

Kanıtla dayalı tıbbın ışığında pulmoner hipertansiyon takibinde ciddiye belirteçleri ve sonlanım noktaları

Clinical end-points and surrogate markers of pulmonary arterial hypertension in the light of evidence-based treatment

Mehmet Mustafa Can, Cihangir Kaymaz

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) nadir rastlanan, ölümcül ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde ve etiolojisindeki bilgilerin artmasına paralel olarak hastalığa özgül tedaviye yönelik gelişmelerde belirgin ivme kazanılmıştır. Bunun sonucunda, PAH'a özgül tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve tekli tedaviden çoklu tedaviye geçiş zamanının tayini için tekrarlanabilir, basit, hastalığın ciddiyetini, ilerleyişini ve yaşam beklentisini ön gördürebilecek nesnel sonlanım noktalarına ihtiyaç duyulmuştur. PAH klinik çalışmalarında sonlanım noktaları ile ilgili serüven altı dakika yürüme testi ve işlevsel (fonksiyonel) kapasite ile başlayıp, yatak-başı ölçülebilen biyokimyasal belirteçler, akut klinik bozulmaya dek geçen süre, ekokardiyoloji ve manyetik rezonans görüntüleme gibi klinik seyri daha iyi yansıtabilecek klinik sonlanım noktalarıyla devam etmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 36-42*)

Anahtar kelimeler: Klinik sonlanım noktaları, pulmoner arteriyel hipertansiyon

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, fatal and progressive disease. There is an acceleration in the advent of new therapies in parallel to the development of the knowledge about etiogenesis and pathogenesis of PAH. Therefore, to optimize the goals of PAH-specific treatment and to determine the time to shift from monotherapy to combination therapy, simple, objective and reproducible end-points, which may predict the disease severity, progression rate and life expectancy are needed. The adventure of end points in PAH has started with six minute walk distance and functional capacity, and continues with new parameters (biochemical marker, time to clinical worsening, echocardiography and magnetic resonance imaging etc.), which can better reflect the clinical outcome. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 36-42*)

Key words: Clinical end-points, pulmonary arterial hypertension

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) nadir rastlanan, ölümcül ve ilerleyici bir hastalıktır. Doksanlı yıllardan itibaren hastalığın patogenezinde ve etiolojisindeki bilgilerin artmasına paralel olarak, hastalığa spesifik tedaviye yönelik gelişmelerde belirgin ivme kazanılmıştır. Bu ivmenin artmasına paralel olarak PAH ile birçok randomize klinik çalışma (RKC) yapılmıştır. İlk çalışmalarda çalışma sürelerinin azlığı, mortaliteden bahsedilmemesi, tedavi hedeflerinin hastalığın fonksiyonel kapasitesindeki düzelmeye endekslenmesi RKC'lerin zayıflığını sorgulatsa da PAH'a özgül tedavinin diğer geleneksel tedavilere göre altı dakika yürüme testi (6DYM), yaşam kalitesi gibi hedeflenen klinik sonlanım noktalarında anlamlı düzelmeler sağlaması PAH'a özgül tedaviye yönelik araştırmaların gelişmesini sağlamıştır. Bu gelişmelerle beraber PAH'a özgül

tedavinin optimizasyonunda ve hedefe yönelik tedavi amaçlarında kullanılan ilaçların etkisini araştırmak ve çoklu tedaviye gereksinimi daha iyi ve zamanında tespit edebilmek için PAH'a özgül, tekrarlanabilir, basit, hastalığın ilerleyişini ve mortalite riskini ön gördürebilecek nesnel klinik sonlanım noktalarına ihtiyaç duyulmuştur. PAH klinik çalışmalarında, klinik sonlanım noktaları ile ilgili seçenekler yelpazesi 6DYM ve işlevsel (fonksiyonel) kapasite ile başlayıp, yatak-başı ölçülebilen biyokimyasal belirteçler, akut klinik bozulmaya dek geçen süre (AKBGS) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi klinik seyri daha iyi yansıtabilecek klinik sonlanım noktalarıyla devam etmektedir.

Egzersiz testleri

Nefes darlığı ve yorgunluk PAH hastalarında rastlanan en sık semptomlardır. Hastalığın başlangıç döneminde periferik pulmo-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Doç. Dr. Cihangir Kaymaz, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 216 459 40 41 Faks: +90 216 339 04 41 E-posta: cihangirkaymaz2002@yahoo.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.117

ner arter hastalığı gelişmesine paralel olarak pulmoner arter basıncı yükselirken kardiyak debide azalma olmadığı için yakınmalar olmayabilir. Pulmoner vasküler direncin artışıyla birlikte egzersize bağlı semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Bu aşamada kalp debisi normal fizyolojideki gibi egzersize uygun beklenen artışı sağlayamaz. Daha ileri aşamada pulmoner arter basıncında yükselme olmaz, ancak artmış yüksek vasküler direnç ve yüksek atımlı impedans yüzünden kardiyak debide ilerleyici bir düşüş başlar. Bu aşamada istirahatta bile yakınmalar görülür ve pulmoner arter basıncında tedavilerle sağlanan düşmelerin hasta tarafından iyileşme olarak algılanması genellikle bu aşama olur.

Egzersiz kapasitesinin ölçümü (6DYM) PAH ile ilgili bütün klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Altı dakika yürüme testi mesafesi (6DYTM) ile egzersiz kapasitesinin sadece kararlı düzeyi ölçülebilir. Fizyolojik ölü boşluk, dokulara oksijen sunumu, arter hipoksemisi ve erken anaerobik eşik değer gibi PAH'dan etkilenebilecek egzersiz ile parametreler hakkında bilgi sahibi olabilmek için kardiyopulmoner egzersiz testine (KPET) ihtiyaç duyulur.

Kardiyopulmoner egzersiz testi

KPET istirahat ve egzersiz sırasındaki metabolik gaz değişimini ölçer. Aerobik kapasitesini ve ventilatuvar verimsizliliği niceliksel olarak ölçerek, PAH ciddiyeti hakkında bilgi verebilir. Daha da ötesi pulmoner yatağın fizyolojik özellikleri ve hastalığın erken döneminde 6DYM'den daha hassas olarak egzersiz kapasitesi hakkında bilgi verebilir. Kalp ve akciğer hastalıkları ile yapılan çalışmalarda tepe egzersizde oksijen kullanımı (V02 max) ile klinik sonlanım arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (1). Beklenildiği üzere PAH hastalarında V02 max da azalma, fizyolojik ölü boşlukta artma ve egzersize bağlı atım volümünde azalmanın göstergesi olan oksijen satürasyonunda düşme izlenir. Bu bulgulara rağmen hangi parametrenin uzun dönem sağkalımı ön görebileceği netlik kazanmamıştır. Wensel ve ark.larının (2) 70 hastayı kapsayan çalışmalarında, kiloya göre ayarlanmış V02 max ve tepe egzersizdeki sistolik ve diyastolik kan basınçlarının sağkalımı ön görebileceği belirtilmiştir. Yine aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada inhale ilioprost tedavisi altında V02 max'ın olaysız sağkalıma kadar geçen süreyi öngörebileceği belirtilmiştir (3). Bununla beraber Kawut ve ark.larının (4) yaptığı 72 İPAH hastasındaki araştırmada V02 max ile sağkalım arasında ilişki olmadığı gibi düşük sistolik kan basıncı ve tepe egzersizindeki karbondioksit solunumsal eşdeğerinin de kötü klinik seyri öngöremeyeceği belirtilmiştir. Sitaksentan ile yapılan RKC V02 max'daki değişme primer sonlanım noktası olarak kullanılmıştır. Hemodinamik veriler ve 6DYM'de anlamlı düzelmeler olmasına rağmen KPET parametrelerinde düzelme olmamıştır (5). Bu çalışmanın kohort analizinde V02 max ve diğer ölçümler arasında farklılığın dönemler arası değişkenlik gösterdiği ve her hastanın kendi içinde de çalışma boyunca değişebileceği belirtilmiştir (6, 7). KPET'nin egzersiz fizyolojisinin ana unsurlarını net yansıtması ve kritik hastalar hariç diğer tüm hastalarda kullanılabilirliği testin kuvvetli yanlarından olsa da, RKC ve epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen verilerin tutarsızlığı bu testi diğer klinik sonlanım noktalarına nazaran daha geride bırakmıştır. Ayrıca hastada patent foramen ovale ve düzeltilmemiş kardiyak şantın bulunması, her

hastanın bisiklet ergometresi veya tredmil testinde maksimum eforu yapamaması testin duyarlılığını azaltmaktadır.

Altı dakika yürüme testi

Altı dakika yürüme testi basit ve kolay bir test olup, kılavuzlarla uygun şekilde yapıldığında testin güvenilirliği artmaktadır. Bu test yaş, cinsiyet, boy, kilo ve iskelet kas sistemi kondisyonundan etkilenen bir testtir. Daha da ötesi pulmoner hipertansiyon hastalarında tedaviye başlamadan bile rehabilitasyon ve motivasyon ile 6DYM'de artış sağlanabileceği belirtilmiştir (8). Yukarıdaki sayılan faktörlerden etkilenmesine rağmen, klinik çalışmalarda 6DYM'deki artışların tedavi etkisini yansıtması ilginçtir. Çoğu RKC'de başlangıca (yaklaşık 350 metre) göre 50 metre artışın klinik düzelme olarak kabul edilmesi, daha sınırlı artışlarının klinik anlamını belirsiz bırakmaktadır. Diğer bir soru ise, klinik olarak daha iyi durumda olan hastalarda sağlanan 6DYM artışın klinik durumu daha ağır olan hastalara göre daha sınırlı kalmasının klinik olarak nasıl yorumlanacağıdır?

Miyamoto ve ark.ları (9) yaptıkları çalışmada 6DYM'nin zirve oksijen tüketimi, CO2 solunum eşdeğeri ve kalp debisi ile doğru orantılı olduğunu, ancak ortalama pulmoner arter basıncı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama 332 metre üzerinde 6DYM'nin sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Deboeck ve ark. (10) tarafından 6DYM'nin submaksimal egzersiz performansını göstermede etkin, güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Provencher ve ark.ları (11) ise 6DYM sırasında maksimum oksijen satürasyonu ve kalp hızı gibi değişkenlerin nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Seksen üç PAH hastasında 5 aylık tedavi sonrası 6DYM değişimin kronotropik cevaptaki değişim ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11). PAH hastalarında egzersiz ile atım hacminde beklenen artışın sağlanamadığı, kronotropik cevabın ise kalp debisini artırmada esas mekanizma olduğu savunulmuştur. Bu yüzden kronotropik cevabı monitorize etmek PAH hastaların takibinde normal kullanılan standart tekniklere önemli destek sağlayacaktır. Egzersiz açısından bakıldığında kardiyak debi ölçümünü gösterecek noninvazif bir yöntem PAH hastalarının takibinde etkin bir metot olarak yerini alacaktır. 6DYM'nin uygulanabilirliğinin savunucularından Deboeck ve ark. (10) aşağıdaki formülle 6DYM'nin kalp debisini doğrudan yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir:

$V02 \text{ maks} = \text{akım (kalp debisi)} \times \text{arteriyo-venöz oksijen farkı}$

$V02 \text{ maks} = 6DYM \text{ ile orantılıdır}$

Arteriyo-venöz oksijen farkı: 6DYM boyunca sabittir

Dolayısıyla kalp debisi 6DYM'ni yansıtılabilir.

Egzersiz toleransında iyileşme ile sağkalımın arttığı birçok çalışmada belirtilmiştir. Sitbon ve ark. epoprostenol öncesi ve sonrası 6DYM ve ölüm riski arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (12). Üç aylık 380 metre altı olmasının ölüm riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise dört aylık bosentan tedavisi sonrası 6DYM % değişim ve mutlak artışın sağkalımı öngördüğü bildirilmiştir. Epoprostenol ile yapılan RKC'de 6DYM'deki ortalama 47 m değişimin (47 metre) sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (13). Bununla birlikte prostasiklin analogları, bosentan, sitaksentan ve sildenafil ile yapılan RKC'lerde ise 6DYM'de anlamlı farklılığın olmasına rağmen, sağkalım, akciğer

transplantasyon gereksinimi ve intravenöz epoprostenol tedavisine ihtiyaç bakımından gruplar arası farka yol açmamıştır (14-17). Sabit bir işte harcanan egzersiz zamanı aerobik kapasitedeki değişiklikleri daha iyi yansıtabileceğinden son çalışmalarda 6DYM'ye seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır (18). Ayrıca koşu-bandı ve bisiklet ergometresi PAH çalışmalarında klinik sonlanım noktaları olarak başarıyla kullanılmıştır.

İşlevsel (fonksiyonel) sınıf

Birçok kohort çalışmasında PAH hastalarında NYHA/WHO sınıflamasının geçerliliği, yaşam kalitesi ve sağkalımla ilişkisi kanıtlanmıştır (19-21). İntravenöz epoprostenolün, endotel reseptör antagonisti (ERA) ve sildenafilin işlevsel sınıfta düzelleme sağlama bu ilaçların PAH tedavisine onayı almasında önemli gerekçelerdendir. Tedaviye rağmen işlevsel sınıfta düzelleme olmaması bazı çalışmalarda kötü gidiş göstergesi olarak, bazılarında bu ilişki gösterilememiştir. NYHA sınıflamasının basit ve güvenilir olması klinik sonlanım noktası olarak kullanılabilmesini sağlasa da raporlamadaki hatalar, hastaların değişebilen yorumu ve araştırmacının yanlılığı önemli zayıflıklarındandır.

Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesinin iyileşmesi PAH tedavisinin en önemli amaçlarındandır. Bununla beraber yaşam kalitesini ölçebilecek testlerin objektif olmaması ve PAH'a yönelik özgül bir test geliştirilememesi, bu yaklaşımın en önemli kısıtlıklarındandır. PAH hastalarında yaşam kalitesinin ölçümünde genel sağlık ölçümlerinde kullanılan Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36), Nottingham Health Profile, European Quality of Life Scale, Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) gibi testler kullanılmıştır (22, 23). Shafazand ve ark.larının (22) bu testleri kullanarak 53 PAH hastasında yaptığı çalışmada normal sağlıklı popülasyona göre PAH hastalarında fiziksel mobilite, emosyonel tepki, ağrı, enerji, uyku ve sosyal tecrit gibi yaşam kalitesi belirteçlerinde orta ve ciddi düzeyde kötüleşme saptamışlardır. Bu bulguların saptanması önemli olsa da, içerikli sorularla PAH hastalarında spesifik semptomların belirlenebileceği kanıtlanmamıştır. Bu açığı kapatmak için Cambridge grubu tarafından PAH'a spesifik semptomları belirleyebilecek Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) adında PAH'a özel yaşam kalitesi ölçeği tasarlanmıştır. Toplam 35 hastayı kapsayan bu testin uygulanabilirliği ve güvenilirliği gösterilmiş olmakla birlikte, diğer formlarla kıyaslaması yapılmamış ve henüz klinik kullanıma girmemiştir (24).

Akut klinik bozulmaya dek geçen süre (AKBGS)

Yakın zamana kadar birçok PAH çalışmalarında egzersiz kapasitesi 12-16 haftalık zaman diliminde izlenmiş olup, sadece 1 çalışmada 12 aylık birincil sonlanım noktası olarak kullanılmıştır (25). Bu zaman içinde rastlanan düşük olay hızı yüzünden mortaliteden bahsedilememesi çalışmaların en zayıf noktalarındandır. Son zamanlarda ise bu açığı kapatmak için AKBGS'nin kullanımını ikincil sonlanım noktası olarak yaygınlaştırmıştır (26-28). Akut klinik bozulma için farklı tanımlamalar kullanılmakla birlikte, ortak unsurlar şunlardır: 1) tüm nedenlere bağlı ölüm, 2) PAH için hastaneye yatış, 3) girişimsel işlemlere gereksinim transplantasyon veya balon atriyal septostomi ve 4) PAH'ın klinik ilerleyişi.

Bazı çalışmalarda ise 6DYM'de başlangıca göre %10-20 azalma, işlevsel kapasitede artma, sağ kalp yetmezliği bulguları ve veya tıbbi tedavi değişimi akut klinik bozulma için kullanılmıştır. FDA Kurumu AKBGS'yi birincil sonlanım noktası olarak kullanmayı öngörmüş ve eğer bu tanımlara rakamsal değerler verilerek niceliksel olarak ifade edilirse daha da değer kazanacağını belirtmiştir. Ayrıca toplam olayların tek bir akut klinik bozulma unsurundan daha kuvvetli bir sonlanım noktası olabileceğini savunmuşlardır (29).

Hemodinami

Sağ kalp kateterizasyonu yaklaşık yüz yıldır yapılmaktadır ve PAH'lı hastaların tanısında ve evrelendirmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (30, 31). Kardiyopulmoner hemodinamiye bağlı olan anormallikler PAH'ın karakteristiğini belirleyeceği gibi hastalığın ciddiyetini göstermede en iyi belirteçler arasındadır. Yapılan ilk çalışmalarda artmış sağ atriyal basınç (SAB), azalmış kardiyak indeks (Kİ) ve artmış ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ölüm ve akciğer transplantasyon gereksinimi gösteren belirleyiciler olarak bildirilmiştir (32-34). Tedavi sonrası hemodinamik parametrelerindeki düzelleme daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Mc Laughlin ve ark.'nın yaptığı çalışmada intravenöz epoprostenol tedavisine sonrası SAB, oPAB de azalma olması ve Kİ'de artma olması sağkalım göstergesidir (17). Benzer bir şekilde, Provencher (bosentan) ve Sitbon'un (epoprostenol) yaptıkları çalışmalarda, tedaviye rağmen yüksek seyreden pulmoner vasküler direncin ölüm riskiyle ilişkisi gösterilmiştir. Opitz ve ark.ları ise inhale ilioprost ile yaptığı çalışmada 3 aylık tedavi sonrası azalmış Kİ ve artmış SAB ve PVR nin ölüm riskini öngörebileceği belirtilmiştir (3). Hemodinamik belirteçlerin klinik sonlanımı öngörebileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi, bunun aksini öne sürenler de az değildir. Kawut ve ark.ları IPAH ve bağ dokusu ile ilişkili PAH hastalarında, sağkalımın bağ dokusu ile ilişkili PAH hastalarında daha kötü olmasına rağmen her iki grupta hemodinamik verilerin benzer olduğunu belirtmiştir (35). Miyamoto ve ark.larının yaptığı çalışmada 6DYM ve oPAB arasında çok zayıf bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir (9). Bu sorunun ana nedeninin sağ kalp kateterizasyonunun istirahat ve yatar pozisyonda yapılması ve tek bir seferlik yapılan hemodinamik ölçümün yeterli olamayacağı düşünülmüştür. Raeside ve ark.ları PAH'lı hastalarda pulmoner arter basıncının egzersiz ile istirahat ve supin pozisyondaki duruma göre iki katından daha fazla yükseldiğini göstermiştir (36). Raeside ve ark.ları yaptıkları diğer bir çalışmada kronik hipoksik akciğer hastalarında uyku sırasında PAB'nin iki katından daha fazla yükseldiğini göstermiştir (37). Bu çalışmalarda PAB'yi ölçerken yaygın olarak kullanılan kateterlerin yerine ambulator, mikromanometre uçlu özellikli, çevrimiçi işlem yapabilen cihazlar kullanılmıştır.

Kateterizasyonla ölçülen hemodinamik verilerin yanında pulmoner arter damar yatağının vasküler özelliklerinin hastalığın prognozunda önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir. Pulmoner arter damar yatağı genişleyebilirliğinin akut hipoksik pulmoner hipertansiyonda değişmediğini, kronik hipoksik hipertansiyonda ise azaldığı gösterilmiştir (38). Diğer bir çalışmada atım hacminin

PAB'ye bölünmesiyle elde edilen pulmoner arter kapasitansının sağkalımı ön görebileceği bildirilmiştir (39).

Sağ kalp kateterizasyonunun hastalığın rutin takibinde ve tedaviye yanıtın izleminde, girişimsel bir yöntem olması ve tekrarlanabilirliğinin girişimsel olmayan yöntemlere göre daha riskli olması nedeniyle kalp debisini ölçebilen girişimsel olmayan yöntemlere gereksinim artmıştır. Bazı kliniklerde tedavi öncesi ve sonrası üç ay ve tedavinin birinci yılında sağ kalp kateterizasyonu yapılsa da kılavuzlarda yerini almamıştır. Kliniğimizde kullandığımız noninvazif kardiyak debi ölçer cihazı ile hastalarımızı takip ettiğimiz çalışmada hastalarımızın akut bozulma dönemlerinde kalp debisinin azaldığı, intravenöz prostasiklin sonrası kalp debisinde artış saptandığı tespit edilmiştir (40).

Kalp görüntülemesi

Ekokardiyografi PAH şüphesi olan hastalarda çok önemli bir tarama aracı olmakla beraber ekokardiyografik olarak ölçülen birçok parametre (sol ventrikül alanı, sistolik ekzantriste indeksi, sağ ventrikül/ sol ventrikül diyastolik alan oranlar, perikartiyal efüzyon skoru, sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, sağ ventrikül Doppler indeksi, sol ventrikül atım hacmi, kalp debisi, sol ventrikül doluş parametreleri, atriyal-ventrikül "strain-strain rate") hastalığın prognozu ve tedaviye cevapta çok önemli bilgiler vermektedir. Bu parametrelerin ekokardiyografik standardizasyonunun olmaması ve teknik olarak ölçüm zorluğu klinik çalışmalarda sadece birkaç parametrenin sonlanım noktası olarak kullanılmasına neden olmuştur.

Perikart efüzyonunun varlığı ve genişliği ölüm ve transplantasyon ile ilişkili olsa da bu parametre çalışma amaçlı fazla kullanılmamıştır. Raymond ve ark.larının (41) PAH'lı hastalarda yaptığı çalışmada sağ atriyum genişlemesi, interatriyal septumun sol atriya kayması ve perikart efüzyonu varlığında sağkalımın azaldığı belirtilmiştir. Ekokardiyografi ile elde edilen pulmoner arter sistolik basıncının klinik sonlanımı ön görebileceği gösterilememiştir.

Intravenöz epoprostenol ile yapılan RKC'de epoprostenol ve kontrol grubu arasında ventrikül ve septal morfolojisindeki değişimdeki farklılığın sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (42).

Ekokardiyografi ile ölçülen birçok belirteç RKC'da ikincil sonlanım noktaları olarak kullanılsa da, tedavi sonrası hastaları takipte ekokardiyografinin rolüne pek değinilmemiştir.

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun radyonüklid anjiyografi veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile ölçümü sağ ventrikül disfonksiyonunun göstermede altın standarttır. MR görüntüleme ile sağ ventrikül çıkım yolu impedansı ve artmış sağ ventrikül kitlesi hesaplanabilmektedir. Sağ ventrikül kitlesinin klinik seyirle ilişkisi ve tedaviyle ne ölçüde değiştiği tartışmalı bir konudur. MR ayrıca sağ ventrikül miyokart hasarını gösterebilir. Blyth ve ark.ları (43) geç gadolinyumlu kontrast tutulumunun pulmoner hemodinami ve sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkili olduğunu ve prognostik bir belirteç olabileceğini belirtmiştir. Benzer bir şekilde MR ile saptanan bu değişikliklerin sağ ventrikül fonksiyonunu göstermede etkin bir belirteç olan N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi (NT-proBNP) ile anlamlı bir ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) ile yapılan çalışmalar daha çok tanısıl amaçlı ve küçük çalışmalarda olup sağ ventriküldeki tutulumun PAB ile ilişkili olduğu saptanmıştır (44). Sağ ventrikülde izlenen artmış glikoz metabolizmasının, sağ ventriküldeki hipertrofiye bağlı olmadığı sağ ventrikül basıncındaki artışa sekonder volüm, basınç yüklenmesi ve duvardaki strese bağlı olduğu saptanmıştır. Sol ventriküldeki glikoz tutulumundaki azalma ise kardiyak debideki azalma ile açıklanmıştır. Merkezimizde yapılan çalışmada PAH hastalarında artmış sağ ventrikül glikoz tutulumunun ekokardiyografik, neurohormonal ve klinik prognostik belirteçler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (45).

Biyokimyasal belirteçler

Biyokimyasal göstergeler son on yıl içinde PAH hastalarında sağ ventrikül işlev bozukluğunun değerlendirilme ve izlenmesinde invazif olmayan çekici bir araç olarak ortaya çıkmıştır.

Vasküler endotelinden salgılanan von Willebrand faktörünün (vWF) PAH' da arttığı saptanmıştır. Tedavi öncesi yüksek ve tedaviye rağmen yüksek seyreden vWF'ün artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46). Benzer şekilde kardiyak fonksiyon ile

Tablo 1. PAH'ta hastalığın ciddiyetini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler

Prognozda belirleyici unsurlar	Prognoz daha iyi	Prognoz daha kötü
Sağ Kalp yetmezliğinin klinik kanıtları	Yok	Var
Yakınmaların ilerleyişi	Yavaş	Hızlı
İşlevsel Sınıf	I-II	IV
6DYM	>500 metre	<300 metre
BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri		
Ekokardiyografik bulgular	Perikart efüzyonu yok TAPSE >2.0 cm	Perikart efüzyonu TAPSE <1.5 cm
Senkop	Yok	Var
Hemodinamik veriler	SaB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 L/dakika/m ²	SaB >15 mmHg ve Kİ <2 L/dakika/m ²
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Tepe O ₂ tüketimi >15 mL/dakika/kg	Tepe O ₂ tüketimi <12 mL/dakika/kg
6DYM - 6 dakika yürüme testi, BNP - beyin natriüretik peptidi, Kİ - kardiyak indek, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, SaB - sağ atriyum basıncı, TAPSE - triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi (30. kaynaktan uyarlanmıştır)		

Tablo 2. PAH hastalarında önerilen takip parametreleri ve izleme aralıkları

	Tedavi öncesinde	3-6 ayda bir	Tedavi başlatıldıktan ya da değiştirildikten 3-4ay sonra	Klinik kötüleşme olursa
Klinik değerlendirme				
İşlevsel Sınıf				
EKG	*	*	*	*
6DYM	*	*	*	*
BNP/NT-proBNP	*	*	*	*
Ekokardiyografi	*		*	*
Kardiyopulmoner egzersiz testi	*		*	*
Sağ kalp kateterizasyonu	**		***	***

**Tavsiye edilmektedir
***Yapılmalıdır

6DYM - 6 dakikalık yürüme testi, BNP - beyin natriüretik peptidi, EKG -elektrokardiyogram, PAH – pulmoner arteriyel hipertansiyon (30. kaynaktan uyarlanmıştır)

ilişkili birçok belirteç PAH ile ilgili çalışmalarda kullanılmıştır (47). Miyokart hasarının spesifik belirteci olan serum troponin yüksekliğinin sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmada gruplar arasında benzer hemodinamik durum olmasına rağmen, troponin yüksek olan troponin normal olan gruba göre daha yüksek kalp hızı, daha kısa 6DYM, düşük oksijen satürasyonu ve yüksek NT-proBNP saptanmıştır. Ventrikül içi volüm ve/veya basınç yükünün artması ve bunun sonucunda miyokardiyal duvar geriliminin artması sonrası salgılanan natriüretik peptidler PAH takip ve tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği gösterilmiş kardiyak fonksiyonun endokrin hormonlarıdır. BNP ve NT-proBNP PAH da artar ve bu artışı hastalığın ilerleyişi ile paralel seyredir (48, 49).

BNP/NT-proBNP seviyesi ile sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren birçok parametre (NYHA sınıfı, kalp debisi, VO2 maks, altı dakika yürüme testi) ile arasında anlamlı ilişki vardır. BNP/NT-proBNP seviyesinin hemodinamik düzelmeye paralel olarak gerilediği, sağ ventrikül fonksiyonunda bozulmayla beraber yükseldiği bilinmektedir (50). Benzer şekilde merkezimizde yapılan çalışmada PAH hastalarının takibinde yüksek BNP seviyelerinin hastaneye yatışı belirleyebildiğini, akut bozulma dönemlerinde BNP seviyelerinin yükseldiğini, akut bozulma döneminde geliş BNP düzeyinin yatış süresi ile ilişkili olduğu ve tedaviye cevabı öngörmede BNP aracılıklı tedavinin etkin olduğu saptanmıştır (39). BNP seviyesinin belli bir eşik seviyesi konarak dahil edildiği çalışmada 1400 p/ml seviyesi üzerinin ekokardiyografik ve MR ile ölçülen ciddi kardiyak disfonksiyon ile uyumlu olduğu bulunmuştur (51).

Plazma biyomarkerlerin kişisel değişkenlik göstermesi, tedavi ile etkilenmesi (endotel reseptör antagonist-endotelin-1 seviyesi gibi), istirahat ve egzersiz gibi konulardan etkilenmesi klinik olarak kullanımda zorluk yaratsa da, hastalığın ciddiyeti ve ilerleyişinin erken tanınması, tedaviye kılavuzluk etmesi klinik kullanımda yaygınlığı ve etkinliğini arttırmıştır.

BNP/NT-proBNP plazma düzeylerinin başlangıçta risk düzeyi belirlenirken ölçülmesi tavsiye edilmektedir. PAH'ta düşük ve stabil yada azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolü açısından yararlı bir gösterge olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, PAH hastalarının düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde, yukarıda açıklanan prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmalıdır. Tedavi kararlarında da semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesi açısından önemli olan parametreler temel alınmalıdır. Tablo 1'de prognostik önemi bilinen ve izlemede yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre sıralanmıştır. Her görüşmede bunların tümünün değerlendirilmesi gerekmez (Tablo 2). Bununla birlikte net bir değerlendirme yapabilmek için, klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler ve ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirme sonuçlarını kapsayan bir veri grubunun incelenmesi önemlidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-77.
2. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002; 106: 319-24.
3. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2005; 26: 1895-902.
4. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2005; 95: 199-203.
5. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441-7.
6. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119-25.

7. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;97:123-6.
8. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9.
9. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, 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.
10. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747-51.
11. Provencher S, Chemla D, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2006; 27: 114-20.
12. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
13. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
14. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
15. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. 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: 800-4.
16. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
17. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 293-9.
18. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Izumi T. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1897-901.
19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
20. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
21. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580-6.
22. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlatky MA, Gould MK. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 1452-9.
23. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15: 103-15.
24. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. for the Beraprost StudyGroup. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119 -25.
25. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest* 2006; 130: 1198-202.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
27. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-21.
28. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
29. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 ;54(1 Suppl):S97-107.
30. Fishman AP. A century of pulmonary hemodynamics *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 109-13.
31. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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.
32. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987;114:407-13.
33. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987; 91: 675-81.
34. Kawut SM, Palevsky HI. Surrogate end-points for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: 559-65.
35. Raeside DA, Chalmers G, Clelland J, Madhok R, Peacock AJ. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Thorax* 1998; 53: 857-62.
36. Raeside DA, Brown A, Patel KR, Welsh D, Peacock AJ. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD. *Thorax* 2002; 57: 1050-3.
37. Reeves JT, Linehan JH, Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L419-25.
38. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 799-803.
39. Can M M, Tokgoz C, Canpolat N, Turkylmaz E, Akgun T, Tanboga H, et al. The characteristics of acute clinical worsening in pulmonary hypertension, and substantial benefit from iloprost infusion added on specific treatment *Eur Heart J* 2008; 29: 562-3 (Abstract Supplement).
40. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
41. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure

- and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.
42. Nichols K, Saouaf R, Ababneh AA, Barst RJ, Rosenbaum MS, Groch MW, et al. Validation of SPECT equilibrium radionuclide angiographic right ventricular parameters by cardiac magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 153-60.
 43. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1993-9.
 44. Takeyama D, Kagaya Y, Yamane Y, Shiba N, Chida M, Takahashi T, et al. Effects of chronic right ventricular pressure overload on myocardial glucose and free fatty acid metabolism in the conscious rat. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 763-7.
 45. Can M M, Tokgoz C, Canpolat N, Turkyilmaz E, Akgun T, Ozkan A, et al. Prominent right ventricle uptake on F-18 FDG Positron Emission Tomography in relation to clinical characteristics, hemodynamic, echocardiographic and laboratory measures in pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29: 520 (Abstract Supplement).
 46. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ, et al. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128: 2355-62.
 47. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-92.
 48. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
 49. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94.
 50. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
 51. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-44.