ve sağ kalp fonksiyonuyla en iyi ilişkilidir ve PAH hastalarında iyileşmiş sağkalımla ilişkili olan mutlak 6DYM değeri (yani, Sitbon ve arkadaşları tarafından önerilen >380 m<sup>[18]</sup> ya da REVEAL kaydında gösterildiği gibi >440 m<sup>[4]</sup>). Ayrıca, mesafe, hasta parametrelerine (örneğin, yaş, cinsiyet, boy) göre tahmini yüzdeye dayalı mı değerlendirilmelidir.<sup>[19]</sup> Diğer bir cevaplanması gereken, mesafedeki ne kadar iyileşme sağkalım ve yaşam kalitesindeki anlamlı değişikliğe yansiyabilir. Kalp hızı, iyileşme zamanı gibi test sırasında elde edilen diğer ölçümlerin birleştirilmesinin 6DYM'nin değerlendirilmesinde yararlılığı artırabilir.<sup>[20]</sup>

6DYM için güncel tedavi hedefi >380m'dir. Ayrıca, bu mesafenin 440 m'ye yükseltmesini önermekteyiz. Bazı hastalar için, bu testin yaş grubuna göre beklenen değer yüzdesinin kullanılması uygun bir tedavi hedefini daha iyi yansıtabilir.

### Kardiyopulmoner egzersiz testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi kardiyak fonksiyon, gaz değişimi ve müsküler fizyolojinin değer-

lendirilmesine tamamlayıcı bir yaklaşım sağlar. Kalp yetersizliği<sup>[24]</sup> gibi diğer durumlarda prognostik belirteç olarak kabul edilen ve alt değerlerde mortalitenin arttığı, üç çalışmadaki 10,4 ml/dak/kg,<sup>[21]</sup> 11,5 ml/dak/kg<sup>[22]</sup> ve 13,2 ml/dak/kg<sup>[23]</sup> limit değerleriyle birlikte tepe oksijen tüketiminin PAH'ta sağkalımın öngörüsü olduğu gösterilmiştir.

Egzersizde sağdan sola şant gelişiminin anlamlı ve güçlü bir şekilde kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şant olmayan ve fonksiyonel sınıfı III/IV olan hastalarda Karbondioksit için solunum eşdeğerinin 40 ml/dak/l/dak'nın altındaki eşik değerinde çok iyi bir sağkalımla ilişkili bulunmuştur.<sup>[25]</sup>

Tepe oksijen tüketimi tedavi hedefi olarak önerilmektedir. 10 ml/dak/kg'dan düşük değerler kötü prognozu gösterir ve tedaviyi yükseltme ihtiyacı vardır; 15 ml/dak/kg'den büyük değerler daha iyi prognozu gösterir. Genç hastalarda, bu sınırlandırılmış bir yaklaşım olabilir. Bu hasta grubunda tahmini yüzde tepe oksijen tüketimi daha iyi bir gösterge sağlayabilir.<sup>[26]</sup> Bu teori ileri bir değerlendirme gerektirir. E<sub>q</sub>CO<sub>2</sub> daha az yaş bağımlı 45 l/dak/l/dak'nın altındaki 55 l/dak/l/dak'nın üstündeki değerler tedavi ve prognozla ilişkili olarak uygun hedef ve egzersiz yanıtın değerlendirilmesi için uyarı işaretleri olarak görülüyor. Egzersizde açılan sağdan sola şant olması kaygı verici bulgu olarak kabul edilmelidir.

### Biyobelirteçler

Biyobelirteçler üzerindeki araştırmalar pulmoner vasküler hastalık (yani, endotel disfonksiyonu, in situ tromboz, oksidatif stres), RV disfonksiyonu ve uç organ hasarını (yani, böbrek yetersizliği) içeren PAH'la ilgili farklı patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasını büyük oranda artırdı. Bununla birlikte, incelenen parametrelerde sadece küçük bir azının klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bazı PAH tedavi çalışmalarının ikincil sonlanım noktaları ve sonuç çalışmalarında B tip natriüretik peptitin ilişkisi gösterilmiştir.

Güncel kılavuzlar potansiyel tedavi hedefi olarak normal BNP düzeyi öneriyorlar. Bu nedenle, hem BNP hem de N-terminal pro-B-tip natriüretik peptitin yaş ve cinsiyet bağımlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşla birlikte daha yüksek değerler ortaya çıkar. Bireysel normal değerler üretici tarafından verilmektedir. Ölçülen BNP değerlerini yaşa ve cinsiyete özgü normal değerlere bölerek bireyselleştirmek için bir girişim öne sürülmüştür. 1'den büyük olduğun-

da bu BNP oranı artmış olacaktır.<sup>[27,28]</sup> Birçok klinik çalışmada BNP düzeylerinin PAH tedavilerine olan hemodinamik ve fonksiyonel yanıtlara paralel olduğu gösterilmiştir. Son veriler NT-proBNP düzeylerindeki değişimin prognostik bilgi taşıdığı hipotezini desteklemektedir. Bazal verilerden bağımsız olarak takipteki 1800 pg/ml'den düşük NT-proBNP düzeylerinin güncel tedavi döneminde 84 PAH hastanından oluşan bir kohort grubunda daha iyi sağkalımı gösterdi.

BNP'nin çeşitli tedavi sıralamasındaki yeri açık bir soru olarak kalmaktadır. Hedef odaklı tedavi yaklaşımı IPAH için önerildiğinde, natriüretik peptitler (diğer birçoğu gibi) tedavi hedefi olarak dahil edilmedi.<sup>[29]</sup> Ayrıca, IPAH'ta ölümün ana nedeni sağ ventrikül yetersizliği olduğu için gözlemci ve efordan bağımsız, yaygın olarak kullanılabilen RV disfonksiyon parametrelerinin ana terapötik hedef olarak alınması mantıklı görünüyor. PAH tedavisi başlandığında amaç "mümkün olan en düşük" ya da "en iyi kişisel" BNP ya da NT-proBNP düzeylerine ulaşmak olmalıdır. Karşılaştırmalı girişimler konjestif kalp yetersizliğinde yapılmıştır. Bu bağlamda, bir metaanalizde, farmakolojik tedaviye rehberlik etmek için kardiyak peptit kullanımının kronik kalp yetersizliği hastalarında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve mortaliteyi önemli derecede azalttığı bulundu.<sup>[30]</sup> Bu tip bir yaklaşımın PAH'ta işe yarayacağıyla ilgili hiçbir kanıt yoktur ve ayrıca konjestif kalp yetersizliğinde kullanılabileceği şüphelidir. Bununla birlikte, belirtildiği gibi, BNP/NT-proBNP düzeyleri<sup>[31]</sup> ve hemodinamiklerdeki paralel gelişmelere ve BNP/NT-proBNP düzeylerinin takipteki değerler ve bu değerlerdeki değişimin prognostik önemine, aynı zamanda diğer hastalık durumlarında deneyimlere dayanıldığına bu yaklaşımın haklı gerekçesi vardır.

### Ekokardiyografi

Klinik olarak pulmoner hipertansiyonu olmasından şüphelenilen hasta hastalarda sağ ventrikül anormallikleri ve/veya PH varlığını doğrulamak için ekokardiyografi başlangıç testi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ekokardiyografinin PAH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az miktardaki literatür bilgisine dayanmaktadır ve özellikle klinik sonlanımlarda belirleyici olan sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesini temel almaktadır. Sonuçlar için prediktif olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, Tei endeksi güvenilir değildir; çünkü yüklenme durumları ve triküs-

pit yetersizliğin derecesinden etkilenir.<sup>[32]</sup> Sağkalımla ilişkili olarak bildirilen diğer sağ ventrikül fonksiyon parametresi olan TAPSE'nin sklerodermeyla ilişkili PAH'ta sağkalımı öngördürmedeki yeri yakın zamanda gösterilmiştir. Ancak bu bulguların doğrulanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.<sup>[33,34]</sup> Sağ atriyum ve ventrikül genişlemesi ve egzantriste endeksinin, IPAH'ı olan hastalarda klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterildi.<sup>[6]</sup> Bazal değerlendirmedeki sağ atriyum alanı, klinik sonuçları öngörmedeki en güvenilir ekokardiyografik parametrelerden biridir. Fakat, takip sırasında tedavi kararlarına rehberlik etmede bu değişkeninin kullanışlı olup olmadığı belirsizdir.<sup>[6,35]</sup> Ayrıca, herhangi bir ölçüde bir perikart efüzyonu varlığının mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[36]</sup>

Prognostik değerlendirmede takipte ve tedaviyi yönlendirmede ekokardiyografik parametrelerin kullanımındaki kısıtlamalar sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgilidir. Testi uygulayan teknisyenlerin farklı beceri düzeylerinden kaynaklanan değişkenlik de vardır. Bundan başka pulmoner hipertansiyon şiddetini belirlemede, ekokardiyografik sağ ventrikül sistolik basınç tahminlerine dayanan ve sağ kalp kateterizasyonu parametreleri ile korele olduğu gösterilen bir tanımlama yoktur.

Ekokardiyografik tedavi hedefleri konusunda, sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan (TAPSE ve sağ atriyum boyutu gibi) başka güvenilir ve kantitatif parametrelerin ortaya konmasında ve doğrulanmasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Kardiyak manyetik rezonans

Sağ kalp yapı ve hacimlerini incelemek için kardiyak manyetik rezonans (KMR) altın standarttır.<sup>[37]</sup> Sağ kalp fonksiyonu PAH hastalarında sağkalımın temel belirleyicisi olarak kabul olduğu göz önüne alındığında, bu yöntemin prognoz ile ilgili güvenilir bilgi sağlaması beklenir; ancak bu değişkenin sağkalımı tahmin etmedeki rolünü değerlendiren az sayıda çalışma vardır.<sup>[8,38,39]</sup> Kronik pulmoner hipertansiyona yanıt olarak, sağ ventrikül hipertrofiye olur, genişler ve beraberinde fonksiyonu ve atım hacmi azalır. İnterventriküler septum diyastol ve sistolde sol ventrikül içine doğru yaylanır. Bu eylem ile orantılı olarak, IPAH hastalarında 84 ml/m<sup>2</sup>'den az sağ ventrikül di-

yastol sonu hacim endeksi (RVEDVI), 40 ml/m<sup>2</sup>'den büyük sol ventrikül diyastol sonu hacim endeksi ve 25 ml/m<sup>2</sup>'den büyük atım hacim endeksi daha iyi sağkalımla ilişkilidir.<sup>[8]</sup> Diğer araştırma grupları tarafından RVEDVI mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak gösterildi, fakat bu çalışmada olayların sayısı kötü sağkalım eşik değeri oluşturmak için çok küçüktü.<sup>[39]</sup> Bununla birlikte, Van Wolferen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalara göre, RVEDVI <84 ml/m<sup>2</sup> olan hastalarda hiçbir ölüm yoktu. Üstelik sağ ventrikül kütle endeksi 59 g/m<sup>2</sup>'den az olan IPAH hastaların sağkalım daha iyidir ve şüpheli skleroderma ilişkili PAH olan hasta kohortunda sağ ventrikülün sol ventrikül diyastol sonu kütlelerine oranı 0,7'den büyük olduğunda sağkalım daha kötüdür.<sup>[40]</sup> Ejeksiyon fraksiyonu da değerlendirildi ve %35'ten düşük değerler mortalite belirleyicisi olduğu gösterildi.<sup>[38]</sup> Daha da önemlisi pulmoner vasküler direnci düşen hastalarda bile ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması daha kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Pulmoner arter sertliği sağ ventrikül üzerindeki ardyükü artırır. Kalp döngüsü boyunca göreceli pulmoner arter alan değişimi ile ölçülebilen bu parametre mortalitedeki artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[41,42]</sup>

KMR PH hastalarının değerlendirilmesinde ve takibinde umut verici görünse de, veriler şu anda sınırlıdır. PH hastalarının seri takibi için yaygın kullanımda değildir daha çok bazal tanısal değerlendirmede kullanılmaktadır. Miyokart indekslerinin farklı PH sınıflandırmaları boyunca korunduğu varsayılmamalıdır. Rutin klinik kullanımın bir parçası olarak kabul edilmeden önce ileri değerlendirme gereklidir.

### Hemodinamik parametreler

Hemodinamik parametreler PAH ile ilişkili sonuçlarda altın standart olarak kabul edilir. NIH kayıtlarında artmış ortalama PAB, artmış ortalama SağAB ve azalmış KI'nın artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterildi.<sup>[1]</sup> O zamandan beri, hemodinamik parametrelerin (özellikle, SağAB basıncı, KI, karışık-venöz oksijen saturasyonu [SvO<sub>2</sub>], fakat ortalama PA basıncı değil) güçlü bağımsız prognostik faktörler olduğu çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır.<sup>[4,43,44]</sup>

Bununla birlikte, hemodinamik parametrelerin prognozu değerlendirmek için kullanılmasında birçok eksiklik ve kısıtlamalar vardır. İlk olarak, PAH ilerledikçe ve sağ ventrikül genişledikçe ortalama PA basıncı azalır. Bu yüzden denklemlerde, sağka-

lım tahminlerinde ortalama sağ atrium basıncı ve KI kullanılır. Hemodinamik parametrelerin elde edilmesi yaygın olarak kullanılmayan invaziv işlemler gerektirir ve bu işlemler, uzman merkezlerde az olsa da beraberinde bir çok risk getirmektedir. İşte bu nedenler, seri hemodinamik ölçümlerin takip ve tedavide kullanılmasını kısıtlamaktadır. Hemodinamik ölçümler, istirahat halinde ve yatar pozisyonda bir tek zaman noktasındaki, aktivite ile ilişkili değişikliklerin hesap edilmediği fizyolojik durumu da gösterir. Egzersiz hemodinamik etkileri halen aktif araştırma konusu olmasına rağmen, pulmoner arteriyel hipertansiyonda, egzersizli sağ kalp kateterizasyonu yapılmasıyla ilişkili halen bir fikir birliği yoktur, bu yönde önerilen bir uygulama metodu da bulunmamaktadır. Ayrıca, anksiyete, hipertansiyon ve sedasyon gibi etkenler de hemodinamik parametreleri belirgin olarak etkileyebilir.

Güncel öneriler tedavi hedefi olarak sağ ventrikül fonksiyonunun normal hale (sağ atriyum basıncı <8 mmHg ve KI > 2.5 l/dak/m<sup>2</sup>) getirilmesini tavsiye ediyor. KI'yı 3 l/dak/m<sup>2</sup>'ye çıkarmayı önermekte aşağıdaki noktaları içeren bir tartışmalar vardır. İlk olarak, hemodinamik hedef olarak KI'yı 2,5 l/dak/m<sup>2</sup>'den büyük yapacak güçlü bir kanıt yoktur, bu yöndeki kanıtlar ağırlıklı olarak sol kalp yetersizliği olan hastaları değerlendiren çalışmalardan elde edilmiştir. Sağlıklı bireylerde normal KI tanımı literatürde genellikle 2,4-4,2 l/dak/m<sup>2</sup> arasında tanımlanmakta ve belirtilen kaynağa göre değişmektedir.<sup>[44-47]</sup> Bu öneriyi destekleyecek PAH hastalarında hiçbir doğrudan veri bulunmamaktadır. Bu hedefin lehine görüşlerde daha iyi klinik sonuçlar için 'çıtayı yükseltmek' önerisi vurgulanmaktadır. Açıkça, tedavi ile kardiyak debisi artışıyla egzersiz ve semptomlarında iyileşme olan hastalar vardır. Bu yüzden, 2,5 l/dak/m<sup>2</sup>'yi en iyi hedef olarak destekleyen kanıt yokluğu düşünüldüğünde, soru, önerilen KI'yı 3.0 l/dak/m<sup>2</sup> değerine yükseltip yükseltmeyeceğidir. Kardiyak indeks limitini artırmanın daha iyi sonuç getirdiğine dair kanıt olmayışı ve bazı hekimlerin tedaviyi artırmak ve/veya 3.0 l/dak/m<sup>2</sup> hedefine ulaşmak için daha çok risk alarak doz artırmak zorunda hissetmeleri nedeniyle bu değişiklik ile ilgili panel üyelerinden endişeler yükselmiştir. Ayrıca, fizyolojik açıdan bu durum, sağ ventrikül iş yükünü artırmak ve artmış katekolamin salınımı ile sağ ventrikül miyokardına zarar vermek gibi potansiyel olumsuz etkilere yol açabilir. PAH popülasyonunda en uygun KI değeriyle ilgili verilerin eksikliği düşünüldüğünde, hemodinamik tedavi hede-

finin hasta bazında değerlendirilerek, KI'in >2,5-3,0 l/dak/m<sup>2</sup> olarak önerilmesi makul görünmektedir. KI, değerlendirme sürecinde sadece bir ölçüdür, klinik parametrelerle birlikte diğer tüm hemodinamik değişkenler bağlamında yorumlanmalıdır.

### PAH prognostik belirleyicilerinin güncel durumu

Yakın zamanda, Nickel ve arkadaşları IPAH'ı olan hastalarda bazal ve takip dönemindeki prognostik belirteçlerin sistemik değerlendirmesiyle ilgili rapor yayınladılar. Bazal ve takipte sağkalımla bağımsız olarak ilişkili dört değişken tanımladılar: NYHA FS, NT-proBNP, KI ve SvO<sub>2</sub>. NYHA I ve II, NT-proBNP <1800 ng/l, KI ≥2,5 l/dak/m<sup>2</sup> ve SvO<sub>2</sub> ≥65% değerleri takipte daha iyi sağkalımla ilişkiliydi. Takip değerlendirmeler, bazal değerlendirmelerden daha iyi sonuç belirleyiciler olarak bulundu. Aslında, sonuçlar neredeyse tamamen bazal ölçümler kullanılarak yapılandırılan çok takipte elde edilen değişkenler ile belirlenmiştir.

Bu yüzden, hem bazal hem de takip değerlendirmeleri PAH'lı hastaların riskini değerlendirmede önemlidir. Bazal değerlendirme başvuru anında hastalığın şiddetini belirleyecek ve başlangıç tedavisini seçmek için bilgi sağlayacaktır. Takip değerlendirmeleri tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir ve bazal değerlendirmeden daha güvenilir bir prognostik tahmin sağlayabilir. Tablo 1'de PAH'lı hastalarda hastalığın ilerleyişi ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler özetlemiştir.

Özellikle, tek bir parametrenin kullanımı sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtmak için yeterli değildir. Her bir hasta bağlamında çoklu değişkenler yorumlanmalıdır. Bazı belirteçleri öncelik vererek parametreleri derecelendirmek gibi öneriler ortaya konmuştur, (hemodinamik verileri en yükseğe koyarak diğer parametreleri derecelendirmek, ya da değişkenleri majör ve minör olarak sınıflandırmak gibi). Ancak güncel bilgi bu öneriyi desteklemek için yeterli değildir ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Tablo 2'de, belirli değişkenler üzerindeki klinik gözlemler özetlenmektedir.

Risk puanlamaları ve prognostik denklemler, popülasyon temelinde, sağkalım için yararlı belirleyiciler olarak hizmet vermiştir, fakat şu anda tedavi hedefi olarak öneri sürülmesi için hiçbirinin yeterli kanıtı yoktur. Bir bireyin skorundaki değişikliğin daha sonraki prognozu nasıl yansıttığı yeteri kadar ça-

**Tablo 1. PAH hastalarında prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler**

Fonksiyonel sınıf	I ya da II
Ekokardiyografi/KMR	Normal/normale yakın SaV boyut ve fonksiyonu
Hemodinamikler	SaV fonksiyonunun normalleşmesi (RAP<8 mmHg ve CI>2,5-3,0 l/dak/m <sup>2</sup> )
6-dakika yürüme mesafesi	>380-440 m (bu değer genç bireylerde yeterince agresif olmayabilir)
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Tepe VO <sub>2</sub> >15 ml/dak/kg ve EqCO <sub>2</sub> <45 l/dak/l/dak
B-tipi natriüretik peptid düzeyi	Normal

CI: Kardiyak indeks; KMR: Kardiyak manyetik rezonans; EqCO<sub>2</sub>: Karbondioksit için solunum eşdeğeri; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; RAP: Sağ atriyum basıncı; SaV: Sağ ventrikül; VO<sub>2</sub>: Pik oksijen tüketimi.

lışılmamıştır. Ayrıca, bazı risk skorları tedaviye yanıt olumlu olsa bile değişmeyen bir dizi değişkeni (yani, yaş, cinsiyet, etiyoloji) içerir. Biz tedavi hedefleri için mültiparametrelili yaklaşımı savunuyoruz ve büyük kayıtlardan elde edilen verilerin tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi hedeflerini ortaya koymada kullanılabilir ve değiştirilebilir değişkenlerden oluşacak skorlama sistemlerinin geliştirilmesinde yardımcı olacağını umuyoruz.

### Farklı PAH alt gruplarında tedavi hedefleri farklı mı?

PAH çok sayıda ilişkili ya da neden olan durumlara göre tanımlanan çok sayıda alt grubu olan heterojen bir hastalık grubudur. Skleroderma (SSc-PAH) ve sistemik lupus eritamatöz'ü (SLE-PAH) içeren bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, kojenital kalp hastalığıyla ilişkili PAH (CHD-PAH); HIV'le ilişkili PAH (HIV-PAH); ve portal hipertansiyonla ilişkili PAH (PoPH) sık rastlanılan örnekleridir. Çeşitli alt grupları arasında tedavi hedeflerinin farklı olup olmadığını sormak uygun olur. Bu soruyla ilgili yayınların yetersizliği çoğu vakada net cevapları sağlamayı imkansız kılıyor.

SSc-PAH hastalarında prognoz kötü olmasına rağmen, yakın zamanlı raporlardaki veriler, progno-

zun önceye göre iyileştiğini ortaya koymaktadır.<sup>[48-50]</sup> SSc-PAH hastalarında güncel tedavi hedefleri iyi tanımlanmamıştır ve genellikle diğer PAH tiplerinde kullanılanlara benzerdir. Bununla birlikte, fonksiyonel hedefler (örneğin, FS, 6DYM) ve biyobelirteçler (örneğin, BNP) sklerodermanın sistemik doğasından dolayı güvenilir olmayabilir.<sup>[51,52]</sup> SSc-PAH'ın kötü prognozu göz önüne alındığında, daha agresif tedavi hedeflerinin gelecekte iyileşmiş sonuçlara neden olup olmayacağını araştırmak önemlidir. SLE-PAH hastalarındaki sonuçlar SSc-PAH hastalarındakinden daha iyi gibi görünüyor.<sup>[48]</sup> SLE-PAH hastalarında yoğun immünoşüpresyon PAH'a özgü tedavilerin faydasını artırabilir ve sonuçları iyileştirebilir.<sup>[53]</sup> Bu yüzden, SLE-PAH hastalarında en uygun enflamasyon tedavisi özgün bir tedavi hedefi olarak kabul edilebilir.

CHD-PAH hastaları diğer alt gruplardan daha iyi prognoza sahiptir<sup>[54]</sup> ve bosentanın özellikle bu hasta popülasyonunda yapılan çalışmada güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır.<sup>[55]</sup> Klinik sonuçları eskiye göre daha iyi olsa da, HIV-PAH hastaları halen diğer hasta alt gruplarından daha kötü prognoza sahiptirler.<sup>[56]</sup> CHD-PAH ya da HIV-PAH hastalarında tedavi hedeflerini diğer PAH alt gruplarındakinden farklı olması gerektiğini öneren güncel veri bulunmamaktadır. Daha olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen PoPH hastaları diğer hasta alt gruplarından daha kötü prognoza sahiptirler<sup>[57]</sup> ve bu büyük olasılıkla bu kohorttaki daha az şiddetli karaciğer hastalığı ile ilgilidir. PoPH'lu seçilmiş hastalardaki tedavi hedefleri invaziv hemodinamiklerin üzerine daha çok odaklanabilir; çünkü belirli PA basıncı ve pulmoner vaküler direnç hedeflerine ulaşılması başarılı karaciğer nakline olanak sağlayabilir.<sup>[59]</sup>

Farklı PAH alt gruplarında tedavi hedeflerinin farklılık göstermesi gerektiğini öneren az veri vardır. Fonksiyonel ve biyobelirteç hedeflerinin SSc-PAH'ta sınırlı kullanımı ve PoPH'ta karaciğer nakli için düşünülen hastalarda hemodinamik hedeflerin önceliği istisnai durumlardır.

### Sonuçlar

Burada tartışılan ve daha çok gözlemsel çalışmalara dayanan veriler ile kesin sonuçlar çıkarmak mümkün olmasa da, günümüzdeki kabul edilebilir tedavi hedefleri şunlardır: 1) Modifiye NYHA FS I ya da II; 2) normal/normale yakın sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlu ekokardiyografi/KMR; 3) sağ ventrikül normal-

**Tablo 2. PAH hastalarında prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler**

	Bazal prognostik sonuçlar (Ref. #)	Takipteki prognostik sonuçlar (Ref. #)	Yorumlar
<b>Egzersiz toleransı</b>			
NYHA FS	(2.4.9.10)	(2.9.10)	
6DYM	(2-4.10.61)		
Tepe VO <sub>2</sub>	(24)		
<b>Hemodinamik veriler</b>			
SağAB	(2.9.10.24.40.50.61.62)	(9)	Bazı
ortPAB	(1,4)		çalışmalarda
PVD	(24)	(9)	daha yüksek
CO/CI	(2,3,9,24,40,50,61)	(2,9)	ortPAB
SvO <sub>2</sub>	(2,24,64)	(2,64)	daha iyi sağkalımla ilişkiliydi (10,63).
<b>Ekokardiyografik değişkenler</b>			
TAPSE	(40)		
RV Strain	(65)		
RA alanı	(40)		
Perikardiyal efüzyon	(4,40)		
<b>Biyobelirteçler</b>			
BNP/NT-ProBNP	(2.4.5.62)	(2.5.66)	
Troponin	(40)		
Ürik asit	(24.67.68)		
CRP	(69)		
PaCO <sub>2</sub>	(61)	(61)	
<b>MRG parametreleri</b>			
SVI indeksi	(8)		
RVEDVI	(8)		
LVEDV	(8)		
RVEF	(44)	(44)	
RVFAC	(70)		

BNP: B-tipi natriüretik peptid; CI: Kardiyak endeks; CO: Kardiyak debi; CRP: C-reaktif protein; LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi; MRI: Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA FS: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı; NT-proBNP: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid; 6DYM: 6-dakika yürüme mesafesi; PaCO<sub>2</sub>: Karbondioksit parsiyel arteryel basıncı; ortPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; PVR: Pulmoner vasküler direnç; RA: Sağ atriyum; RAP: Sağ atriyum basıncı; RVEDVI: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim endeksi; RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi; SV: Atım hacmi; SvO<sub>2</sub>: Karışık venöz oksijen doyunluğu; TAPSE: Triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi; VO<sub>2</sub>: Oksijen tüketimi.

leşmesini gösteren hemodinamik parametreler (RAP <8 mmHg ve CI >2.5-3.0) l/dak/m<sup>2</sup>); 4) 6DYM >380-440 m; 5) 15 ml/dak/kg'dan fazla tepe oksijen tüketimi ve EqCO<sub>2</sub> <45 l/dak/l/dak değerini içeren kardiyopulmoner egzersiz testi; ve 6) normal BNP seviyesi.

Bu hedefe ulaşan hastalar, hangi özgün tedavi yak-

laşımı olursa olsun, başaramayanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Daha agresif hedef odaklı tedavi sağkalım eğrilerini daha sağa kaydırmamıza yardımcı olabilir. Bu tür hedeflere ulaşmayı destekleyen birçok gözlemlere rağmen, bugüne kadar izlenen birçok hasta bu hedeflerin çok gerisinde kalmaktadır. Örneğin,



REVEAL kaydında FS III hastaların %60'ı ve FS IV hastalarının %50'si, FS I ya da II hedefinde olmamalarına rağmen prostasiklin ile tedavi edilmemektedir. [60] Hem hastanın hem de doktorun en agresif tedaviye devam etmedeki isteksizliği bu konudaki en temel kısıtlayıcı faktördür.

Son yıllarda PAH hastalarında sağkalım iyileşmiştir, fakat sonuçları halen istenen düzeyde değildir. Öncelikle sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan akla uygun terapötik hedefler tanımlanmıştır. Güncel tedavilerin en uygun kullanımı ile bu hedeflere ulaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ölümcül hastalığa sahip olan hastalarda uzun dönem sonuçları iyileştirebilir.

*Dr. McLaughlin Gilead ve United Therapeutics konuşmacı bürosunda görev yapmıştır (sona erdi); Actelion, Bayer, Gilead ve United Therapeutics danışma kurulu/yönlendirme komitelerinde danışman üyesi olarak çalışmıştır ve Actelion, Bayer, Ikana ve Novartis'ten kurumsal hibe/araştırma desteği aldı. Dr. Gaine danışma kurullarında görev yaptı ve Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics'ten konuşmacı/danışmanlık ücreti aldı ve Actelion, GlaxoSmithKline, Novartis ve United Therapeutics'ten ilaç çalışmalarına katılım için araştırmacı destek aldı. Dr. Howard Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Bayer'den konuşma için ücret aldı; Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Eli Lilly ve Company ve Bayer'den danışmanlık ücretleri; Actelion, GlaxoSmithKline, Eli Lilly and Company ve Bayer'den kongre katılım desteği ve Actelion, Pfizer, Bayer'den araştırma hibeleri. Dr. Leuchte Actelion, Bayer Vital, Bayer Sağlık Hizmetleri, GlaxoSmithKline, Pfizer, United Therapeutics, Lilly ve Novartis'ten dersler ve danışmanlık için ücret aldı. Dr. Mehta Actelion'dan araştırma hibesi aldı; Actelion, Bayer, Gilead, GlaxoSmithKline, Ikaria, Lilly ve United Therapeutics'ten ilaç klinik çalışmalarına katılım için araştırmacı ücretleri ve Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline'dan danışmanlık ve konuşma ücretleri. Dr. Palazzini Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer ve United Therapeutics'ten konuşmacı ücretleri aldı. Dr. Park Actelion Pharmaceuticals, Bayer, Gilead Sciences ve United Therapeutics için danışman/tavsiye veren olarak çalıştı. Dr. Tapsos Actelion, Bayer, Ikaria, Gilead, Novartis ve United Therapeutics'ten araştırma hibeleri aldı; Actelion, Bayer, Gilead, Lung LLC ve United Therapeutics'ten danışmanlık ücretleri aldı ve Actelion, Bayer, Gilead,*

*and United Therapeutics'ten konuşma ücreti aldı. Dr. Sitbon Actelion Pharmaceuticals Ltd., Bayer Sağlık Hizmetleri, Eli Lilly ve Company, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics için danışman olarak çalıştı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.*

## KAYNAKLAR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
2. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of followup assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-96.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-63.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
5. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
6. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
7. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006; 28:808-15.
8. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250-7.
9. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;84:586-92.
10. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. 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;161:487-92.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. 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.
12. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with

- pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–201.
13. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007;153:1037–47.
  14. Coghlan JG, Pope J, Denton CP. Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16 Suppl 1:S27–34.
  15. Rubin L, Simonneau G. Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16 Suppl 1:S43–6.
  16. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;126:349–56.
  17. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:428–33.
  18. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–8.
  19. Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of percent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:1294–301.
  20. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:400–8.
  21. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–24.
  22. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:1410–9.
  23. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725–32.
  24. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:159–73.
  25. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1186–91.
  26. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193–8.
  27. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:402–9.
  28. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.
  29. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–63.
  30. Savarese G, Trimarco B, Dellgrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287.
  31. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2368–74.
  32. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317–21.
  33. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–41.
  34. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011;38:2410–8.
  35. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1160–4.
  36. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Twodimensional and Doppler echocardiography and cardiac catheterisation correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–60.
  37. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:6.
  38. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–9.
  39. Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J* 2012;76:1737–43.
  40. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1137–42.

41. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:1906–12.
42. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 2012;47:571–7.
43. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549–55.
44. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–87.
45. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
46. Sharkey S. *A Guide To Interpretation of Hemodynamic Data in the Coronary Care Unit*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2007:1–27.
47. Ragosta M. *Textbook of Clinical Hemodynamics*. Philadelphia, PA: Saunders, Inc., 2008:38–49.
48. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.
49. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383–94.
50. Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R213.
51. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:940–4.
52. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:95–104.
53. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521–31.
54. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20–5.
55. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
56. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67–75.
57. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141: 906–15.
58. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–43.
59. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:17–25.
60. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376–87.
61. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:944–50.
62. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicka A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–21.
63. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch D, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–9.
64. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples LD. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.
65. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–309.
66. Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011;108:1645–50.
67. Hoeper MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J* 1999;13:682–5.
68. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487–92.
69. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1211–8.
70. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:935–43.

**Anahtar sözcükler:** 6 dakika yürüme mesafesi; hemodinamikler; pulmoner arter basıncı; sağ ventrikül fonksiyonu.

**Key words:** 6-min walk distance; hemodynamics; pulmonary arterial hypertension; right ventricular function.