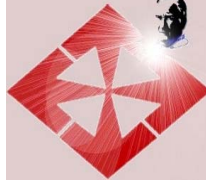


BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI



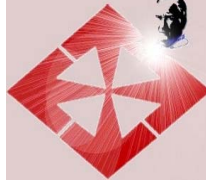
**PULMONER HİPERTANSİYONU BULUNAN HASTALARDA
ANGİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ VE KALSİYUM KANAL
BLOKÖRÜ KULLANIMININ KARDİYOPULMONER EGZERSİZ
TESTİ VE EKOKARDİYOGRAFI PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞERİFE SAVAŞ BOZBAŞ

Ankara / 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI



**PULMONER HİPERTANSİYONU BULUNAN HASTALARDA
ANGİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ VE KALSİYUM KANAL
BLOKÖRÜ KULLANIMININ KARDİYOPULMONER EGZERSİZ
TESTİ VE EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞERİFE SAVAŞ BOZBAŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. FÜSUN ÖNER EYÜBOĞLU

Ankara / 2005

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta sayın Rektörümüz Prof.Dr. Mehmet Haberal'a

Göğüs Hastalıkları eğitimimde ve tez çalışmalarımda büyük desteğini gördüğüm Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Doç.Dr. Füsun Öner Eyüboğlu'na

Bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Doç.Dr. Şule Akçay, Yrd.Doç.Dr. Özgür Karacan ve Uzm.Dr. Gaye Ulubay'a

Tezimin oluşumunda sağladıkları yardım ve dayanışmadan dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Haldun Müderrisoğlu, öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma

Kardiyopulmoner egzersiz testi uygulamasında emeği geçen asistan arkadaşlarıma ve Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvar çalışanlarına

Ekokardiyografi çalışmalarımda desteğini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Melek Uluçam, Dr. Aslı Atar, Dr. Çağatay Ertan, Dr. Aliseydi Özgül'e

Biyokimya laboratuvarı çalışmalarında yardımlarından ötürü Doç.Dr. Derya Aldemir ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Tezimin istatistik aşamasında desteğinden dolayı Dr. İlyas Atar'a

Asistanlık eğitimim boyunca arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Her an yanımda olup desteğini hiç bir zaman esirgemeyen eşim Dr. Hüseyin Bozbaş'a

Emek, sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Şerife Savaş Bozbaş

Ankara 2005

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PHT), günümüzde kullanılmakta olan tedavi yaklaşımlarına rağmen yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Kalsiyum kanal blokörleri PHT tedavisinde en sık kullanılan ve en fazla tecrübeye sahip olunan ilaç grubudur. Ancak nöro-humoral inhibitör etkileri nedeniyle renin angiotensin sistemini inhibe eden ilaçlara ilgi artmaktadır. Biz çalışmamızda PHT'ü olan hastalarda bir angiyotensin reseptör blokörü olan losartan ile bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin ekokardiyografi, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) parametreleri ve endotelin-1 düzeyleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2005-Temmuz 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde Doppler ekokardiyografi ile PHT saptanan 63 hasta dahil edildi. Hastaların bazal klinik özellikleri, rutin laboratuvar sonuçları not edildi. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflaması ve borg dispne skorları belirlendi. Bazal durumda KPET yapıldı, kanda endotelin-1 düzeyleri çalışıldı. Tedavi sonrası Doppler ekokardiyografi ve KPET yapıldı, endotelin-1 düzeyleri çalışıldı.

Hastaların ortalama yaşları 63.7 ± 9.1 yıl ve %58,7'si kadın idi. Tedavi süresi ortalama 63.5 ± 14.2 olarak saptandı. Her iki grubun bazal klinik ve laboratuvar bulguları benzerdi ($p > 0.05$). Hastaların ortalama pulmoner arter basınçları (PAB) (37.1 ± 4.1 ve 33.2 ± 4.0 mmHg, $p < 0.05$) ve sistolik PAB'larında (49.3 ± 6.4 ve 44.6 ± 3.0 mmHg) tedavi ile anlamlı azalma saptandı. Her iki grup arasında etkinlik açısından fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). KPET parametrelerinden test süresi (5.0 ± 1.9 ve 5.5 ± 1.7 dk) ve iş yükünde (82.2 ± 30.6 ve 88.5 ± 27.8 watt) tedavi sonrası anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$). Nifedipin grubunda hem test süresinde hem iş yükünde anlamlı artış saptanırken ($p < 0.05$), losartan grubunda test süresindeki artış anlamlı ($p < 0.05$) iken iş yükündeki artış istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşamadı ($p = 0.053$). Endotelin-1 düzeylerinde tedavi öncesine göre düşüş saptandı ancak istatistiksel açıdan bu düşüş anlamlı değildi (0.95 ± 2.08 ve 0.77 ± 1.9 fmol/ml $p > 0.05$). Her iki grubun endotelin düzeyine etkisi benzer olarak saptandı ($p > 0.05$).

Bir angiotensin reseptör blokörü olan losartan Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan ortalama ve sistolik PAB'ını düşürmede, egzersiz süresi ve kapasitesini artırmada nifedipin kadar etkilidir. Hem losartan hem de nifedipinin kısa süreli kullanımının endotelin düzeyini düşürücü etkileri yok gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, kardiyopulmoner egzersiz testi, losartan, nifedipin

ABSTRACT

Despite using available therapeutic options pulmonary hypertension (PHT) has high mortality and morbidity. Calcium channel blockers are the most widely used drugs in the treatment of PHT. However interest has increased in the use of drugs that inhibit the renin angiotensin system because of their neuro-humoral inhibitory effects. In this study we aimed to investigate the effects of an angiotensin receptor blocker, losartan to that of a calcium channel blocker, nifedipin on echocardiographic, cardiopulmonary exercise test (CPET) parameters and endothelin-1 levels. .

Between January 2005 and July 2005 63 patients who underwent Doppler echocardiographic examination at Baskent University Hospital and identified as having PHT were enrolled in the study. Baseline clinical characteristics and laboratory results were noted. Patients' functional class according to New York Heart Association and Borg dyspnea score were determined. Basal CPET were performed and endothelin-1 levels were measured. After treatment Doppler echocardiography, CPET were repeated and endothelin-1 levels determined.

The average age of the study population was 63.7 ± 9.1 years and 58.7% of the participants were female. Mean treatment period was 63.5 ± 14.2 days. Both groups were similar in regard to baseline clinical and laboratory measures ($p > 0.05$). Compared to baseline after the treatment both mean (37.1 ± 4.1 vs 33.2 ± 4.0 mmHg; $p < 0.05$) and systolic (49.3 ± 6.4 vs 44.6 ± 3.0 mmHg; $p < 0.05$) pulmonary artery pressures (PAP) were decreased significantly. There was no difference between the two groups in terms of effectiveness ($p > 0.05$). Of the CPET parameters, exercise duration and work rate were increased significantly after the treatment (5.0 ± 1.9 vs 5.5 ± 1.7 min; $p < 0.05$ and 82.2 ± 30.6 vs 88.5 ± 27.8 ; $p < 0.05$ respectively). In nifedipin group increase in both exercise duration and work rate was significant ($p < 0.05$) while in losartan group only exercise duration was increased significantly ($p < 0.05$), increase in work rate did not reach to statistical significance ($p = 0.053$). Compared to baseline, mean levels of endothelin-1 decreased after treatment but this decrease did not reach to statistical significance (0.95 ± 2.08 vs 0.77 ± 1.9 fmol/ml $p > 0.05$). Both groups have similar effect on endothelin-1 levels ($p > 0.05$).

Losartan, an angiotensin receptor blocker is as effective as a calcium channel blocker for reducing Doppler echocardiographically measured mean and systolic PAP and improving exercise duration and capacity on CPET. Both nifedipine and losartan seems to have no effect on endothelin levels in patients having PHT at short term use.

Keywords: Pulmonary hypertension, cardiopulmonary exercise test, losartan, nifedipine.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NUMARASI
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Pulmoner hipertansiyon tanımı ve sınıflaması	
2.2 Pulmoner vazomotor kontrolün patofizyolojisi	
2.3 Pulmoner vasküler yeniden şekillenme patobiyolojisi	
2.4 Pulmoner hipertansiyon sınıflaması	
2.5 Pulmoner hipertansiyona yaklaşım	
2.6 Ekokardiyografi	
2.7 Doku doppler görüntüleme	
2.8 Kardiyopulmoner egzersiz testi	
2.8.1 Kullanılan egzersiz protokolleri	
2.8.2 Test öncesi hazırlıklar	
2.8.3 KPET parametreleri	
2.8.4 Pulmoner dolaşımın egzersize normal yanıtı	
2.8.5 Egzersize normal olmayan pulmoner dolaşımsal yanıt	
2.8.6 KPET ile pulmoner hipertansiyon tanısı	
2.9 Endotelin-1	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA	59
SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

ACE	:Angiotensin dönüştürücü enzim
ARB	:Angiotensin reseptör blokörü
AT	:Anaerobik eşik
BDS	:Borg dispne skoru
CO	:Kalp çıktısı
DDG	:Doku Doppler görüntüleme
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ET-1	:Endotelin-1
HRR	:Kalp hızı rezervi
$\Delta HR / \Delta VO_2$:Kalp hızı yanıtı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
LT	:Laktat eşığı
MET	:Metabolik eşdeğer
MVV	:Maksimum istemli ventilasyon
NYHA	:New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması
oSAB	:Ortalama sağ atriyum basıncı
P(A-a)O ₂	:Alveoloarteriyel oksijen farkı
PaO ₂	:Arteriyel oksijen basıncı
PCWP	:Pulmoner kapiller wedge basıncı
PHT	:Pulmoner hipertansiyon
RAS	:Renin angiotensin sistemi
RER	:Solunumsal değişim oranı
SR	:Solunum rezervi
SVDSÇ	:Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	:Sol ventrikül sistol sonu çapı
VCO ₂	:Karbon dioksit üretimi
VCO ₂ / VO ₂	:Gaz değişim oranı

VD/VT	:Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı
VE	:Dakika ventilasyonu
VE/VO ₂	:Oksijen için ventilasyon eşdeğeri
VE/VCO ₂	:Karbon dioksit için ventilasyon eşdeğeri
VO ₂	:Oksijen tüketimi, kullanımı

TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablo 2.4	Pulmoner hipertansiyon sınıflaması.....	5
Tablo 2.5.1	Pulmoner hipertansiyona tanısal yaklaşım.....	19
Tablo 2.8.1	KPET kesin ve kısmi kontrendikasyonları.....	25
Tablo 2.8.2	KPET sonlandırma nedenleri.....	26
Tablo 2.8.3	KPET endikasyonları.....	27
Tablo 2.8.4	Bisiklet ve treadmill karşılaştırılması.....	28
Şekil 1	Anaerobik eŐiŐin deŐerlendirilmesi.....	35
Tablo 2.8.5	KPET' nde pulmoner hipertansiyonun karakteristik özellikleri.....	39
Tablo 4.1	Hasta grubumuzun genel klinik özellikleri ve laboratuvar verileri....	48
Tablo 4.2	Hasta grubumuzun hastaneye başvuru yakınmaları.....	49
Tablo 4.3	Hasta grubumuzun ekokardiyografi ve arter kan gazı parametreleri...	50
Tablo 4.4	Hasta grubunun bazal SFT ve KPET parametreleri.....	51
Tablo 4.5	Nifedipin ve losartan grubundaki hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri.....	52
Tablo 4.6	Nifedipin ve losartan gruplarının bazal ekokardiyografi ve KPET parametreleri.....	53
Tablo 4.7	Genel hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi, KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi.....	55
Tablo 4.8	Nifedipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi, KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi.....	56
Tablo 4.9	Losartan grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi ve KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi.....	57
Şekil 2	Pulmoner vasküler yeniden Şekillenmeye etki eden temel ilaç grupları ve etki yerleri.....	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner vasküler yatakta olan basınç artışı olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner hipertansiyon kalp kateterizasyonu ya da girişimsel olmayan Doppler ekokardiyografi ile saptanabilmektedir.

PHT gelişen hastaların önemli bir kısmı efor kapasitesinde kısıtlanma, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, bayılma hissi, periferik ödem ve çarpıntı ile kliniğe başvurur. İzlemede, tedavi edilmeyen hastalarda pulmoner arter basıncının yüksek seyretmesi sağ ventrikül yetmezliği ve artmış mortalite ile sonuçlanmaktadır.

PHT etyopatogenezinde pulmoner vazokonstriksiyon, endotel fonksiyon bozukluğu, endotel ve düz kas hücresi çoğalması ve tromboz rol oynadığından tedavide vazodilatörler, antiproliferatif ajanlar ve antikoagulan tedavi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, diüretikler, pozitif inotropik ajanlar, antikoagulanlar, prostoglandin analogları ve inhale nitrik oksit bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Ancak mevcut tedavi yöntemleri ile hastaların semptomları kontrol altına alınamamakta ve mortalite hala yüksek seyretmektedir. Son yıllarda endotelin antagonistleri, fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörleri, ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) PHT tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan en önemli ilaç gruplarından biri kalsiyum kanal blokörleridir. Bu ilaçlar vazodilatör etkilerine ek olarak pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi ve mediyal kalınlaşmayı azaltıcı etkiye sahiptir. Kalsiyum kanal blokörlerinin yeniden şekillenmeyi engelleyici etkilerinin temel olarak vazodilatör etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Angiotensin dönüştürücü enzim akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunan ve aktivitesi kronik hipoksi ile artan bir enzimdir. Renin angiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ile dolaşımdaki angiotensin II düzeyi artar ve sonuçta sodyum ve su tutulumu olur. Angiotensin II bilindiği üzere güçlü bir pulmoner vazokonstriktör ajandır ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını artırıcı etkiye sahiptir. Renin angiotensin sisteminin bu istenmeyen etkileri ACE inhibitörleri ya da angiotensin reseptör blokörü kullanımı ile engellenebilmektedir. ACE inhibitörleri ile klinik tecrübe oldukça iyi sayılabilecek düzeyde iken ARB'nin PHT'ü olan hastalardaki kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) egzersiz sırasındaki solunumsal, kardiyak ve metabolik durumların izlenebildiği, hastanın semptom sınırlı olarak egzersiz toleransının değerlendirilebildiği bir testtir. KPET ile PHT tanısının doğrulanması, hastalık Şiddeti, prognozunun belirlenmesi ve tedavi yanıtı değerlendirilebilmektedir.

PHT gelişiminde endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler yeniden Şekillenmenin, vazokonstriksiyona ek olarak çok önemli patofizyolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Endotelin vazokonstriktör ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını indükleyici etkiye sahip bir peptid olup PHT’da vasküler yeniden Şekillenmeden sorumlu tutulmaktadır (2). Endotelin-I plazma düzeylerinin hastalığın Şiddeti ve prognozu ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında kliniğimizde pulmoner hipertansiyon tanısı ile izlenmekte olan hastalarda, kalsiyum kanal blokörleri ve angiotensin reseptör blokörleri kullanımının KPET parametreleri, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflaması, EKO bulguları ve semptomlar açısından etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI

Pulmoner dolaşım; her kalp atımıyla kalp çıktısına uyum sağlayan, düşük basınçlı ve yüksek akımlı damar yatağına sahiptir. Normal bireylerde pulmoner dolaşımdaki basınçlar sistemik dolaşımdaki basınçtan daha düşüktür. Pulmoner arter ve venler düşük basınca maruz kalan ince duvarlı damarlardır. Egzersize yanıt olarak, sistemik vasküler yapıdan farklı olarak kalp çıktısı artar, kanlanmayan kapiller damarların açılması, açık olan damarların dilatasyonu ile kan akımı artırılarak pulmoner damar basıncının önemli ölçüde artışı engellenir. Pulmoner dolaşımın bahsedilen özellikleri nedeniyle kısa süreli akım ve basınç değişiklikleri genellikle pulmoner hipertansiyona (PHT) yol açmaz. Ancak bu değişiklikler uzun süre devam ederse, vazokonstrüksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve damarlarda daralma meydana gelir. PHT gelişiminde öncelikle pulmoner vazokonstrüksiyonun geliştiği düşünülmektedir (3). Aşırı vazokonstrüksiyon düz kas hücrelerinde potasyum kanallarının artması veya anormal fonksiyonu ve endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (4,5).

Pulmoner vasküler yeniden şekillenme damar duvarının tamamını içerir. Endotelial hücreler, düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler, trombositler ve fibroblastları içeren, çoğalma ve obstrüktif değişiklikler ile karakterizedir.

Pulmoner hipertansiyon (PHT); ortalama pulmoner arter basıncının (oPAP) istirahatte 25 mmHg veya egzersizde 30 mmHg'nın üzerinde saptanması olarak tanımlanır (6).

2.2. PULMONER VAZOMOTOR KONTROLÜN PATOFİZYOLOJİSİ

Pulmoner vasküler tonüs, nöral uyarılar, potasyum kanalları, oksijen basıncı ve endojen vazoaktif maddeleri içeren birçok faktör ile sağlanmaktadır. Bu faktörler arasındaki dengenin bozulması ile pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve pulmoner vasküler yatakta kısıtlanma sonucu PHT gelişir (6).

1. Sempatik tonus: Büyük proksimal pulmoner arterler ve distal rezistan damarlar α ve β adrenerjik reseptörler içerir. Pulmoner damarlarda α adrenerjik uyarı vazokonstrüksiyona, β adrenerjik uyarı ise vazodilatasyona neden olur. Normal şartlarda α adrenerjik aktivite baskındır.

2. Hipoksi: Sadece pulmoner dolaşımda hipoksiye vazokonstrüksiyon yanıtı gelişir. Azalan oksijen basıncına yanıt olarak prekapiller arteriyollerde vazokonstrüksiyon gelişir.

Böylece kötü havalandırılan akciğer alanlarına perfüzyonun da azaltılması sağlanarak ventilasyon-perfüzyon dengesi normal düzeyde tutulur. Ancak hipoksiye uzun süre maruz kalınması pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile sonuçlanabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak potasyum kanallarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

3. Potasyum kanalları: Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastaların, kontrol grubu ve pulmoner venöz hipertansiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, pulmoner arterlerinde potasyumun kanal geçişinin azaldığı, hücre içi kalsiyum düzeyinin arttığı, voltaja bağımlı potasyum ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (7).

4. Vazoaktif maddeler: Pulmoner vasküler endotel çoğu maddenin sentezlendiği ve/veya metabolize olduğu bir alandır. Nitrik oksid (NO), endotelin-1 (ET-1), eprostenol, tromboksan en iyi tanımlanan ve pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde majör rolü olan maddelerdir.

PAH'da pulmoner damarlarda ET-1 ekspresyonunun arttığı ve endotelial NO sentaz (eNOS) ekspresyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.

Prostaglandin I₂ (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TxA₂) araşidonik asid metabolizmasının bir ürünüdür ve pulmoner vasküler endotelial hücrelerden salgılanır. PGI₂ vazodilatör özelliktedir ve düz kas hücre çoğalmasını inhibe eder. TxA₂ ise vazokonstriktör ve mitojen özelliktedir.

Serotonin pulmoner vazokonstriktör ve sistemik vazodilatör etkili bir ajandır.

Anjiyotensin II pulmoner dolaşımında vazokonstriktör etkilidir, pulmoner vasküler düz kas hücreleri ve sağ ventrikül miyositlerinde hipertrofiye katkıda bulunabilir (8). Pulmoner hipertansiyonda atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), trombosit kökenli büyüme faktör (PDGF) düzeyleri de artmaktadır.

Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların akciğerlerinde birçok vazokonstriktör madde bulunmasına karşın endotel hücrelerinin, pulmoner vazoaktif mediyatör salınımındaki dalgalanmalar üzerindeki rolü net olarak ortaya koyulamamıştır.

2.3. PULMONER VASKÜLER YENİDEN ŞEKİLLENME PATOBİYOLOJİSİ

Pulmoner hipertansiyon patolojik değişiklik olarak damar duvarının tamamını içeren kalınlaşma ile karakterizedir (9,10). Bu kalınlaşma endotelial hücreler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerini içeren hücrel komponentlerin hipertrofi ve hiperplazisi ile kollojen, elastin, fibronektin gibi bağ doku matriks bileşenlerinin depolanmasındaki artış nedeniyle oluşur. Pleksiform lezyonlar küçük muskuler pulmoner arterlerin anevrizmal dilatasyonu ve küçük kan damarlarının anjiyomatöz dilate ağları ile oluşur.

Pulmoner vasküler yeniden şekillenme; fiziksel (mekanik gerilme, damar duvarı stresi) ve kimyasal (hipoksi, vazoaaktif mediyatörler, büyüme faktörleri) çeşitli uyarılara yanıt olarak oluşur. Vasküler hücrelerin apoptozis yokluğu veya proliferasyonu önleyen faktörlerin eksikliği sonucu da oluşabilir. Hipoksiye bağlı uzamış vazokonstrüksiyon yeniden şekillenmeye neden olur. Ayrıca AT-II, ET-I, serotonin gibi vazoaaktif mediyatörler vasküler düz kas hücresi ve fibroblastların çoğalmasını uyarır.

Endotel hücre hasarı yeniden şekillenmenin önemli bir uyarıcı olarak düşünülmektedir. Hipoksi, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi sitokin üretimini direk uyarıcı role sahiptir. İnflamatuar hücreler (interlökin-1 gibi), sitokinler aracılığı ile vasküler düz kas hücre çoğalmasını uyarırlar (9-11).

2.4 PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI

Pulmoner hipertansiyon eskiden primer ve sekonder PHT olmak üzere iki gruba ayrılarak sınıflandırılırdı. 1998 yılında, benzer patofizyolojik mekanizmalar, klinik ve tedavi yaklaşımlarına dayanan 'Evian Sınıflaması' önerildi. 2003 yılında ise Evian sınıflamasında değişiklikler yapılarak daha kapsamlı, takibi kolay 'Venice klinik sınıflaması' yayınlandı ve otoritelerce de kabul gördü (Tablo 2.4).

Tablo: 2.4 Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması

2.4.1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

2.4.1.1. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH)

2.4.1.2. Ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon (FPAH)

2.4.1.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili faktörler (APAH)

2.4.1.3.1. Kollojen doku hastalıkları

2.4.1.3.2. Konjenital sistemik-pulmoner şantlar

- 2.4.1.3.3. Portal hipertansiyon
- 2.4.1.3.4. HIV infeksiyonu
- 2.4.1.3.5. İlaç ve toksinler
- 2.4.1.3.6. Diğer (tiroid hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, herediter hemorajik telenjiyektazi, hemoglobinopatiler, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)
- 2.4.1.4. Venöz veya kapiller tutulum ile ilişkili
 - 2.4.1.4.1. Pulmoner veno-oklusiv hastalık (PVOH)
 - 2.4.1.4.2. Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PCH)
- 2.4.1.5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN)
- 2.4.2. Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
 - 2.4.2.1. Sol taraflı atriyal veya ventriküler kalp hastalığı
 - 2.4.2.2. Sol taraflı kalp kapak hastalığı
- 2.4.3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
 - 2.4.3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - 2.4.3.2. İntertisyel akciğer hastalığı
 - 2.4.3.3. Uyku bozuklukları
 - 2.4.3.4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
 - 2.4.3.5. Yüksek rakımda uzun süre kalma
 - 2.4.3.6. Gelişimsel anomaliler
- 2.4.4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 2.4.4.1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
 - 2.4.4.2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
 - 2.4.4.3. Trombotik olmayan pulmoner embolizm (tümör, parazit, yabancı madde)
- 2.4.5. Diğer
 - 2.4.5.1. Sarkoidozis
 - 2.4.5.2. Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis
 - 2.4.5.3. Lenfanjiyomiyomatozis
 - 2.4.5.4. Pulmoner damar basısı (adenopati, tümör, fibrozan mediastinit)

2.4.1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon farklı etyolojide, klinik ve patolojik özellikleri paylaşan bir grup hastalığı kapsar. Pulmoner hipertansiyon şiddeti değişkendir fakat hastalığın seyri genellikle ilerleyici, prognozu kötüdür. Patolojisinde pleksiform lezyonlarla birlikte pleksojenik arteriyopati, trombotik lezyonlar, intimal fibrozis ve mediyal hipertrofi gözlenmektedir.

PAH olan hastalarda (hastaların en az %60'ında) başlangıç semptomu sıklıkla egzersiz dispnesidir. Akciğer ve kalp hastalıklarının aksine nefes darlığı rahatlamaksızın zamanla artar. Göğüs ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı egzersizle de ortaya çıkabilen diğer semptomlardır. Egzersizle anjina tipi göğüs ağrısı ve bayılma hissi (senkop) PAH olan hastalarda sağ ventrikül yüklenmesi ve kalp çıktısının sınırlandığını düşündürmesi nedeniyle kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir.

Yorgunluk zamanla artar, WHO fonksiyonel sınıflaması ve altı dakika yürüme testi ile hastalığın ilerleyişi veya tedaviye yanıtı değerlendirilebilir.

Fizik muayenede pulmoner arter basıncında artma ve sağ kalp yüklenme bulguları olan S₂' de sertleşme, sağ ventrikül dilatasyonuna bağlı S₂' de çiftleşme ve triküspit kapak yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm duyulabilir. Sağ ventrikül genişlemesine bağlı olarak sağ ventrikül vuruları ekspiryum sonunda sternum üzerinde hissedilebilir. Uzun süreli sağ ventrikül yetersizliği, boyun venlerinde dolgunluk ve periferik ödeme neden olabilir hatta ileri dönemde hepatomegali ve asit görülebilir.

Akciğer grafisinde ana pulmoner arter ve hiler pulmoner arterlerde genişleme tipik bulgularıdır. Sağ interlober pulmoner arter çapının erkeklerde 16mm, bayanlarda 15mm üzerinde olması PHT'ü düşündürür. Budanmış ağaç görünümü saptanabilir. Genel olarak PAH'da akciğer parankimi normaldir, konjesyon veya infiltrasyon izlenmez. Akciğer grafisinde kardiomegali saptanması veya yan grafide kalbin sternum arkası alanın 1/3'ünü kaplaması durumunda sağ ventrikül büyümesi olarak değerlendirilebilir.

EKG'de sağ ventrikül hipertrofi bulguları, sağ aks sapması, sağ atriyum büyümesine ait bulgular sıklıkla saptanır. V1-V3 derivasyonlarında R dalga boyutunun artması ve T negatifliği veya ST segment değişiklikleri sağ ventrikül hipertrofisi veya iskemiye gösterir.

Arter kan gazı (AKG) tipik olarak hafif-orta şiddette hipoksemi ve solunumsal alkaloz ile uyumludur (ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun göstergesidir).

Aşık pulmoner arteriyel hipertansiyonda pulmoner arter basıncı (PAB) belirgin olarak artar; ağır hastalıkta ise PAB sistemik dolaşım basıncına yaklaşabilir. Sağ atriyum basıncının artması ve kalp çıktısının azalması ileri evre hastalığı gösterir.

Ulusal sağlık enstitüsünün primer pulmoner hipertansiyon (PPH) için hasta kayıtlarında ortalama PAB 60 ± 18 mmHg, sağ atriyum basıncı 9 ± 6 mmHg ve ortalama kardiyak indeks 2.27 ± 0.9 L/(mm.m²) saptanmıştır. Pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) genellikle normal veya azalmıştır (12). Diyastolik PAB ve PCWP (genellikle 6 mmHg dan yüksek değildir) arasındaki farkın artması PAH göstergesidir ve PAH ile pulmoner venöz hipertansiyon (PVH) arasında ayırıcı tanıda önemlidir.

2.4.1.1. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH)

PHT sınıflaması üçüncü dünya konferansında (Venice 2003) son şeklini almıştır. Primer PHT tanımı yerine idyopatik (İPAH) ve genetik araştırmalar sonucu genetik geçiş saptanırsa ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon (FPAH) olarak isimlendirilmektedir. Bu son sınıflamanın daha doğru, uygun ve tamamlayıcı klinik yaklaşıma olanak sağladığı düşünülmektedir.

İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon PAH içinde en çok araştırılan ve üzerinde çalışılan, diğer PHT tiplerine göre daha nadir saptanan küçük pulmoner arterlerin tutulumuyla karakterize bir gruptur.

İnsidansı yılda 1-2/milyon olarak tahmin edilmektedir. Özellikle genç erişkinlerde (3-4. dekad) ve kadınlarda (1.7/1) daha sık rastlanır.

Patolojisinde; damar lümeni trombotik, intimal ve mediyal değişiklikler nedeniyle daralmıştır. Pulmoner dolaşımdaki insitu veya embolik tromboz yeniden şekillenmeye katkıda bulunur.

Patogenezinde; devam eden hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks protein üretimi, inflamasyon ve tromboz rol oynamaktadır.

Tedavi verilmeyen grupta ve sağ ventrikül yetmezliği geliştiği zaman prognoz kötüdür. Ortalama PAB 85 mmHg'nin üzerinde, ortalama sağ atriyum basıncı (oSAB) 20 mmHg'nin üzeri ve kardiyak indeks 2 L/(min.m²)'nin altında olması kötü prognozla ilişkilidir. NYHA Evre IV'de sağkalım yaklaşık 6 aydır.

Ölüm nedeni ilerleyici sağ kalp yetmezliği ve ani ölüm olarak saptanmıştır. Pnömoni bu grupta sıklıkla fataldir; alveoler hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona ve PHT'nun şiddetlenmesine yol açarak, yetersiz kalp çıktısı ve kardiyojenik şok ile sonuçlanır. Ani

ölümün olası nedenleri; bradiaritmiler, taşiaritmiler, akut pulmoner emboli, pulmoner hemoraji ve ani gelişen sağ ventrikül iskemisi.

2.4.1.2. Ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon (FPAH):

Ailesel PAH otozomal dominant olarak genetik geçiş gösteren bir hastalıktır. Ancak etkilenim farklılık göstermektedir, yani bireylerin hepsinde hastalık gelişmemektedir. 2000 yılında kemik morfojenik protein reseptör tip II geni (BMP2) ailesel PAH'dan sorumlu gen olarak gösterilmiştir (13).

2.4.1.3. PAH ile ilişkili faktörler:

2.4.1.3.1. Bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH:

Pulmoner hipertansiyon skleroderma, mikst bağ doku hastalığı, SLE, RA gibi bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilmektedir. Bu grup hastalıklarda PHT parankimal akciğer hastalığı ile birlikte olabilir veya parankim hastalığı olmaksızın saptanabilir.

İPAH ile bağ doku hastalıkları ile ilişkili PHT çoğunlukla örtüşmektedir. Semptomların benzer olması, bayanlarda daha sık görülmesi, Raynould fenomeni, Romatoid faktör (RF) yüksekliği, ANA pozitifliği her iki grupta da olabilir. Ancak bu grupta bayanlar daha ileri yaşta, Raynould fenomeni insidansı daha yüksektir ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanabilir.

Patolojisi İPAH ile benzerdir. Pleksojenik arteriyopati, intravasküler tromboz (muhtemelen artmış koagulasyona bağlı) PHT'a katkıda bulunur. Dolaşımdaki antifosfolipid antikorları artmış koagulasyon durumuna örnek verilebilir (14). Patogenezinde küçük damarların tromboz ile tıkanması ve yeniden şekillenme ile pulmoner dolaşımın kısıtlanması PHT gelişiminde önemlidir. Akut hipoksik vazokonstriksiyon ve pulmoner damarlara normal olmayan akciğer parankiminin basısı PHT gelişimine katkıda bulunabilir. Hücresel düzeyde PHT gelişim mekanizması hakkında çok az bilgi vardır. Sklerodermalı hastalarda plazma endotelin-1 düzeylerinin yükselmesi bu potent vazokonstriktör maddenin PHT gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (15). PHT gelişen SLE'li hastalarda dolaşımda antiendotelial hücre antikorlarının saptanması immunolojik patogenezi düşündürmektedir (16). Skleroderma' da PHT sıklıkla gözlenir, prevalansı %9-13 olarak saptanmıştır (17,18). Sklerodermanın CREST formunda kor pulmonale ve ölüme neden olan şiddetli PHT gelişir.

Sklerodermanın parankim tutulumu interstisyel fibrozis şeklindedir. Ancak PHT şiddeti ile fibrozis derecesi korele değildir. CREST formunda en çok dikkat çeken hastalar

özellikle parankim tutulumu olmaksızın malign PHT nedeniyle kaybedilirler (18). Sklerodermada DLCO %55'in altında ise PHT kuvvetle düşünülmelidir (19). Küçük arter ve arteriyollerde endotel hücre hasarı, intimal ve mediyal hücre proliferasyonu ve fibrozis önemli patolojik lezyonlardır. Birkaç çalışmada sklerodermalı hastaların ellerini soğuk suya daldırmakla pulmoner vazokonstriksiyon geliştiği doğrulanmıştır (20). Bu durum pulmoner damarların vazokonstriksiyonu olarak tanımlanmış ve vazospazmın yaygın bir bozukluk olduğu kanıtlanmıştır.

Mikst bağ doku hastalıkları; SLE, skleroderma, Sjögren sendromu ve PM özelliklerinden oluşan bir sendromdur. PHT ve kor pulmonale sık değildir fakat klinik seyri belirgin olarak etkiler; ölümcül sonuçlara neden olabilir (21). Solunum fonksiyon testlerinin sıklıkla interstisyel akciğer hastalıklarını düşündürmesine rağmen 'pulmoner vaskülopati' tipik olarak daha baskındır. Pulmoner vaskülopati; pulmoner arter ve arteriyollerde intimal kalınlaşma, mediyal hipertrofi ve pleksiform lezyonlar ile karakterizedir.

SLE'li hastaların %50-70'inde akciğer tutulumu saptanır ancak PHT insidansı oldukça düşüktür (yaklaşık olarak %14) (22). İnvaziv olmayan Dopler EKO ile yapılan çalışmalarda SLE tanısı sonrası dönemde PHT insidansı %43 olarak bildirilmiştir (23). Bağ doku hastalıkları ile ilişkili PHT tanısında; difüzyon kapasitesinde azalma pulmoner vasküler hastalık varlığında duyarlı ancak spesifik değildir. Sağ kalp kateterizasyonu ile ayırıcı tanı sağlanır. İnvaziv olmayan dopler EKO ortalama PAB'nı hesaplamada değerlidir.

Bağ doku hastalıkları ilişkili PHT tedavisinde nifedipin, kaptopril ve inhaler NO ile tedavide faydalı etkiler bildirilmiştir (24, 25, 26).

Sklerodermalı hastalarda PGI₂ infüzyonunu ile egzersiz kapasitesinde ve kardiyopulmoner hemodinamide düzelme saptanmış ancak sağkalım üzerine etki saptanmamıştır (27). PGI₂ infüzyonu PHT'nu olan SLE'lu hastalarda faydalı bulunmuştur (28). Bağ dokusu hastalıklarında inhale iloprost ve subkütan treprostini etkili bulunmuştur (29, 30).

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PHT ayrı olarak incelenmesine rağmen genellikle tedaviye yanıt olarak IPAH'a benzer yanıt verdiği düşünülmektedir.

2.4.1.3.2. Konjenital sistemik pulmoner şantlara bağlı PHT

Pulmoner hipertansiyon konjenital kalp hastalıklarının sık bir belirtisidir. Ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA) veya aortopulmoner pencere defekti gibi konjenital anomalilerde patolojik özellik; soldan sağa şant nedeniyle pulmoner vasküler yatağa doğru kan akımının kronik olarak artmasıdır.

Eğer primer neden düzeltilemez ise pulmoner arterlerde yapısal değişiklikler nedeniyle pulmoner vasküler rezistans (PVR) progresif olarak artar. Sonuçta PVR artışı şant akımının yönünü tersine çevirir, şiddetli egzersiz intoleransı ve siyanoz gelişir (Eissenmenger sendromu). Patolojik lezyonların gelişimi ile PVR artışı arasında korelasyon saptanmıştır.

Mediyal hipertrofi ve intimal hiperplazi geri dönüşlü değişikliklerdir. PVR arttıkça intimal hiperplazi artar, vasküler lümen daralır ve pleksiform lezyonlar oluşur. Pleksiform lezyonlar ve fibrinoid nekroz; ilerlemiş, geri dönüşü olmayan değişiklikleri gösterir. Temel tedavi; şiddetli PHT gelişmeden önce cerrahi tedavi yaklaşımıdır. PHT gelişim süreci sol-sağ şantın anatomik yerleşimine, genetik özelliklere ve kan akım hızına bağlıdır. Şiddetli PHT gelişen vakalarda PGI₂'nin sürekli IV infüzyon şeklinde verilmesiyle uzun dönemde hemodinamide ve yaşam kalitesinde düzelmeye saptanmıştır(31).

2.4.1.3.3. Portal hipertansiyon ile ilişkili PHT

Pulmoner hipertansiyon karaciğer hastalıkları ile birlikte olabilir. Siroz gelişen karaciğer hastalıklarında PHT gelişimi % 2-3.1 olarak tahmin edilmektedir. Porto-pulmoner hipertansiyonun klinik ve patolojik özellikleri İPAH'a benzer fakat bu hastalarda tipik olarak portal hipertansiyon bulguları da saptanır. Sağ kalım yaklaşık 2-86 aydır, karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonun sağkalım üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (32). Karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda PHT şiddetinde düzelmeye olduğu gösterilmiştir (33).

2.4.1.3.4. HIV enfeksiyonu ile ilişkili PHT

Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, HIV'in uyardığı VEGF veya HIV-1/glikoprotein 120'nin indüklediği ET-1 veya genetik yatkınlık rol oynayabilir.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda tahmin edilen PHT insidansı (% 0.5), tahmin edilen İPAH insidansından daha fazladır. PHT şiddeti ile HIV enfeksiyonu şiddeti arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (34). Patolojik değişiklikler İPAH'a benzer, klinik özellik olarak çok az farklılık saptanmıştır. Tedavi ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle vazodilatör, antikoagulan ve antiretroviral tedavi için net bir öneri bulunmamaktadır.

2.4.1.3.5. İlaç ve toksinlerle ilişkili PHT

Aminoreks, fenfluramin ve iştah kesici ilaçların PAH insidansını artırdığı bilinmektedir (35). İştah kesici ilaçlara bağlı PAH patolojik özelliği pleksojenik arteriyopati ile uyumludur. Nedeni kesin belli olmamakla birlikte dolaşımdaki 5-HT düzeyinin artması vazokonstriktör etki gösterir, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarır ve trombosit agregasyonunu artırır (36). Tedavisi diğer pleksojenik pulmoner arteriyopati ile benzerdir. Toksik yağ sendromu pnömonitisi (ARDS'ye neden olan, eosinofili ile karakterize) saptanan hastaların %20'sinde PHT gelişir ve kendiliğinden geriler. %1.5 olguda PHT kalıcı olabilir, İPAH'dan klinik ve patolojik olarak ayırımı zordur.

2.4.1.4. Venöz veya kapiller tutulum ile ilişkili PHT

Klinik ve patolojik olarak postkapiller ven ve venüllerde daralma ile karakterize nedeni bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Nedeni bilinmeyen PHT vakalarının yaklaşık %10'unda saptanabilir. Sadece 150 adet vaka bildirilmiştir. Çocuk ve genç erişkinlerde saptanır, hastalar genellikle 50 yaşın altındadır. Erkeklerde daha sıktır (E/K = 2/1). Sonradan gelişen formu ilacın uyardığı pulmoner veno-okluziv hastalık (PVOH); bleomisin, karmustin, mitomisine bağlı gelişebilir patolojik olarak PVOH tipik bulguları saptanır. Kemik iliği nakli (KİT) ve malignitelerle de ilişkili olabilir.

Patolojisinde pulmoner venlerde arteriyalizasyon, intimada eksantrik fibrozis, mediyal hipertrofi, organize ve rekanalize trombüsler ile karakterizedir. Genellikle küçük postkapiller pulmoner venler en fazla olmak üzere orta ve büyük pulmoner venler de etkilenmiştir. Alveoler kapiller konjesyon ve hemosiderozis görülebilir. Uzun dönemde hidrostatik pulmoner ödem bulguları, prekapiller arteriyollerde intimal fibrozis, media tabakasında fibrinoid nekroz saptanabilir.

Hastalar genellikle nefes darlığı ile başvurur, tanı için diğer sık rastlanan nedenler dışlanmalıdır. Akciğer grafisinde septal kalınlaşma, interstisyel infiltratif görünüm, plevral efüzyon, üst lob venlerinde genişleme ve sol ventrikül genişleme bulguları gözlenebilir. HRCT'de interstisyel septal kalınlaşma, yama şeklinde buzlu cam görünümü saptanabilir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi tanıda yardımcı değildir.

PVOH ile İPAH ayırıcı tanısı oldukça zordur. PVOH tanısında açık akciğer biyopsisi ile kesin tanı koyulabilir. Etkin medikal tedavisi yoktur. Kalsiyum kanal blokerleri, inhale NO, IV/inh PGI₂, pulmoner mikrovasküler basıncı artırarak şiddetli pulmoner ödeme neden olabilir. Antikoagulan tedavi ve transplantasyon önerilmektedir.

Pulmoner veno-oklusiv hastalık (PVOH) ve Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PCH) hastalıklarının her ikisinde de pulmoner parankimdeki değişiklikler (pulmoner hemosiderozis, interstisyel ödem ve lenfatik dilatasyon gibi), pulmoner arteriyel intimal fibrozis ve medyal hipertrofi benzerdir (37,38).

Patolojik ve klinik özellikleri benzer olan bu grupta epoprostenol ile tedavi sırasında pulmoner ödem gelişebilir (39,40). Tedavide diğer PAH'da uygulanan tedaviler denenebilir, ancak vazodilatör tedaviler özellikle epoprostenol pulmoner ödem gelişme riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Prognozu kötüdür.

Sonuç olarak tanı konduğu zaman transplantasyon açısından değerlendirilmelidir.

2.4.1.5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN)

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda siktir. 1000 canlı doğumda 1.9 rastlanır ve mortalitesi %11'dir. Bu sendrom ekstrauterin yaşama uyum sağlayamama, PHT ve ekstrapulmoner sağ-sol şanta neden olan PDA, foramen ovale ve hipoksemi ile sonuçlanır. Annenin aspirin veya indometazin kullanımı sonrası, konjenital diyafragma hernisi veya pulmoner hipoplazi nedeniyle pulmoner damarların gelişmemesi, hipoksi, mekonyum aspirasyonu ve asidoz PPHT nedenleridir (41, 42). Genetik anomaliler bu sendroma yatkınlığa sebep olabilir. PPHT'de metabolik bozukluklar düzeltilmeli ve infeksiyon varsa tedavi edilmelidir.

2.4.2. Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

Pulmoner arter basıncının pasif olarak artması, pulmoner arteriyollerde daralma ve obstrüksiyonu sonucu yeniden şekillenme ile karakterizedir. Pulmoner venöz basınç, sol kalp yetmezliği, pulmoner venlere dıştan bası ve venooklüziv hastalıklara bağlı olarak yükselebilir.

2.4.2.1. Sol taraflı atriyal veya ventriküler kalp hastalığına bağlı PHT

Sol ventrikül yetmezliğinde pulmoner dolaşımında akım ve basınçla ilişkili, pasif olarak pulmoner arter basıncı artar. İlk olarak artan sol ventrikül diyastol sonu basıncı, pulmoner vasküler yatak tamamen doluncaya kadar pulmoner kan volümünü artırır. Bu aşamada sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki ek bir artış pulmoner arter basıncını artırır. Eğer pulmoner arter basıncı kritik mikrovasküler basınç noktasını (yaklaşık 25 mmHg) aşarsa, pulmoner interstisyel alana sıvı geçişi olur, bu olay devam ederse alveoler ödem sıvısı nedeniyle küçük pulmoner arterlere kompresyon ile ilişkili olarak PVR artar ve akciğer

volümleri azalır. Lokalize hipoksik vazokonstrüksiyon PAB artmasına katkıda bulunabilir. Bu akut değişiklikler primer problem olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesiyle pulmoner vasküler yatakta aşırı hasar gelişmeden önce geri dönüşümlü olmaktadır.

2.4.2.2. Sol taraflı kalp kapak hastalığına bağlı PHT

Mitral stenoz sol atriyal basıncı artırarak PHT'na neden olur. Patolojik değişiklikler mediyal hipertrofi, pulmoner arter ve venlerde fibrozis ile karakterizedir.

Tanı genellikle ekokardiyografi ile konmaktadır.

Sonradan gelişen kalp kökenli patolojilere bağlı PHT, kapaktaki darlığın balon valvotomi, açık komissurotomi veya mitrak kapak değişimi (MVR) sonrası genellikle geri dönüşümlüdür. Ancak uzun süreli hastalıkta yeniden şekillenmeye bağlı değişiklikler tamamen geri dönüşlü olmayabilir, PHT devamlılık gösterebilir (43).

2.4.3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonun en sık nedenidir. Hasta altta yatan akciğer hastalığına bağlı şikayetler ile başvurabilir, prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır. Patolojik özellikler solunum sistemi hastalığı ve kronik hipoksiye bağlı yeniden şekillenme ile ilişkilidir.

2.4.3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)

Stabil KOA'da PHT genellikle hafif derecededir (ortalama PAB 20-42.5 mmHg) ve progresyonu yavaştır (44). PHT gelişimine birkaç mekanizma katkıda bulunur. En önemlisi akut hipoksik vazokonstrüksiyona neden olan alveoler hipoksidir. Yaygın alveoler hipoksi yaygın vazokonstrüksiyona, pulmoner dolaşımda düz kas hücre hipertrofisi ve yeniden şekillenmeye neden olur. Pulmoner arter basıncı artmaya devam ederse sağ ventrikül işi artmaktadır.

Pulmoner vasküler yatak destrüksiyonu diğer nedenlerden biridir. Akciğer volümünde artma nedeniyle artan alveol içi basıncın alveoler damarlara basısı ile PAB ve PVR artar.

Uykunun REM döneminde hipoventilasyon sonucu KOA'da belirginleşen hipoksemi PAB'nı artırır; şiddetli PHT ve korpulmonale ile sonuçlanabilir.

Hipoksi ve/veya akciğer hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisi

Bu grup hastalarda altta yatan solunum sistemi hastalığı veya hipoksinin düzeltilmesi tedavinin esasını oluşturmaktadır.

Oksijen tedavisi obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında hipoksiyi düzeltebilir. Oksijen tedavisi ile PAB ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (45); PVR'daki azalma ise

orta derecededir. Oksijen ile destek tedavi KOAH'da sağkalımı uzatmakta ancak akciğer fonksiyonlarında değişikliğe neden olmamaktadır. Maksimum vazodilatör etki; uzun süreli (16 saatten fazla) ve özellikle uykuda kullanım ile sağlanır. Uzun süreli oksijen kullanımı ile ortalama PAB azalması sadece hipoksik vazokonstrüksiyonu azaltmayıp, aynı zamanda pulmoner damarlarda bazı morfolojik değişiklikleri de kısmen geri döndürdüğünü düşündürmektedir. Restriktif akciğer hastalıklarında uzun dönem oksijen tedavisinin etkinliği prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Göğüs duvarı patolojisi olanlarda restriksiyon ve hipoventilasyon gelişmesi nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisi gerekebilir.

Akciğer hastalığına bağlı gelişen PHT tedavisinde vazodilatörlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Ancak KOAH atak sırasında hipokseminin derinleşmesi ve hiperkapni nedeniyle PHT şiddeti artabilir, bu nedenle sağ kalp fonksiyonları ve sağ kalp yetmezliği bulguları kötüleşebilir. PHT'nu olan KOAH'lı hastalarda farmakolojik tedavide selektif pulmoner vazodilatörlerin olmayışı, V/P dengesinde kötüleşme, arteriyel oksijen basıncında azalma, hipotansiyon ve taşikardiye neden olabilir. Bu nedenle KOAH ve restriktif akciğer hastalığına bağlı PHT'da genel olarak vazodilatör tedavi önerilmez ancak selektif vazodilatörler tedavide yararlı olabilir (46).

2.4.3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı

Pulmoner hipertansiyon gelişim mekanizması KOAH' dakine benzerdir. Hipoksik vazokonstrüksiyon, akciğer damar yapılarının fibrozis ile daralması veya basısı, akciğer volüm kaybı, damar yapılarının destrüksiyonu PHT gelişimine katkıda bulunur. Parankimal restriktif akciğer hastalığı ile PVR ve akciğer volümleri arasında ilişki iyi tanımlanmıştır (47). Vital kapasite beklenenin %50'si ise istirahatte PHT saptanırken, %50-80 arasında ise sadece egzersizde PHT saptanabilir.

2.4.3.3. Uyku bozuklukları

Şiddetli uyku-apne sendromu (UAS) olan hastalarda periyodik olarak oksijen desatürasyonuna bağlı PAB yüksekliği gösterilmiştir (48). PAB'nda bu periyodik artışlar UAS' nda saptanmasına rağmen devam eden basınç yükseklikleri tek başına UAS olan hastalarda sıklıkla saptanmaz. Altta yatan obstrüktif akciğer hastalığı, hipoksemi, hiperkapni, kalp yetmezliği veya obezitesi olan hastalarda UAS, PHT gelişimini kolaylaştırır.

Uyku-apne sendromunda PHT gelişimini başlatan ve devam ettiren en önemli faktör; hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon, hiperkapni (solunumsal asidoz ve vazokonstrüktör yanıt), nefes alma sırasında negatif intratorasik basıncın venöz basıncı artırmasıdır.

UAS olan hipoksemi saptanmayan hastalarda nazal sürekli pozitif basınç tedavisi ile PHT'un düzeldiği gösterilmiştir (49).

2.4.3.4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları

Göğüs kafesi deformitesi, diyafragma hastalıkları, nöromuskuler hastalıklar ve spinal sinir hasarı gibi alveoler hipoventilasyona neden olan durumlarda, solunum sistemine mekanik veya anatomik sınırlama ile akciğerlerde volüm kaybına neden olarak PHT gelişebilir (50). Alveoler hipoventilasyon sonucu hipoksi ve hiperkapni pulmoner vazokonstrüksiyonu ve PHT'ü uyarır. Ayrıca atelektazi ve enfeksiyon gibi ek patolojiler ventilasyon-perfüzyon dengesini değiştirerek hipoksik vazokonstrüksiyonu devam ettirir.

2.4.3.5. Yüksek rakımda uzun süre kalma

Duyarlı kişilerde yüksek rakım saatler içinde alveoler hipoksi ve akut PHT'a neden olabilir (51). Uzun süre yüksek rakımda kalmak PHT ile sonuçlanabilir ve oksijen tedavisi ile normale dönmeyebilir. Bu da yeniden şekillenmeyi düşündürmektedir (52). Yüksek rakımla PHT gelişiminde kişisel farklılıklar, özellikle genetik yatkınlık önemli olabilmektedir (53). Hipoventilasyon ve polistemi PHT şiddetini artırabilir. Tedavide alçak rakımlı bölgelere yerleşilmesi önerilmektedir.

2.4.3.6. Gelişimsel anomaliler

Yenidoğan pulmoner hipertansiyonunun nadir fakat ölümcül bir nedenidir (54). Bu hastalık alveoler epitele komşu kapillerde yetmezlik ve bu nedenle gaz değişiminde bozulma, bronkoarteriyel ağdaki venlerde anomali ve küçük pulmoner arterlerde mediyal kalınlaşma ile karakterizedir. Hastalar ekstrakorporal membran oksijenasyonu ile tedavi edilebilir fakat genellikle fataldir.

2.4.4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon

2.4.4.1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu

Akut pulmoner tromboemboli (PTE) genellikle önemli ölçüde PHT'a yol açmamaktadır. Ancak altta yatan akciğer-kalp hastalığı olanlarda veya pulmoner vasküler yatağın yarısından fazlasının tıkalı olduğu hastalarda PHT gelişebilir. Akut tromboembolik hastalıklardaki PHT sadece vasküler obstrüksiyona bağlı değil, hipoksik vazokonstrüksiyon, pulmoner vasküler endotel ve trombositlerden salınan ajanlara da

bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Akut PTE nedeniyle gelişen PHT'nun büyük bir kısmı 3 hafta içinde geriler. % 0.1-0.5 vakada PHT devam eder, pıhtı rezolüsyonunda gecikme veya rekürren emboliler nedeniyle PHT ilerleyicidir (55).

Bu hastalık kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPHT) sendromu olarak adlandırılır ve genellikle hayatı tehdit eden bir durumdur. KTEPHT etyolojisi bilinmemektedir. Çoğu hasta DVT veya PTE öyküsü olmaksızın geç evrede başvurmaktadır. Pulmoner endotelde yada koagülasyon yolunda anormallik saptanmış ancak %10 kadar hastada antikardiyolipin antikoru da yüksek saptanmıştır (56). Patolojisinde proksimal pulmoner arterler organize pıhtı ile daralmıştır, pıhtı periferel damarlara kadar uzanabilmektedir. Genellikle pulmoner vasküler yatağın %40'dan fazlası tıkanmıştır. Diğer bir faktör vasküler yatağın anatomik olarak obstrüksiyonu olabilir.

KTEPHT'da diğer PHT nedenleri gibi vasküler yeniden şekillenme bulguları tipiktir. Proksimal arterlerde akımın obstrüksiyonu, tam olmayan pıhtı rezolüsyonu ve küçük arterlerde yeniden şekillenme ile PVR artarak, PHT ve azalmış sağ ventrikül kontraktilitesine neden olur.

KTEPHT klinik özellikleri spesifik değildir. Dikkatli bir sorgulama ile DVT, ani başlayan dispne, atriyal fibrilasyon ve senkop öyküsü araştırılmalıdır. Çoğu hasta semptomsuz olabilir. Tanıda PAH dışlanmalıdır. PAH'dan farklı olarak V/P sintigrafisinde yama şeklinde subsegmental defekt saptanabilir veya sintigrafi sonucu normal olabilir. Pulmoner vasküler tıkanma derecesi V/P sintigrafisi ile tahmin edilenden daha şiddetli olabilir (57). EKO, PHT derecesini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede faydalıdır. BT pulmoner anjiyografi ile proksimal pulmoner arterlerdeki büyük pıhtılar saptanabilir ancak distal pulmoner arterlerde duyarlılığı azalır. Akut PE için standart testler; V/P sintigrafisi, alt ekstremite venöz dopler USG ve BT pulmoner anjiyografidir. Ancak akut ve kronik ayırımı oldukça güçtür. Bu nedenle KTEPHT tanısında pulmoner anjiyografi sıklıkla gereklidir. Embolik lezyonda vebler, kese şeklinde defektler, bandlar, intimal düzensizlik kronik emboli ve rekanalizasyonu düşündürür. Fiberoptik pulmoner anjiyografi proksimal pulmoner arterlerin direkt görüntülenmesini sağlar, özel merkezlerde tromboendarterektomi için seçilen hastalarda kullanılabilir. Bu grup hastada tromboendarterektomi hemodinamik ve fonksiyonel durumda belirgin düzelmeye sağlar. NYHA evre III-IV hastaları işlem sonrası Evre I-II'ye indirebilir. Eğer pıhtı ulaşılabilir bir yerde ise ve pulmoner basınç yüksekse hastalar tromboendarterektomi için iyi bir aday olarak kabul edilmektedir. Cerrahi olarak düzeltilebilir olması için emboli

ana, lobar veya proksimal segmental dallarda olmalıdır. Endarterektomi sonrası PVR yaklaşık olarak %65 azalmaktadır. Hastalar tolere edebilirse ömür boyu antikoagulan tedavi ve V.cava inferiora filtre takılması önerilmektedir. İşlem mortalitesi yaklaşık % 4-25' dir (58). İşlem sonrası mortalite ve morbiditeye koroner bypass öyküsü, reperfüzyon pulmoner ödem, sağ ventrikül yetmezliği katkıda bulunur. Endarterektomi sonrası açıklığı sağlanan damar bölgesine pulmoner kan akımının artmasıyla operasyon sonrası geçici hipoksemi gelişebilir.

2.4.4.2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu ve trombotik olmayan pulmoner emboli

Tümör veya trombüs ile pulmoner emboli: Distal pulmoner arterler tromboembolik pıhtı, tümör embolisi ve insitu trombüslerle tıkanabilir. Yavaş gelişen nefes darlığı, ölü boşluk ventilasyonunda artma meydana gelir. Patolojik incelemede rastlantısal olarak saptanabilir.

Orak hücre hastalığı ve diğer mikst hemoglobinopatiler: Orak hücre hastalığı, Hb S, HbC, S-B talasemi pulmoner dolaşımı tutabilir. Retrospektif çalışmalarda orak hücre hastalığı olan hastaların %40'dan fazlasında orta-şiddetli PHT saptanmıştır (58). 'Akut göğüs sendromu' olarak tanımlanan ateş, plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı, lökositoz, hipoksemi, pulmoner infarkt ile hastaneye başvururlar. Pulmoner mikrosirkülasyonda insitu trombozlar nedeniyle pulmoner vasküler darlık gelişmesi bu sendromun sık rastlanan komponentini oluşturur. Akut göğüs sendromundan sağ kalanlarda pulmoner vasküler damarlardaki daralmanın kümülatif etkisiyle pulmoner fibrozisi içeren kronik pulmoner hastalık, PHT, kor pulmonale gelişmektedir. Tedavide esas olan oksijen basıncını yeterli düzeyde tutmak, infeksiyonların tedavisi ve hidrasyonun sağlanmasıdır. Antikoagulan tedavi önerilmez, hayatı tehdit eden hipoksemide kan transfüzyonu planlanabilmektedir.

2.4.5. Diğer nedenler

2.4.5.1. Sarkoidozis

Hastalık evresine bağlı olarak PHT görülme sıklığı değişkendir. Evre III'de %50'den fazla olguda PHT gelişebilir. PHT şiddeti değişkendir. Sarkoidozda PHT gelişimine neden olarak hipoksi, vasküler yatakta harabiyet ve fibrozis, büyüyen lenf bezlerinin büyük pulmoner arterlere dıştan basısı, damar duvarının granüloamatöz infiltrasyonu sayılabilir. Ayrıca akut vazodilatöre yanıtızsızlık ve vazokonstrüksiyonun da rolü olduğunu düşündürmektedir (59).

2.5. PULMONER HİPERTANSİYONA YAKLAŞIM

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar kliniğe eforla gelişen nefes darlığı, göğüs ağrısı-göğüste rahatsızlık hissi, efor kapasitesinde kısıtlanma, baş dönmesi ya da senkop, öksürük, hemoptizi ve ses kısıklığı yakınmaları ile başvururlar. PHT'dan şüphelenilen hastaların öncelikle ayrıntılı öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır. PHT'u olan hastalara tanısal yaklaşım Tablo 2.5.1'de özetlenmektedir.

Tablo 2.5.1: Pulmoner Hipertansiyona Tanısal Yaklaşım

Rutin Testler

- Tam kan sayımı, Sedimentasyon
- Karaciğer, tiroid fonksiyon testleri
- Bağ dokusu hastalıkları açısından tetkikler
- HIV serolojisi
- EKG
- Akciğer grafisi
- Akciğer sintigrafisi

Solunum Fonksiyonları

- Solunum fonksiyon testleri (volümler ve difüzyon dahil)
- Arter kan gazı
- Egzersiz oksimetri

Fonksiyonel durum

- Altı dakika yürütme testi
- New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması

Girişimsel olmayan hemodinamik değerlendirme

- Doppler ekokardiyografi
- Özel durumlarda; transözofageal ekokardiyografi, stres ekokardiyografi, radyonüklid çalışma, bilgisayarlı tomografi
- Uyku değerlendirmesi; polisomnografi

Girişimsel hemodinamik değerlendirme

- Sağ kalp kateterizasyonu
 - Oksijen saturasyonu ve basınç ölçümleri
 - Vazodilatör yanıtın değerlendirilmesi
- Sol kalp kateterizasyonu
 - Sol kalp hastalığı şüphesi,
 - Koroner arter hastalığı tanısı

Açık akciğer biyopsisi

- Steroide yanıt veren hastalık şüphesi
- Pulmoner fibrozis
- Vaskülitler
- Pulmoner veno-okluziv hastalık

Kaynak 60:Russo-Magno P, Hill NS. New approaches to pulmonary hypertension.Hospital Practice, McGraw-Hill Companies, 2001.

Fizik incelemede sağ ventrikül kompanzasyonuna bağlı değişiklikler ön plandadır. Pulmoner odakta duyulan ikinci kalp sesinde sertleşme erken ve oldukça duyarlı bir bulgudur. Sağ ventrikül genişlemesine bağlı sağ ventrikül atımı daha geniş bir alanda palpe edilebilir. Sağ kalp boşluklarında izlenen dilatasyonun sonucu triküspit kapak anulusunda meydana gelen genişleme bu kapakta yetmezliğe neden olmaktadır. Mezokardiyak odakta buna bağlı sistolik üfürüm oldukça sık saptanan bir bulgudur. Boyun venöz dolgunluğu, alt ekstremitelerde ödem, ilerlemiş PHT bulguları olarak değerlendirilmelidir.

12 derivasyonlu EKG ve akciğer grafisi PHT'dan şüphelenilen hastalarda mutlaka rutin olarak istenmelidir. EKG'de sağ ventriküler hipertrofi/yüklenme veya sağ atriyal genişleme bulguları, sağ aks sapması izlenebilir. Akciğer grafisinde sağ inen pulmoner arterde dilatasyon (kadınlarda >15 mm, erkeklerde >16 mm), periferel damarlanmada azalma saptanabilir.

En faydalı girişimsel olmayan tetkik transtorasik ekokardiyografidir. Doppler inceleme ile birlikte kullanıldığında PAB, triküspit veya pulmoner yetmezlik akımlarından ya da pulmoner akselerasyon zamanı üzerinden hesaplanabilir. Ekokardiyografi ile ayrıca atriyal miksoma, mitral kapak hastalıkları gibi PHT gelişimine katkıda bulunabilecek patolojiler saptanabilir. İlerlemiş vakalarda sağ ventrikül genellikle genişlemiş ve sistolik işlev bozukluğu gelişmiş olabilir. İnterventriküler septumun paradoksik hareketi ve pulmoner kapağın anormal hareketleri değerlendirilebilir.

PHT tanısı konduktan sonra ek bir takım tetkikler istenmelidir. Tam kan sayımı, solunum fonksiyon testleri, egzersiz satürasyonu ve arteriyel kan gazı, akciğer sintigrafisi, bağ dokusu hastalıkları açısından serolojik incelemeler, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri ve HIV çalışılmalıdır. Akciğer sintigrafisinde pulmoner emboliden şüphelenilen olgularda pulmoner anjiyografi, obstrüktif uyku apne sendromundan düşünölen hastalarda polisomnografik inceleme planlanmalıdır (60).

Altı dakikalık yürüme testi prognozun belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Yürüme mesafesi 250-300 metrenin altında olan hastalarda ciddi egzersiz kısıtlanması olduğu düşünölmelidir.

Tanının doğrulanması, PHT şiddetinin kesin olarak belirlenmesi ve akut vazodilatör yanıtın değerlendirilmesi için sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir.

2.6. EKOKARDİYOĞRAFI

Yüksek frekansta ses dalgalarının kullanımı prensibine dayanan ultrasonografinin kalp hastalıklarında uygulanımı ekokardiyografi olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemde transduser yardımıyla ses dalgaları dokuya yönlendirilir ve kardiyak yapılardan yansıyan bu dalgaların kaydedilmesi ile görüntü elde edilir. Ekokardiografi girişimsel olmayan ve nispeten ucuz bir kardiyak görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle sol ventrikül hipertrofisi, bölgesel duvar hareket bozuklukları, diyastolik işlev, perikard hastalıkları ve kapak hastalıkları güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir, pulmoner arter basıncı, ventrikül dolum basınçları ve ejeksiyon süreleri hesaplanabilir.

Ekokardiyografinin dört temel tipi vardır:

- 1) M-mode
- 2) İki boyutlu
- 3) Doppler
- 4) Renkli Doppler

M-Mod Ekokardiyografi: Ekokardiyografinin ilk kullanım şeklidir. Bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin görüntüsünü almaktadır. Çok iyi temporal çözünürlük sağlar ve duvar kalınlığı, kalp boşluklarının genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesinde çok değerli bilgiler verir. Eş zamanlı elektrokardiyografi ile de, değerlendirilen parametrenin kalp siklusu ile ilişkisi net olarak değerlendirilebilmektedir.

İki Boyutlu Ekokardiyografi: Bu yöntem çoklu ultrasonografik dalgaları vücut yüzeyinden geçirip geriye dönen sinyallerle monitör üzerinde kalbin düzlemsel görüntülerini oluşturma prensibine dayanır. Böylelikle kalp yapılarının birbirlerine göre hareketleri belirlenebilir ve anatomik ilişkileri gösterilebilir. Daha geniş bir alanda sağlanan görüntü bölgesel duvar hareketlerini, yapısal bozuklukları, vejetasyon, kalp içi trombüs ve tümoral oluşumları değerlendirmemizi sağlar. İki boyutlu ekokardiyografik görüntüler standart olarak parasternal kısa ve uzun aks, apikal kısa ve uzun aks ile subkostal görüntülerden oluşur (61).

Doppler/Renkli Doppler Ekokardiyografi: Doppler çalışmaları hareket eden cisimin hızına göre sık değişen ve hareketli objelerden yansımış dalgaların kaydedilmesi

fiziksel prensibine dayanır. Doppler ekokardiyografi ile kan akımının yönü, türbülansı ve hızı belirlenebilmektedir. Ayrıca kalp içi basınç gradiyentlerinin ölçümü yapılabilmektedir. Doppler sinyalleri seçilmiş renk skalasında renkli akım görüntülemesine dönüştürülebilir. Böylelikle kan akımının yönü, hızı ve türbulansı; dolayısı ile kapak darlıkları veya yetersizlikleri değerlendirilebilir.

Transtorasik Doppler ekokardiyografi pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen hastalarda kullanılacak girişimsel olmayan çok yararlı bir tanı aracıdır. Ekokardiyografi ile pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilir, pulmoner hipertansiyonun nedeni ve sonuçları hakkında ek bilgiler elde edilir. Sağ ventrikül çıkım yolu ya da pulmoner arter darlığı yokluğunda pulmoner arter sistolik basıncı sağ ventrikül sistolik basıncına eşittir. Sağ ventrikül sistolik basıncı triküspit kapakta izlenen geriye kaçırma akım hızı (v) ve sağ atriyum basıncı kullanılarak hesaplanır.

Sağ ventrikül sistolik basıncı = $4v^2$ + sağ atriyum basıncına eşittir. Sağ atriyum basıncı genellikle 10mmHg olarak kabul edilmektedir. Triküspit geriye kaçırma akım hızı PHT'ü olan hastalarda kolaylıkla tespit edilmektedir (62). Yapılan çalışmalarda ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile yapılan pulmoner arter sistolik basıncı ölçümlerinin çok yüksek oranda korele oldukları rapor edilmiştir (63).

Ek olarak yapılan ekokardiyografi ve Doppler ölçümleri tanının doğrulanması, sağ ve sol ventrikül boyut ve fonksiyonları, triküspit, pulmoner ve mitral kapak işlev bozuklukları, sağ ventrikül ejeksiyonu ve sol ventrikül dolum karakteristikleri gibi parametrelerden faydalanarak PHT şiddetinin değerlendirilmesini sağlar (64,65). Kalp hastalıklarının, örneğin mitral kapak hastalığı, miyokardiyal hastalıklar gibi pulmoner venöz hipertansiyona neden olan hastalıkların tanısı konabilir.

Transözofageal ekokardiyografiye nadiren ihtiyaç duyulur ve genellikle küçük atriyal septal defektlerin saptanması ve boyutlarının kesin olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır.

2.7. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME

Doku Doppler görüntüleme (DDG) solid dokular içinde gerçek zamanlı kantitatif hız ölçümünün yapılabildiği ekokardiyografik bir yöntemdir (66). DDG' nin fiziksel prensibi konvansiyonel Doppler görüntüleme yöntemi ile aynıdır. Temel olarak ultrasonik sinyallerin iki asıl kaynağı vardır: kan akımı ile birlikte hızla hareket eden eritrositler ve ventrikül duvarı ile kalp kapakları gibi yavaş hareket eden yapılar. Kan akım hızı 150 cm/sn iken solid dokuların hızı 0.006-0.24 cm/sn civarındadır. Eritrositlerin sinyal gücü solid dokulara göre oldukça azdır. Dokulardan kaynaklanan sinyallerin amplitüdü 40 dB ya da daha fazladır. Doppler sinyalinin frekans spektrumunun iki ana bileşeni vardır: 1- Kan akımına ait yüksek frekanslı, düşük amplitüdü band (B). 2- Kalp hareketine ait düşük frekanslı, yüksek amplitüdü band (A). Konvansiyonel Doppler sistemleri kan akımı üzerinde çalışmak üzere tasarlandığından bu sistemlerde A bandı gürültü olarak değerlendirilir ve yüksek geçişli filtreler ile giderilir. DDG' de ise anlamlı bilgiler düşük frekans bandından elde edilir ve diğer bilgiler uygun filtre ile ayklanır.

Normal kalp siklusunda iki sistol ve iki diyastol olmak üzere dört dalga piki izlenir.

S1: Izovolümetrik kontraksiyon ile ilişkili miyokardial doku hızı: 0,3 cm /sn,

S2: Pik sistolik kısalma hızı: 9.0 cm/sn,

Em: Pik erken diyastolik miyokardial relaksasyon hızı: -12 cm/sn,

Ea: Atrial kontraksiyon ile ilişkili geç diyastolik miyokardial hız: -8.2 cm/sn

Normal miyokard hareketi oldukça karışıktır ve longitudinal kısalma, radial kontraksiyon ve rotasyon olmak üzere üç bileşeni vardır. Mevcut ekokardiyografik yöntemlerin hiçbiri bu üç bileşenin tamamını net olarak ölçemez. Longitudinal kısalma global olarak kasılma fonksiyonunun bir göstergesidir ve sol ventrikül ejeksiyon fonksiyonunu belirleyen radial kalınlaşma kadar önemlidir. Longitudinal kısalmanın niceliksel olarak ölçümü sistolik fonksiyonun genel olarak ölçülmesinde kullanılır. Longitudinal kısalmanın normal değerlerinin anterior septum için ortalama 7.5–9.5 cm/sn, lateral duvar bazali için ise 10.3 cm/sn dir.

Em/Am oranları normal bireylerde mitral akım hızlarının E/A oranına benzerdir. Yaşlanma ile hızlarda giderek azalma görülür.

DDG ile global ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, sol ventrikül hipertrofisi ve etyolojik ayırımı, iskemi ayırımı, iskemi değerlendirmesi konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeye göre daha duyarlıdır ve erken dönemde yapılabilir.

2.8. KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ

Egzersiz, istirahat sırasında belirti vermeyen patolojileri saptamak veya çeşitli sistemlerin yeterliliğini belirlemek için oldukça sık kullanılan fizyolojik bir testtir. Egzersiz esnasında vagal aktivitenin ortadan kalkmasıyla kalp hızı, alveoler ventilasyon ve venöz geri dönüş artar. Egzersizin erken fazında kalp debisi; atım hacmi ve kalp hızının birlikte artışı ile, tidal volüm ise alveoler ventilasyonun artırılması ile sağlanır. İlerleyen egzersizde ise kalp debisindeki artış kalp hızındaki artış ile sağlanır iken, sempatik aktiviteye bağlı olarak önce tidal volüm ve daha sonra solunum frekansı artmaya devam eder. Yorucu egzersiz ile sempatik salınım en üst düzeye ulaşır, parasempatik aktivite ortadan kalkar. Salınan katekolaminler kalp kasılmasını artırarak kalp debisini istirahat düzeyinin 4-6 katına, solunum frekansını 3-4 katına, tidal volumü ise vital kapasitenin %50'sine ulaştırır. Egzersizle ölü boşluk ventilasyonu (VD/VT) azalır. İskelet kaslarının kan akımı ve oksijen tüketimi artar. Egzersiz sonrası dönemde vagal reaktivasyon ile hemodinamik değişiklikler dakikalar içinde normale döner. Egzersiz sırasında iskelet kaslarının artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oksijenin atmosferden alınıp mitokondrilere taşınması sırasında oluşan olayların koordine şekilde birbirini takip etmesiyle egzersiz normal olarak tamamlanır. Solunumsal hastalığı olan kişilerde istirahatte yapılan ölçümlerin egzersizdeki aerobik kapasite ve fonksiyonel rezervi doğru olarak tahmin etmeye yetmeyeceği gösterilmiştir (67). Bir egzersizi tamamlamak için yapılması gereken iş, yeterli süre devam ettirilemezse 'egzersiz intoleransı' olarak değerlendirilir. Bir başka deyişle; maksimal şiddette egzersiz için gerekli olan oksijen miktarı, oksijen transport zincirinin oksijen taşıma kapasitesini aşarsa veya fonksiyonu bozulan organlar bu strese cevap vermekte yetersiz kalarak semptom verilerse egzersiz intoleransı söz konusudur (68).

Egzersize cevapta en önemli rolü olan sistemler solunum sistemi, dolaşım sistemi ve kaslardır. Bu üç sistemin fizyolojik birimleri birbirine sıkı bir şekilde bağımlıdır.

KPET egzersiz sırasındaki solunumsal gaz değişimi, oksijen kullanımı (VO_2 ; oksijen tüketimi), karbondioksit üretimi (VCO_2) ve dakika ventilasyonu (VE) analizi, EKG, kan basıncı ve oksijen saturasyonunun monitörizasyonu ile hastanın semptom sınırlı olarak maksimum artan egzersiz toleransının değerlendirilebildiği bir testtir.

KPET tek bir organ sistemini değil; solunum, kalp-damar, hemapoetik, nöropsikolojik ve kas-iskelet sisteminin egzersize yanıtını değerlendiren, bütünleştirici ve kapsamlı bilgi sağlar.

KPET son derece güvenli olup ölüm riski 100 000'de 2-5 arasındadır. Bununla beraber deneyimli, eğitilmiş, testin kontrendikasyonlarını ve ne zaman sonlandırılacağını bilen kişilerce yapılmalıdır (69). (Tablo 2.8.1 ve Tablo 2.8.2)

Tablo 2.8.1 KPET kesin ve kısmi kontrendikasyonları:

KESİN	KİSMİ
AMI (ilk 3-5gün)	Sol ana koroner darlığı veya eşdeğeri
USAP	Orta şiddette kapak hastalığı
Kontrol altına alınamayan ritim bozukluğu	İstirahatte kontrol altına alınamayan
Senkop	tansiyonyüksekliği ($\geq 200/120$ mmHg)
Aktif endokardit	Taşikardi, bradikardi
Akut miyokardit, perikardit	Yüksek dereceli atriyoventriküler blok
Semptomatik ciddi aort darlığı	Hipertrofik kardiyomyopati
Kontrol altında olmayan kalp yetmezliği	Şiddetli PHT
Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarktüs	İleri dönem veya komplike gebelik
Alt ekstremitte trombozu	Elektrolit bozukluğu
Anevrizma diseksiyonu şüphesi	Egzersiz performansını etkileyecek
Kontrol altına alınamayan astım	ortopedik bozukluk
Akciğer ödemi	
İstirahat oda havasında oksijen desatürasyonu ($\leq 85\%$)	
Solunum yetmezliği	
Egzersizle alevlenebilecek veya egzersiz performansını etkileyebilecek sorunlar (enfeksiyon, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz)	
Koopere olamayacak hastalar	

Tablo 2.8.2 KPET sonlandırma nedenleri:

İskemiye düşündüren göğüs ağrısı
İskemik EKG değişiklikleri
Kompleks ektopik atım
2.-3. derece kalp bloğu
Test sırasında sistolik kan basıncında 20 mmHg düşme
Hipertansiyon (250 mmHg sistolik, 120 mmHg diyastolik)
Ciddi desatürasyon (satürasyonun \leq %80, şiddetli hipoksemi semptom ve bulguları olması)
Ani soluklaşma
Koordinasyon kaybı
Mental konfüzyon
Baş dönmesi ve bayılma
Solunum yetmezliği bulguları

KPET egzersize katılan organların ayrıntılı ve fizyolojik değerlendirilmesine imkan veren modern ve gelişmiş sistemlerle yapılmaktadır. Verilerin kaydedilerek değerlendirilmesi ve saklanmasını sağlayan bilgisayar sistemi, egzersizin yapılacağı treadmill veya bisiklet ergometrisi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi için gaz (metabolik) analizörler, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için akım (flow) sensörler, kan basıncı ve EKG takibi için monitörler ve oksijen satürasyonunun takibi için pulse oksimetriden oluşur .

İstirahat durumundaki solunum ve kardiyak fonksiyon testlerinin beklenen egzersiz performansı ve fonksiyonel kapasiteyi tam olarak yansıtamaması nedeniyle, sebebi saptanamayan egzersiz toleransında azalma, egzersiz sırasında ortaya çıkan semptomların ve fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi, tanı ve tedaviyi değerlendirme, işgörememezlik durumunda objektif değerlendirme ve fonksiyonel bozukluğun derecesini saptamak başta olmak üzere gittikçe artan endikasyonda kullanılmaktadır (70). (Tablo 2.8.3)

Tablo 2.8.3 KPET endikasyonları:

Egzersiz toleransının değerlendirilmesi

- Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi (VO₂ pik)
- Egzersizi sınırlayan faktörler ve patofizyolojik mekanizmaların saptanması

Tamı konulamamış egzersiz intoleransının değerlendirilmesi

- Eşlik eden kardiyak ve pulmoner nedenlerin değerlendirilmesi
- İstirahat kardiyak ve solunum ve fonksiyon testleri ile uyumsuz semptomlar
- Açıklanamayan nefes darlığı nedeniyle yapılan testlerin tanısız olmaması

Kalp-damar sisteminin değerlendirilmesi

- Kalp yetmezliğinde sağ kalım ve fonksiyonel değerlendirme
- Kalp nakli için değerlendirme
- Kardiyak rehabilitasyon için egzersiz programının belirlenmesi ve takibi

Solunum sisteminin değerlendirilmesi

- Fonksiyonel bozukluğun değerlendirilmesi
- KOAH

Egzersiz kısıtlanması ve diğer eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

Hipoksemi şiddetinin saptanması ve oksijen ihtiyacının değerlendirilmesi

İstirahat solunum fonksiyon testlerinin yetersiz kalması ve tedavide hastanın objektif

olarak değerlendirilmesi

- İnterstisyel akciğer hastalıkları

Pulmoner gaz değişiminindeki bozukluğun erken saptanması

Pulmoner gaz değişiminin değerlendirilmesi ve monitörizasyonu

Hipoksemi şiddeti ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi

Egzersiz sınırlayan faktörlerin saptanması

Tedaviye yanıtın gösterilmesi

- Pulmoner vasküler hastalıklar
- Kistik fibrozis
- Egzersiz bağımlı astım tanısı

Spesifik klinik uygulamalar

- Operasyon öncesi değerlendirme

Akciğer rezeksiyonu

Yaşlı hastalarda majör abdominal cerrahi

Amfizemli hastalarda akciğer volüm küçültücü cerrahi öncesi

- Pulmoner rehabilitasyon öncesi değerlendirme ve egzersiz programının düzenlenmesi
- İşgöremezliğin değerlendirilmesi
- Akciğer, kalp-akciğer nakli için değerlendirme

Egzersiz testlerinin amacı egzersize katılan organlara belirlenen miktarda stres uygulamaktır. Test sırasında yapılan iş miktarının ölçülebilmesi esastır. İş yükü progresif olarak artan protokoller, kısa sürede tolere edilebilecek şiddette egzersiz yaptırabilmek için oldukça yararlıdır. Bu amaçla en sık kullanılan treadmill ve bisiklet ergometrisidir.

Treadmill'in en belirgin avantajı yürümenin çok alışık olduğumuz bir aktivite olması ve bisiklet ergometrisine göre daha fazla kas grubunu çalıştırmasıdır. Maksimum egzersizde bisiklet ergometrisine göre maksimum oksijen kullanımı %5-10 daha fazladır. Treadmill'de yapılan işin tam olarak ölçülememesi, yanlara tutunarak kollardan destek alma nedeniyle metabolik ihtiyacın azalması dezavantajlarıdır.

Bisiklet ergometrisinin daha ucuz olması, daha az yer kaplaması, kan basıncı ve EKG ölçümlerinin hareketin daha az olması nedeniyle parazit olmadan daha iyi monitörize edilmesi, yapılan işin tam olarak ölçülebilmesi ve hastaların istedikleri zaman testi durdurabileceklerini bildikleri için kendilerini güvende hissetmeleri gibi avantajları olması nedeniyle tercih edilmektedir. (Tablo 2.8.4)

Kol ergometrisi, alt ekstremitte ile ilgili problemi olan hastalarda veya kol egzersiz programı planlanacak kişilerde uygulanabilir (71).

Tablo 2.8.4 Bisiklet ve treadmill karşılaştırılması

	Bisiklet	Treadmill
Özellik	İş yükü watt cinsinden artar	Eğim ve hız artar
MaksimumVO ₂	Düşük	Yüksek
İş yükü	Ölçülebilir	Tahmin edilebilir
Artefakt	Az	Çok
Güven	Düşme riski yok	Düşme riski var
Ağırlık taşıma	Daha az	Çok
Deneyim	Yürüme ve koşmaya göre daha zor	Günlük aktiviteyle uyumlu
Kangazı ölçümü	Kolay	Zor
Destek	Kollardan destek minimal	Kollardan destek belirgin

2.8.1 Kullanılan egzersiz protokolleri:

Treadmill protokolleri:

Treadmill ile hız ve/veya eğim artırılarak uygulanan protokollerdir.

Standart Bruce protokolü; Her üç dakikada bir artan hız ve eğim olmak üzere yedi basamaktan oluşur. Her bir evrede yapılan iş 50 watt gibi fazla miktarda artar. Hastalar için ağır olmakla birlikte kalp hastalıklarının saptanması için iyi bir metabolik streştir. Genellikle kardiyologlar tarafından kullanılır.

Naughton ve Weber protokolü; Bir-iki dakikalık basamaklardan oluşur ve her evrede 1 metabolik eşdeğer (MET) iş gücü artışı olur. Egzersizi kısıtlı olan hastalarda kullanılabilir.

Balke protokolü; Hız sabittir (3,3 mph), dakikalık %1 eğim artışı esasına dayanır.

ACIP (The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Trial); Birer dakikalık 2 ısınma evresinden sonra her iki dakikada bir 1,5 MET iş yükü artan evrelerden oluşur. Koroner arter hastalığından şüphelenildiği durumlarda kullanılabilir.

Ramps protokolü; Hasta büyük adımlarla yürümeye başlayıncaya kadar bant yavaş hareket eder, sonrasında 10-60 sn aralıklarla eğim artırılır.

Metabolik eşdeğer (MET); istirahat oksijen kullanımını gösteren birimdir. Kırk yaşında 70 kg ağırlığında bir erkeğin oturur durumda iken istirahat oksijen kullanımını ifade eder. Egzersiz kapasitesini belirlemede önemli bir göstergedir.

1 MET 3,5 ml/dk/kg oksijen kullanımına eşittir.

Bisiklet ergometri protokolleri:

Bisiklet pedalının çevrilmesi sırasında belli bir iş yüküne karşı yapılan bir egzersiz türüdür. İş gücü watt (W) veya kilopound/metre/dakika(kpm) birimleri ile değerlendirilir. 1 watt yaklaşık 6 kpm'ye eşittir. Watt veya kpm oksijen kullanımını ml/dakikaya dönüştürür. Basamaklı artan, rampa veya sabit iş yükü uygulanan 3 tipi vardır.

Klinik pratikte en sık kullanılan basamaklı artan protokollerdir.

Basamaklı olarak artan test protokolü; Bu testte hastalar 3 dakika bazal ölçümler için hareketsiz kalır. Sonraki 3 dakika pedallara herhangi bir direnç uygulanmadan boşta, 60 rpm ile çevirmeleri istenir (0 watt- unloaded pedalling), daha sonra iş yükü dakikada 5-25 watt olacak şekilde artırılır.

Dakikalık direnci ne kadar artırmak gerektiği şu formüllerle hesaplanabilir:

$$\text{İstirahatte } VO_2 \text{ (ml/dk)} = 150 + (6 \times \text{kg})$$

$$VO_2\text{maks (ml/dk)} = [\text{boy (cm)-yaş (yıl)}] \times 20 \text{ (kadınlarda 14)}$$

$$\text{Dakikada artırılması gereken pedal direnci} = (VO_2\text{maks} - VO_2 \text{ istirahat}) / 100$$

Ramp protokolü; Basamaklı artan testten farklı olarak egzersiz boyunca pedala uygulanan yük sabit bir şekilde artar.

Sabit iş yükü uygulanan protokol; Araştırma amaçlı olarak gaz değişim bozukluklarının değerlendirilmesi için kullanılır. Ramp ve basamaklı artan test sonrası uygulanabilir. Bu testler sonrası ulaşılan maksimum iş yükünün %50-70'i uygulanır ve 5-10 dakika içinde ilk testteki maksimum VO_2 'nin %70-90'ına ulaşılır. Avantajı egzersizin 5. dakikasında alınan tek arter kan gazı örneği ilk testteki maksimum iş yükündeki alınacak değerlere çok yakındır bu nedenle arteriyel kateterizasyona gerek kalmayabilir.

2.8.2 Test öncesi hazırlıklar

Ayrıntılı öykü, tanılar, almakta olduğu tedaviler, KPET isteme nedeni, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri (MVV ve volümler dahil), akciğer grafisi, EKG, laboratuvar testleri (hemogram ve elektrolitler mutlaka bakılmalı), hipoksiden şüpheleniliyorsa istirahat arter kan gazı, fiziksel aktivite düzeyi, KPET endikasyon ve kontrendikasyonları gözden geçirilmelidir. Hastaya testten 8 saat önce sigara içilmemesi, 2 saat öncesinde yemek yememesi, test günü zorlu egzersiz yapmaktan kaçınılması anlatılmalı, rahat egzersiz kıyafetleri getirmesi istenmeli ve bilgilendirilmiş yazılı onay formu imzalatılmalıdır. Laboratuarda cihazların kontrolünü takiben her hastadan önce kalibrasyon yapılmalı, uygulanacak test protokolü ve girişimsel işlem gerekliliğine karar verilmelidir. Hastaya test tekrar anlatılarak EKG, pulse oksimetre, tansiyon manşonu takılması, gerekli ise arteriyel kateterizasyon ve burnun kapatılarak maskenin yerleştirilmesiyle teste başlanmalıdır. Hastanın semptomları teste devam edemeyecek kadar belirginleşmişse veya testi sonlandırma kriterlerinden herhangi biri mevcutsa test sonlandırılmalıdır.(Tablo 2.8.2)

Testi doğru yorumlamada hasta eforunun değerlendirilmesi ve motivasyon çok önemlidir. Hasta yorgun görünüyorsa, HR veya VE beklenen değere yakınsa, laktat düzeyi $>8\text{mEq/l}$ ise ve/veya RER $>1,15$ ise $\text{pik}VO_2$ değeri $VO_2\text{maks}$ 'a yaklaşmıştır. Egzersizi sonlandırma nedeni not edilmeli ve derecelendirilmelidir (Borg skalası; dispne şiddeti/ bacak yorgunluğu gibi).

KPET yorumlanırken **bütünleştirici yaklaşımla** değerlendirilmelidir.

1. KPET isteme nedeni
2. Klinik ve laboratuvar bulguları
3. Test kalitesinin değerlendirilmesi
4. Anahtar ölçümler; VO_2 , HR, VE, satürasyon
5. Saniyelik çıktı ve grafikler ile egzersiz trendinin izlenmesi
6. Normal referans değerlere göre normal/anormal değerlendirilmesi
7. Egzersizi kısıtlayan faktörlerin değerlendirilmesi
8. Egzersize yanıt paterni
9. Egzersiz paterni ile uyumlu klinik durumlar
10. SFT, EKO gibi test sonuçları ve hastanın klinik bilgileriyle egzersiz sonuçlarının korelasyonu

2.8.3. KPET parametreleri:

KPET'nin amacı gaz değişim özelliklerini değerlendirmektir. Egzersiz sırasında akım-volüm ölçümleri, pulse oksimetre yardımıyla nabız ve satürasyon ölçümü, 12 derivasyonlu EKG kayıtları, eş zamanlı arter kan gazı, kan basıncı ve subjektif semptom skorlaması değerlendirilebilir.

KPET ile gaz değişiminin değerlendirilmesi

Egzersizle artan metabolizma beraberinde kaslara oksijen akımını artırır. Metabolik bir ürün olarak oluşan karbondioksit (CO_2) miktarı artar. Oluşan CO_2 'nin dokularda asidoza ve hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaması için ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Egzersizde kasların bu gaz değişimlerine cevap verebilmesi için akciğer, kalp, pulmoner ve periferik dolaşımın birbiriyle uyumlu bir şekilde çalışması gerekir. KPET ile metabolik stres altındaki organizmanın egzersize hücresel, pulmoner ve kardiyovasküler cevabını değerlendirebiliriz. Ancak gaz değişiminin değerlendirilebilmesi ile kardiyovasküler ve solunum sistemi patolojileri hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

2.8.3.1 Oksijen kullanımı (Oksijen tüketimi = VO₂)

Hücrel oksijen ihtiyacını saptamak amaçlı kullanılır. Kanın oksijen taşıma kapasitesi (hemoglobin, saturasyon), kalp fonksiyonları (HR, atım hacmi), periferik kan akımı ve dokulara dağılıma (kapiller yoğunluk, mitokondri fonksiyonları, yeterli perfüzyon ve doku difüzyonu) bağlıdır (70).

Bisiklet ergometrisi ile VO₂ ölçülebilir, treadmill ile tahmini değer belirlenebilir.

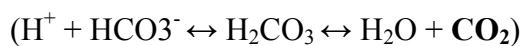
Egzersiz testi sırasında iş yükü arttıkça VO₂ artar ve belli bir yük düzeyinde nabız ve atım volüm sınırına ulaşıncaya kadar iş yükü artsa bile VO₂ artmaz, plato çizer, buna maksimum VO₂ (VO₂maks) denir (72). VO₂ maks aerobik egzersiz kapasitesini değerlendiren en iyi parametredir. Yaş, cinsiyet, vücut alanı, antrenman durumuna bağlı olarak değişir. Kadınlarda erkeklere göre %15 daha düşüktür. En iyi gösterge fat-free mass (FFM)'e göre ayarlamaktır. İstirahat VO₂ değeri 3,5 ml/dk/kg maksimum VO₂ değeri ise 30-50 ml/dk/kg'dır. VO₂'nin plato çizmesi egzersizin maksimal olduğunu gösteren en iyi parametredir. Ancak egzersiz maksimum düzeye ulaşmadan semptomatik nedenlere bağlı olarak sonlandırılırsa ulaşılabilen maksimum VO₂ değerine pikVO₂ denir. Genellikle VO₂'de plato izlenememesi durumunda pikVO₂ değeri kullanılır, egzersizin maksimumuna ulaşmadığı anlamına gelmez.

Egzersize pik VO₂ cevabında azalmaya neden olan durumlar (pik VO₂<%85):

- *Oksijen taşınması ile ilgili (kalp çıktısı ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması)
- *Pulmoner sınırlama (mekanik, gaz değişimi ve solunumsal nedenler)
- *Dokulara oksijen taşınmasında bozukluk (perfüzyon ve difüzyon)
- *Nöromusküler ve kas-iskelet sisteminde bozukluk
- *Hasta eforunun yetersiz olması

2.8.3.2 Karbondioksit üretimi (Karbondioksit atılımı = VCO₂)

Kardiyopulmoner egzersiz testini değerlendirmede çok önemli bir parametredir. CO₂ kanda ve dokularda O₂'ye oranla daha solubl olması nedeniyle VCO₂ ölçümleri ventilasyonun daha kuvvetli bir göstergesidir. Vücut karbondioksiti egzersizle gelişen metabolik asidozu kompanzasyon için kullanır.



VO₂ sabit seyredirken VCO₂'de meydana gelen değişiklikler katabolizmaya uğrayan substratlar hakkında fikir verir. Egzersize ventilasyon cevabını, anaerobik eşik (AE=laktat eşiğinin) değerini damarsal girişime gerek kalmadan değerlendirilmesini

sağlar. AE altında VO_2 ve VCO_2 ilişkisi lineer olarak seyreder. Uygulanan iş yükü arttıkça laktik asit ve CO_2 üretimi artar. Anaerobik eşik aşıldığında dokularda ve kaslarda asidozu kompanze etmek için HCO_3^- 'den CO_2 oluşumunun artması ve dokularda depolanan ve biriken CO_2 'nin atılması sağlanır. Bu nedenle AE değerinden sonra VCO_2 eğimi daha diktir. Arter kan laktat düzeylerindeki artmayı en iyi arter kan HCO_3^- düzeyinde düşme yansıtır.

İş yükü ne kadar hızlı artarsa CO_2 atılımı da o kadar hızlı olur.

Egzersizde VCO_2 , VE ile çok iyi korelasyon gösterip birlikte arttığı için testleri yorumlarken ikisini birlikte değerlendirmek daha yararlıdır.

Kanın oksijen taşıma kapasitesi, kalp foksiyonları, periferik kan akımı ve dokulara dağılımı belirlemede VO_2 ile birlikte kullanılır. VCO_2 ile solunumsal değişim oranı (RER), respiratuar quatinent, $P(A-a)O_2$, VD/VT ve alveoler ventilasyonu hesaplamamızı sağlar.

2.8.3.3 Solunumda Gaz Değişim Oranı (Respiratory Exchange Ratio : RER: R:

$$VCO_2/VO_2)$$

Steady state durumunda RER respiratuar quatinent (RQ)'e eşittir.

$RQ=1$ ise metabolizmada temel olarak karbonhidratların, $RQ<1$ ise karbonhidrat, yağ ve protein kullanıldığını düşündürür. Yani RQ doku düzeyindeki olayları (metabolik olayları) bize gösterir. $RER>1$ ise metabolik asidoz ve hiperventilasyon olduğu düşünülür.

2.8.3.4 Anaerobik eşik (AT)=Laktat eşiği =Solunumsal eşik =Gaz değişim eşiği

Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asit üretilmeye başlandığı teorik bir değerdir. Metabolik asidozun başlangıcını tahmin etmede kullanılır. AT yaş, kullanılan egzersiz protokolü, cihazın tipine göre değişir. Egzersizin etkilerini monitörize etmede ve kondüsyon durumunu göstermede çok değerlidir. Sedanterlerde AT beklenen VO_2 değerinin % 50-60'ı, formda olan kişilerde ise daha yüksek değerlerde saptanır. Beklenenin %40'ının altında olması genellikle egzersizi sınırlayan faktörün kalp- akciğer kökenli, dokulara oksijen taşınması, mitokondriyal anormalliklerle ilgili olduğunu düşündürmektedir (69).

AT ölçümünde **girişimsel yöntem:** Arter kanında laktik asit ve standart bikarbonat düzeyi ölçülerek saptanır. Altın standarttır. Laktat eşiği; sadece kan laktat düzeyi

ölçüldüğünde isimlendirilebilir. Laktat ölçülemiyorsa standart HCO_3 bu amaçla kullanılabilir.

Girişimsel olmayan yöntem: Solunumsal veya gaz değişim değerleri kullanılır (VE/VO_2 , VE/VO_2 PETO_2 , PETCO_2 , V-slope, modifiye V-slope yöntemleri).

Bu yöntemlerin tümü anaerobik metabolizmanın başlaması ile laktatta ani artış, bunun HCO_3 ile tamponadı ve sonuçta aerobik metabolizma ile ilgisi olmayan ve metabolik asidozun tamponlanması sırasında oluşan CO_2 üretiminde artış temeline dayanır. Kullanılan girişimsel olmayan yöntemler bu orantısız CO_2 artışının VE ve diğer solunum parametreleri üzerine yaptığı etkiyi saptamak esasına dayanır (68).

Ventilatuar equivalent metodu (ventilasyon eşiği= ventilasyon ekivalan eşiği):

VE/VO_2 , VE/VCO_2 , PETO_2 , PETCO_2 kullanılarak saptanabilir. VCO_2 'de aşırı artmanın VE'yi stimüle ettiği, VE/VO_2 ve PETO_2 'nin artmaya başladığı fakat VCO_2 ve PETCO_2 'nin değişmediği nokta AT noktasıdır, henüz metabolik asidoz gelişmemiştir (izokapnik tamponlama). Laktik asidozda daha fazla artma ile metabolik asidoz gelişir ve VE, VCO_2 'den daha fazla artmaya başlar; VE/VCO_2 artar, PETO_2 azalır. VCO_2 'nin VO_2 ile orantısız olarak arttığı bu noktada R yaklaşık 1 olarak saptanır.

V slope metodu: Ventilatuvar equivalentler ve end-tidal PCO_2 değerlendirme için gereklidir.

Modifiye V slope metodu: VCO_2 ve VO_2 ilişkisi ile saptanır. AT'dan önce VO_2 ve VCO_2 birbirleri ile orantılı olarak artar, AT'den sonra ise VCO_2 VO_2 'den orantısız olarak aşırı artar ve eğri bu noktada kırılır, eğimi artar. En çok kullanılan yöntemdir.

AT saptamada hem V-slope hem de ventilatuvar equivalent metotları birlikte kullanılarak (dual metot olarak isimlendirilir) hatalar en aza indirgenmelidir.

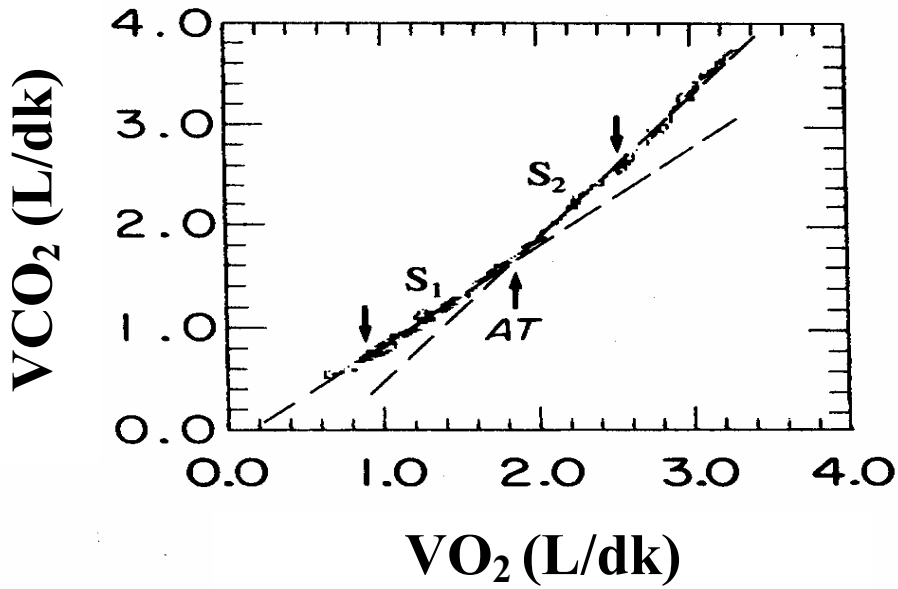
AT'yi her zaman doğru olarak yorumlamak için girişimsel olmayan değerlendirme ile bulunan değer kan laktat ve HCO_3 değerleri ile desteklenmelidir (71).

Girişimsel olmayan metotla AT ölçümü şu durumlarda yapılmamalıdır:

Kronik hiperventilasyon

Artan egzersize bağlı hipoksemi

KOAH tanısı olan olgular



Şekil 1: Anaerobik eşiğin V-slope yöntemi ile değerlendirilmesi

2.8.3.5 Kalp çıktısı (kardiyak output; CO)

Egzersizle dokuların artan metabolik ihtiyacı nedeniyle kalp çıktısı artırılır. Kalp fonksiyonlarının egzersiz sırasında değerlendirilmesi en iyi göstergedir.

Kalp çıktısı Fick eşitliğinden hesaplanabilir.

CO = Atım volumü x kalp hızı

$$= VO_2 / C(a-v) O_2$$

[C(a-v) O₂: Arteriyovenöz oksijen içeriği]

KPET'nde maksimal kalp hızına ulaşılması egzersizi sonlandırmayı gerektirmez, hastanın semptomları ve testi sonlandırma kriterleri göz önünde tutulmalıdır.

Beklenen kalp hızı (pred HR): 220-yaş veya

210-(yaş x 0.65) formülü ile hesaplanır.

Kalp hızı rezervi (HRR); hastanın beklenen kalp hızından ulaştığı maksimum kalp hızının (HR) çıkarılması ile hesaplanır. HRR sağlıklı kişilerde 15 atım/dakikanın altında olmalıdır.

Kalp hızı yanıtı ($\Delta HR / \Delta VO_2$);

Maksimum HR-istirahat HR / maksimum VO₂- istirahat VO₂

formülü ile hesaplanır. Eğer kalp hızı yanıtı >50 ise hiperdinamik kardiyovasküler cevap olarak değerlendirilir ve olgunun kardiyovasküler problemi olma olasılığı azalır.

O_2 pulse (VO_2 / HR); kalbin her atımda pulmoner kan akımına atılan veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir. Maksimum egzersize rağmen beklenen değerlerin %80'in altında olması patolojiktir. Kondüsyon eksikliği, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve solunumsal nedenli egzersiz sınırlanması durumunda O_2 pulse azalır.

VO_2/WR ; Egzersizin metabolik gereksinimi yada yapılan işin oksijen gereksinimini gösterir. Normalde bu ilişki lineerdir. KOAH'ı olanlarda bu ilişkide değişiklik olmaz. Değeri normalde 10 ml/kg/watt olmalıdır. Oksijen tüketiminin azaldığı durumlarda azalması, enerjinin daha çok anaerobik metabolizmadan sağlandığını düşündürmektedir.

2.8.3.6 Kan Basıncı (KB)

Egzersiz sırasında çalışan kaslarda vazodilatasyon, çalışmayan kaslarda ise refleks sempatik aktivasyon ile vazokonstrüksiyon meydana gelir. Normalde egzersize kan basıncı yanıtı sistolik kan basıncının artması, diyastolik kan basıncının ise sabit kalması şeklindedir.

Konjestif kalp yetmezliği, iskemi, restriksiyon (aort darlığı, pulmoner vasküler hastalıklar, santral venöz obstrüksiyon) nedeniyle kan basıncı azalabilir.

2.8.3.7 Ventilasyon Egzersizle birlikte ventilasyon ve solunum paterni cevabı KPET yorumlanmasında önemli bilgi sağlar. Ventilasyon cevabı sadece dakika ventilasyonundaki yeterli artma ile değil, kan gazı ve asit-baz dengesinin de uygun düzeylerde devam ettirilmesiyle sağlanır.

Toplam dakika ventilasyonu, solunum paterni (TV, frekans), solunum rezervi, solunum zamanı (inspiyum zamanı, ekspiyum zamanı, toplam solunum zamanı) belirleyici parametrelerdir.

Dakika ventilasyonu (VE): Akciğerlerden bir dakikada atılan hava volumüdür. BTPS olarak ifade edilir.

Solunum paterni: Egzersiz ilerledikçe nefes derinlik ve frekansı artar. Sağlıklı bir insanda önce tidal volüm (TV) artar, sonra pik egzersizin %60-70'ine kadar TV ve frekans artar. Daha sonra frekans artışı baskın hale gelir. Tidal volüm vital kapasitenin %50-60'ında platoya ulaşır.

Solunum rezervi (VR, SR): Egzersiz sırasında solunumsal sınırlanmayı (limitasyonu) değerlendirmede önemli bir parametredir. Solunumsal ihtiyaç ve solunum kapasitesi arasındaki ilişkiyi gösterir. Sağlıklı kişilerde maksimum egzersiz ventilasyonu MVV'nin %70'ine yaklaşır.

$SR = \frac{MVV - V_{Emaks}}{V_{Emaks}} \times 100$ formülüyle hesaplanabilir.

$\frac{V_{Emaks}}{MVV} \times 100$ formülü daha pratiktir ve sık kullanılır. V_{Emaks}/MVV değerinin artması egzersize solunumsal sınırlanma olduğunu, SR'nin azaldığını gösterir.

Maksimum istemli ventilasyon (MVV): Maksimum solunum kapasitesini değerlendirmede kullanılır. Solunum fonksiyon testinde 12 saniyelik ölçümle direk değerlendirilebilir veya FEV1 üzerinden ' $FEV1 \times 35-40$ ' formülüyle hesaplanabilir.

Solunum zamanı: Egzersizle inspiratuvar rezerv volüm (İRV) ve ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) azalır, inspiryum sonu akciğer hacmi (EİLV) artar. Ekspiryum süresi kısalmaya, bu nedenle inspiryum süresinin toplam solunum süresine oranı artar.

VE/VO₂ (oksijen için ventilasyon eşdeğeri), VE/VCO₂ (karbondioksit için ventilasyon eşdeğeri) ilişkisi:

Metabolik ihtiyaca karşı ventilatuvar yanıtı değerlendirmemizi sağlayan bir parametredir. Her ikisi de VD/VT ile ilişkili olup VD/VT arttıkça bu değerler de artar.

VO₂ kısmen VE'den bağımsızdır. VE/VO₂ ilişkisi lineer değildir, standardize etmek zordur. VE/VO₂ - VO₂ eğrisinde VE/VO₂ önce azalır, AT yakınında azalma sonlanır ve daha sonra artar.

VE, VCO₂ ile yakından ilişkilidir, orta dereceli egzersizde VE-VCO₂ ile iyi koreledir ve bu ilişki lineerdir. VE/VCO₂ - VO₂ eğrisi; Hiperbolik olarak önce azalır, metabolik asidoz gelişmeye başlayınca artar. Genellikle VE/VCO₂ AT'de 32-36'nın altındaki değerleri normaldir. VE/VCO₂ yetersiz ventilasyonu tahmin etmede girişimsel olmayan, iyi bir göstergedir. AT'deki değeri rapor edilmelidir. VE/VCO₂ değerinin artması hiperventilasyon ve/veya ölü boşluk ventilasyonunun arttığını düşündürür. Pulmoner gaz değişimini saptamada en doğru ölçüm arter kan gazı bakarak P(A-a)O₂ hesaplamak ve VD/VT'yi değerlendirmektir.

2.8.3.9 Alveoloarteriyel oksijen farkı (P(A-a)O₂ ve arteriyel oksijen basıncı (PaO₂):

Normalde egzersizle alveoloarteriyel oksijen farkı artar. Maksimal egzersizde PaO₂'nin normalde 80 mmHg'nın üzerinde, alveoloarteriyel oksijen farkının ise 35 mmHg'nın altında olmalıdır.

2.8.4 Pulmoner dolaşımın egzersize normal yanıtı:

Normal akciğer dolaşımını sadece hafif bir basınç artışıyla kan akımını 5 kat artırabilme yeteneğine sahiptir. Artan egzersizle sağ kalp basıncı artar, ortalama PAB <30 mmHg ve PCWP <20 mmHg olarak ölçülür (72). Sağ atriyum basıncındaki 1 mmHg artış, PCWP'nı 1,4 mmHg artırır. Belirgin artma ve azalmalar sol veya sağ kalp fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Ventilasyon, basamaklı artan egzersiz sırasında akciğer dolaşımını ve fonksiyonları normale VCO_2 değerine sıkıca bağlıdır. Egzersizle özellikle üst loblarda alveoler ölü boşluk azalır, maksimal egzersizde $VD/VT <0,3$, VE/VCO_2 oranı ise <34'dir.

2.8.5 Egzersize normal olmayan pulmoner dolaşımın yanıtı:

PHT'da pulmoner vazokonstriksiyon ve yapısal yeniden şekillenme atım volümünü sınırlar. Sağ kalbin ardyükü artmıştır. Radyonükleer görüntüleme ile sağ ventrikül atım oranındaki artma ve sol kalp atım oranının normal olduğu saptanabilir. Sol ventrikül diyastol sonu volüm yanıtında azalma saptanır.

Sağ kalp kateterizasyonu PHT varlığını göstermede, evreleme ve tedavide en önemli tanı koydurucu işlemdir. Ancak riskleri ve girişimsel olması nedeniyle yerini alacak girişimsel olmayan, güvenilir, tekrarlanabilir ve duyarlı tarama testlerine ihtiyaç vardır.

KPET ile PHT tanısının doğrulanması, hastalık şiddeti, prognozunun belirlenmesi ve tedavi seçimi değerlendirilebilir.

2.8.6 KPET ile PHT tanısı

Erken evre ve hafif PHT tanısı koymak istirahat durumunda oldukça zordur. Bazı semptomatik hastalar istirahatte sadece hafif PHT olarak değerlendirilir, ancak egzersiz gibi bir stresle PHT şiddeti belirginleşebilir. PHT'ü olan hastaların çoğu KPET'nin klasik endikasyonlarından olan nedeni saptanamayan nefes darlığı ve yorgunluk şikayeti ile başvurur. Bu nedenle kardiyopulmoner egzersiz testleri PHT'un erken ve tedavi edilebilir bir evrede saptanabilmesini sağlar. Ayrıca tarama testlerinin sadece istirahat durumunda yapılması durumunda duyarlılığının yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Erken evre ve hafif PHT tanısını KPET algoritmaları ile saptamak egzersize fizyolojik yanıtındaki değişiklikler nedeniyle oldukça güçtür (73). KPET'nde girişimsel olmayan anormal değerler (düşük VO_2 maks, erken AT, yetersiz ventilasyon, arteriyel oksijen desatürasyonu) PHT'nu akla getirmelidir. (Tablo 2.8.5)

Egzersiz sırasında istirahatte saptanamayan değişikliklerin saptanmasıyla PHT'un erken tanısının konması, nedene yönelik tedavinin başlanması, tedaviyle ilerlemesinin engellenerek mortalite ve morbiditenin azalması sağlanabilir.

VO₂ maks genellikle azalmıştır. VO₂ maks azalması, maksimum kardiyak çıktının azalması ve arteriyel oksijen desatürasyonu ile ilişkilidir. Yetersiz oksijen dağıtımı ventilatuvar ve laktat AT değerinin düşüklüğü ile ilişkilidir. PHT'da ventilasyon artmıştır, MVV genellikle normale yakındır, bu nedenle maksimum egzersizde SR normal olarak saptanır (74). Submaksimum egzersizde hiperventilasyon saptanması arteriyel kemoreseptörlerin hipoksik stimülasyonu ve pulmoner dolaşımdaki mekanoreseptörlerin stimülasyonu sonucu oluşur. Böylece girişimsel yöntemle ölçülebilen VD/VT veya PaCO₂ değişkenleri girişimsel olmayarak VE/VCO₂ ile değerlendirilebilir. VE/VCO₂ anormal pulmoner dolaşımın güçlü bir göstergesidir.

Tablo 2.8.5 KPET' nde PHT karakteristik özellikleri:

- VO₂ maks ↓
- AT ↓
- VE/VCO₂ eğimi↑, mutlak AT değeri ↑
- Submaksimal testte hiperventilasyon
- VD/VT ↓
- Arteriyel desatürasyon ve P(A-a)O₂ ↑

KPET ile PHT şiddetinin derecelendirilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi

IPAH'de KPET parametrelerinden aerobik fonksiyonlar ve gaz değişimini gösteren VO₂ maks, AT, VE/VCO₂ eğimi ve AT mutlak değeri NYHA sınıflaması ile koreledir (75).

VO₂ maks ve AT, istirahat akciğer hemodinamisi ile koreledir. Yeni yapılan bir çalışmada KPET sırasında pulmoner arter kateterizasyonu kullanılmış ve ventilatuvar ekivalanlar ile pulmoner hemodinaminin uyumlu olduğu saptanmıştır. Ayrıca KTEPH'da VO₂ maks sağkalımla korele bulunmuştur (76).

6MWT ve KPET artan sayıda çalışmada, PHT hastalarının saptanması ve tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (77). Sonuç olarak KPET özellikle nedeni bulunamayan nefes darlığı, yorgunluğu olan hastalarda pulmoner vasküler hastalıkları saptamada, hastalık seyrini ve tedaviye yanıtını izlemede, sağkalımı değerlendirmede güvenle kullanılabilir.

2.9. ENDOTELİN-1

Sağlıklı insanlarda pulmoner damar tonüsü ve yeniden şekillenme lokal olarak salgılanan vazoaaktif mediyatörler tarafından kontrol edilmektedir. PHT'da bu kontrol mekanizmalarının kaybı sonucu damar düz kaslarında vazokonstrüksiyon ve proliferasyon gelişir. Pulmoner arterler hipoksik akciğer hastalıkları veya hipoksemiye ikincil olarak yeniden şekillenir. Bu belirgin değişikliğe ET reseptör ekspresyonu ve bu reseptörlerin endoteline yanıtının neden olduğu düşünülmektedir. PHT'da kas tabakasının kalınlaşması ve vasküler tonüsün yeniden şekillenmesi ve bu değişikliklerin etkileriyle reseptör ekspresyonu meydana gelir (78).

Akciğerde Endotelin-1 ve III bol miktarda bulunmaktadır, bu da pulmoner vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir (79). Endotelin-1 21 aminoasitten oluşan bir peptittir. Big-ET-1'den ET-konverting enzim (ECE) aracılığıyla ortaya çıkar. Endotelin-1 vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir vazokonstrüktör ve proliferasyonunu uyarıcı etkiye sahiptir (80). Endotel hücreleri endotelin-1 için ana kaynak olarak düşünülmektedir.

Vasküler düz kas hücrelerinden TGF β gibi büyüme faktörleri, PDGF, trombin, sitokinler ve Anjiyotensin II gibi vazoaaktif mediyatörler tarafından ET-1 salınımı stimüle edilebilir. Vasküler düz kas hücrelerinden ET-1 salınımının, preproET-1 mRNA transkripsiyonu düzeyi ile regüle edildiği saptanmıştır (81). Vasküler düz kas hücrelerinden inflamatuvar durumlarda salgılanan ET-1 miktarı ile endotelden üretilen miktar birbirine eşittir (82).

PPHT tanısı olan hastaların otopsi çalışmalarında endotelial hücre ve vasküler düz kas hücrelerinde preproET-1 mRNA düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.

ET-1 insan pulmoner arter düz kas hücrelerinde ET-A reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile proliferasyonu uyarır. Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların (özellikle küçük muskuler pulmoner arterlerin tutulduğu durumda) akciğerlerinde ET-1 artmıştır (83). IPF tanısı olan hastalarda pulmoner dolaşımda ECE-1 ve ET-1 yüksek düzeyde bulunmuştur (84).

ET-1 PHT tanısı olan hastalarda 5 pg/mg- 27 pg/mg düzeyine kadar artabilir (84).

Primer PHT'da plazma ET-1 düzeyinin yüksek, RAP ve saturasyon ile korele olduğu saptanmıştır (85).

Hipoksi plazma ET-1 düzeyinin artması için uyarıcıdır ve yüksek rakımda artar, oksijen inhalasyonu sonrasında azalır. Sistemik skleroza ikincil PHT, mitral stenoz, interstisyel akciğer hastalığı, amfizem ve ARDS'de plazma ET-1 düzeyinde artış saptanmıştır (86).

ET-1'in uyardığı vazokonstrüksiyon kronik kalp yetmezliğindeki (KKY) sistemik ve pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur. ET-1 ve Big-ET-1 plazma düzeyleri KKY'de prognostik faktördür ve direk ortalama PAB, PCWP, RAP ile korele, indirek olarak da kardiyak indeks ve prognoz ile ilişkilidir (87). Sağlıklı insanlara dışardan BigET-1 verilmesi PVR artışına neden olur. IV olarak verildiğinde sistemik damar direncini %50, PVR'ı %132 artırdığı gösterilmiştir (88).

Kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem) ve prostosiklin insan pulmoner arter düz kas hücrelerinden ET-1 salınımını azalttığı gösterilmiştir (89).

Son zamanlarda selektif ET-A ve ET-A+ET-B reseptör antagonistleri PHT tedavisinde kullanılmaktadır. ET-1 (selektif ET-A veya nonselektif ETA/ETB) reseptör antagonistlerinin kullanıldığı hayvan çalışmalarında PHT'ü azalttığı, vasküler yeniden şekillenme ve sağ ventrikül hipertrofisini geri döndürdüğü saptanmıştır (90).

ET-1 PHT'da artar ve düzeyi hastalık şiddetiyle korele, prognoz ile ise ters orantılıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Proje 14 Eylül 2004 tarihinde etik kurul onayı aldı (Çalışma no:KA04/127).

Çalışmaya Ocak 2005-Temmuz 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, transtorasik ekokardiyografi yapılan ve ortalama PAB'ı 26mmHg veya sistolik PAB'ı 40 mmHg'nın üzerinde saptanan 63 hasta, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Akut inflamatuvar/enfeksiyöz hastalık
- KOAH akut atak
- Kanser öyküsü
- Akut myokard infarktüsü öyküsü (4 hafta)
- Kararsız anjina
- Kontrol altına alınamayan aritmi
- Senkop
- Aktif endokardit
- Akut myokardit veya perikardit
- Semptomatik ciddi aort darlığı
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Dekompanze kalp yetmezliği, akciğer ödemi
- Akut pulmoner emboli ve enfarktüs
- Alt ekstremitelerde trombus varlığı
- Anevrizma- diseksiyon şüphesi
- İstirahatte oda havasında oksijen saturasyonunun %85'in altında olması
- Solunum yetmezliği
- Egzersiz testine uyum sağlayamayan hastalar

Tüm olguların ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların NHYA fonksiyonel sınıflaması, modifiye Borg dispne skoru belirlendi. 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi (EKG) ve akciğer grafileri çekildi.

3.1. Ekokardiyografik İnceleme:

Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası Philips Sonos 7500 cihazı kullanılarak 3,5 MHz prob ve harmonik görüntüleme kullanılarak iki boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler inceleme yapıldı ve video kayıtları alındı. Standart olarak hastalar sırtüstü yatar ya da hafif sola dönmüş durumda parasternal uzun aks, apikal 2 ve 4 boşluk pencerelerinden kesitler alındı. Parasternal uzun aks kesitinden 2-boyutlu ekokardiyografik inceleme ile kalp odacıklarının boyutları ve kalp duvarlarının kalınlıkları ölçüldü ve oransal kısalma aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$(SVDSÇ-SVSSÇ)/SVDSÇ \times 100 \%$$

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

Parasternal kısa aks, apikal 4 ve 5 boşluk kesitlerinden Doppler ekokardiyografi ile mitral, aorta, triküspit ve pulmoner kapakların fonksiyonları değerlendirildi. Bu amaçla akım hızları ölçüldü, kapak yetersizlik ve darlıkları belirlendi.

Sistolik PAB triküspit yetersizlik akımı (V) üzerinden $PAB=4V^2$ +sağ atriyum basıncı formülü ve ortalama PAB pulmoner akselerasyon zamanı üzerinden $80-0.45 \times PAZ$ formülü kullanılarak hesaplandı. Parasternal kısa eksen görüntülerden pulmoner akım kesintili Doppler çalışması yapıldı ve buradan pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ) ve sağ ventrikül ejeksiyon süreleri ölçüldü.

PHT ortalama pulmoner arter basıncına göre hafif (26-35mmHg), orta (36-45mmHg) ve ciddi (>45mmHg) olarak 3 grupta sınıflandırıldı.

Sağ ventrikül duvar kalınlığı parasternal uzun kesitinde ölçüldü ve sağ ventrikül hipertrofisi >0.5cm olduğunda var kabul edildi. Apikal dört boşluktan elde edilen görüntülerden sağ ventrikül atım oranı ve diyastolik ve sistolik alanı Simpson Metodu ile hesaplandı.

2-boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik işlevi, sol ventrikül hipertrofisi incelendi, EF'nu hesaplandı. Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik işlevi, kapak yetmezlik ve darlıkları değerlendirildi. Sol ventrikülün diyastol ve sistol sonu hacimleri ile atım hacmi "tek düzlem alan-uzunluk" yöntemiyle diyastol ve sistoldeki endokardiyal sınırları çizilerek ölçüldükten sonra, aşağıdaki formülle ejeksiyon fraksiyonu otomatik olarak hesaplandı.

(DSH-SSH)/DSVX100 %

DSH: Diyastol sonu hacim

SSH: Sistol sonu hacim

Bu veriler ve kalp hızı ile hazırlanan bilgisayar programı kullanılarak kalp çıktısı, kalp indeksi, atım indeksi hesaplandı.

Aynı ekokardiyografi cihazının doku Doppler inceleme özelliği kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarının sistolik ve diyastolik akım parametreleri elde edildi. Bu amaçla cihazın donanımında bulunan program kullanılarak ve renkli Doppler kazancı uygun şekilde ayarlanarak renkli doku Doppler incelemesi yapıldı. Kesintili akım doku Doppler artefaktlar yok olacak şekilde azaltıldı. Apikal 4 boşluk kesitinde, sağ ventrikül serbest duvarının kesintili akım Doppleri konarak, spektral tarzda doku Doppler akımları elde edildi. Bu kesitlerde miyokardın sistolik S dalgası, diyastolik E ve A dalgalarının hızları ölçülerek kaydedildi.

3.2. Endotelin-1 Düzeyi Tayini

Tedavi öncesi hastaların venöz yoldan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya değerleri çalışıldı. Endotelin-1 düzeyi tayini için en az 24 saat öncesinden buzdolabına konmuş ve kan alınmadan önce buzlu kap içerisinde muhafaza edilen EDTA'lı tüpe kan örneği alınarak 1 saat içerisinde +4 C⁰'de 1600g' de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar -20 C⁰'de çalışılana dek (90 günü geçmeyecek şekilde) saklandı. Örneklerin çalışılacağı gün EDTA'lı plazma örnekleri oda ısısına getirildikten sonra endotelin düzeyleri ELİSA ("Enzyme Linked Immunosorbent Assay") yöntemi ile ticari kit kullanılarak analiz edildi (*Biomedica, Biomedica Gruppe, Wien, Cat .no. BI-20052*).

Endotelin (1-21) (Big Endotelin) analiz prensibi "solid phase sandwich ELISA" yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Bu yöntemde, poliklonal anti endotelin spesifik antikor ile kaplanmış 'microtiter' plaklara örnek, standard ve kontrol serumlarının pipetlenmesi sonrasında ikinci bir antikor (monoklonal 'mouse' anti endotelin antikor) reaksiyon ortamına eklenip 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Böylece ilk inkübasyon sırasında örneklerde ölçülmek istenen endotelinin (antijen) farklı iki bağlanma bölgesinden iki antikor ile bağlanması sağlandı..

Ortamdaki ikinci antikorun fazla miktarının uzaklaştırılması sonrasında, 'anti mouse Ig G antikor- horse reddish peroxidase (HRPO)' enziminin reaksiyon ortamına eklenmesi ve

monoklonal Ab'a bağlanması sonucu dörtlü 'sandwich' kompleksi oluşturuldu (mikroplaktaki immobil poliklonal Ab-serumda aranan sitokin-monoklonal anti endotelin Ab-Enzim). İkinci bir inkübasyonu izleyerek bağlanmamış fazla enzim ortamdan uzaklaştırıldı ve bir substrat solüsyonu (TMB) eklenerek, reaksiyonun durdurulması sonrasında enzimatik reaksiyonla oluşan ürünün absorbanansı 450nm'de 'microplate reader' kullanılarak ölçüldü (*Bio-Tek Instruments, INC. ELX 800, USA*).

Plazma örneklerindeki derişimler; 'four parameter curve fit' metodu kullanılarak, absorbananslar y-ekseninde derişimler x-ekseninde olacak şekilde çizilen kalibrasyon grafiğinden hesaplandı. Endotelin plazma derişimleri femtomol/ml (fmol/ml) şeklinde ifade edildi.

Endotelin için analitik sensitivite 0,05 fmol/ml, linearite 10 fmol/ml olarak belirtilmektedir. Analiz içi tekrarlanabilirlik ('intra-assay precision') % CV, % 4,4 - 4,5; analizler arası tekrarlanabilirlik ('inter-assay precision') % CV, % 6,9 – 7,6 olarak bulundu. 10 fmol/ml üzerinde ki plazma endotelin derişimleri 1:10 dilüsyon ile tekrar analize alınıp sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplandı. Tedavi sonrası alınan numunelerde de işlemler aynı sırayla tekrarlandı.

3.3. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Pulmoner hipertansiyon saptanan hastalara tedavi öncesi solunum fonksiyon testleri *Sensormedics V-max 229 Spectra, Bilthoven, The Netherlands* cihazı, kardiyopulmoner egzersiz testleri *SensorMedics ergometrics 900 ergoline* cihazı ile *Hans Rudolph (mouthbreathing face mask 7900 series)* maske kullanılarak bisiklet ergometri kullanılarak yapıldı. Test yapılan oda ısısının (20-25 °C) ve nem oranının (%50 ve altında) standart koşulların sağlanması ile tüm olgulara aynı protokol uygulandı. Bisiklet ergometrisi ile 3 dakika dinlenme süresi, 3 dakika 0 Watt ile 60 rpm'de 'yüklenmeden' ve dakikalık 15 watt artacak şekilde hastanın toleransına göre iş yükünü artırarak maksimum kalp hızının en az %85'ine (220-yaş) ve maksimum istemli ventilasyon (MVV) değerinin %40-60 'ına ulaşılması amaçlandı. Yorgunluk, bacak ağrısı, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi hastaların teste devam etmesini engelleyen durumlarda ve testi sonlandırma kriterleri varlığında test sonlandırıldı Test süresince 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Anaerobik eşik değeri V-slope yöntemi ile değerlendirildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba kalsiyum kanal blokeri (nifedipin, 30mg/gün), ikinci gruba angiotensin II reseptör blokeri (losartan 50mg/gün) tedavisi

başlandı. 7-14 gün sonra hastalar ile görüşüldü. Kan basıncı kontrolü ile doz artırımını (nifedipin, 30-60mg/gün, losartan 50-100mg/gün) yapıldı. Kan basıncı kontrolü doz artımına rağmen sağlanamayan hastalara ek antihipertansif tedavi olarak beta bloker veya diüretik ilaçlar verildi.

Ortalama 8 haftalık tedaviyi takiben hastaların NHYA fonksiyonel sınıflaması ve modifiye Borg dispne skorunun yeniden belirlendi. Aynı protokol ve cihaz kullanılarak tedavi sonrası olguların EKO ve KPET tekrarlandı. KPET ile egzersiz süresi, anaerobik eşiğe ulaşma süreleri, egzersize bağlı oksijen saturasyonundaki değişiklikler, ulaşılan iş yükü, maksimum oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve VE/VCO₂ değerleri karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel değerlendirme "SPSS 9.0 for Windows" ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Nifedipin ve losartan gruplarının karşılaştırılmasında niceliksel değerler için *Ki-kare testi*, devamlı değişkenler için *t testi* kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması için paired-t testinden yararlanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne çeşitli nedenlerle başvuran ve yapılan Doppler ekokardiyografide PHT saptanan 63 hasta dahil edildi. Hasta popülasyonunun bazal klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 63.7 ± 9.1 yıl (yaş aralığı: 48-86 yıl) ve 37'si kadın, 26'sı ise erkekti. Ek sistemik hastalık olarak 38'inde (%57) hipertansiyon, 32'sinde (%48) hiperlipidemi, 18'inde (%27) KOAH, 6'sında (%9) astım mevcuttu. 34 (%51) hastadan sigara içme anamnezi alındı.

Tablo 4. 1 Hasta grubumuzun genel klinik özellikleri ve laboratuvar verileri

<i>Öykü</i>	
Cinsiyet	37 K, 26 E
Yaş (yıl)	63.7 ± 9.1
VKİ (kg/m ²)	$28,2 \pm 4.9$
Sigara (n) (%)	34 (51)
KOAH (n) (%)	18 (27)
Astım (n) (%)	6 (9)
Hipertansiyon (n) (%)	38 (57)
Diabetes mellitus (n) (%)	5 (7)
Dislipidemi (n) (%)	32 (48)
Aritmi (n) (%)	6 (9)
<i>Laboratuvar verileri</i>	
Hemoglobin (g/dl)	13.6 ± 1.3
Sedimantasyon (mm/saat)	18.0 ± 12.6
CRP (mg/L)	4.4 ± 3.5
Açlık kan şekeri (mg/dl)	99.6 ± 19.6
Serum kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.1
Serum Albumin (g/dl)	4.6 ± 0.3
Trigliserid (mg/dl)	130.3 ± 62.8
ALT (U/L)	19.4 ± 8.1

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hasta grubumuzun hastaneye başvuru sırasındaki yakınmalarının dağılımı ise Tablo 4.2’de izlenmektedir. Bekleneceği üzere hastaların kliniğe en sık başvuru yakınması nefes darlığı idi ve hastaların % 69.7’sinde mevcuttu, %9.1 oranıyla çarpıntı ikinci sırada yer aldı. Hastalardan 4 tanesi ise farklı nedenlerle yapılan ekokardiyografide PHT saptanan ve PHT açısından herhangi bir yakınması bulunmayan hastalardı.

Tablo 4. 2 Hasta grubumuzun hastaneye başvuru yakınmaları

Başvuru yakınması	n=66	%
Nefes darlığı	46	69.7
Çarpıntı	6	9.1
Göğüs ağrısı	3	4.5
Halsizlik	3	4.5
Yorgunluk	3	4.5
Bayılma hissi	1	1.5
Şikayet yok	4	6.1

Hastaların bazal ekokardiyografi bulguları ve arteryel kan gazı değerleri Tablo 4.2’ de verilmiştir. Triküspit yetmezliği akım jetinden hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncı 49.3 ± 6.5 ve pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ) üzerinden $80-0.45 \times \text{PAZ}$ formülü ile hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı ise 36.9 ± 4.2 mmHg idi. Tüm hastaların sol ventrikül sistolik işlevleri normal iken 15 hastada (%23.8) sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu saptandı.

Tablo 4. 3 Hasta grubumuzun ekokardiyografi ve arter kan gazı parametreleri

Ekokardiyografi

Sol ventrikül atım oranı (%)	55.9 ± 2.8
Sistolik işlev bozukluğu n (%)	0 (%0)
Diastolik işlev bozukluğu n (%)	20 (30.3)
Sağ atriyum (cm)	4.0 ± 0.4
Sağ ventrikül (cm)	3.3 ± 0.4
Sağ ventrikül atım oranı (%)	52.7 ± 6.5
Sağ ventrikül diastol sonu hacim (ml)	50.8 ± 17.6
Sağ ventrikül sistol sonu hacim (ml)	23.9 ± 9.6
Sağ ventrikül atım hacmi (ml)	26.9 ± 9.7
Sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu n (%)	23.8
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (cm)	0.64 ± 0.11
PAB, sistolik (mmHg)	49.3 ± 6.5
PAB, ortalama (mmHg)	36.9 ± 4.2

Arter Kan Gazı

pH	7.39 ± 0.7
Parsiyel oksijen basıncı	78.6 ± 8.5
Parsiyel karbondioksit basıncı	36.9 ± 3.4
Oksijen saturasyonu	95.0 ± 1.9

PAB: pulmoner arter basıncı

Hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi öncesinde yapılan solunum fonksiyon testleri genel popülasyonda normal sınırlarda saptandı. Uygulanan KPET’nde VO_2 (L/dk) değeri 1.55 ± 0.42 (81.1 ± 21.1), VO_2 (ml/kg/dk) 20.4 ± 4.9 (84.2 ± 19.7) ve VE/VCO_2 30.1 ± 3.4 olarak bulundu. KPET parametreleri Tablo 4.3’te sunulmuştur.

Tablo 4. 4 Genel hasta grubunun bazal SFT ve KPET parametreleri

<i>SFT parametreleri</i>	
FVC (L)	3.0 ± 0.8
FVC (%)	96.6 ± 21.3
FEV1 (L)	2.1 ± 2.7
FEV1 (%)	90.5 ± 27.3
FEV1/FVC (%)	70.3 ± 10.6
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sn)	1.5 ± 0.9
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	59.8 V 33.1
TLC (L)	5.0 ± 1.3
TLC (%)	112.3 ± 99.1
VC (L)	2.9 ± 2.1
VC (%)	95.2 ± 23.4
DLAdj (mmol/kPa.min)	7.1 ± 2.0
DLAdj (%)	103.5 ± 24.4
<i>KPET parametreleri</i>	
VO ₂ (L/dk)	1.55 ± 0.42
VO ₂ (%)	81.1 ± 21.1
VO ₂ (ml/kg/dk)	20.4 ± 4.9
VO ₂ (%)	84.2 ± 19.7
ATVO ₂ (L/dk)	1.24 ± 0.35
ATVO ₂ (ml/kg/dk)	16.4 ± 3.9
VE (L/dk) BTPS	52.9 ± 16.1
VE (%)	64.5 ± 17.4
WR	78.8 ± 29.5
WR (%)	70.1 ± 25.0
VE/VCO ₂	30.1 ± 3.4
O ₂ pulse (ml/atım)	11. ± 3.2

SFT: solunum fonksiyon testi, KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi

Hastaların 30'u nifedipin grubunda, 33'ü losartan grubunda bulunuyordu. Her iki grubun bazal klinik, demografik ve laboratuvar bulguları benzer idi (Tablo 4.5). Nifedipin ve losartan grubunda hastaların ortalama yaşları sırası ile 64.7 ± 8.5 ve 63.3 ± 9.4 yıl ($p=0.84$) ve kullanılan ortalama nifedipin dozu 41.0 ± 20.6 mg/gün ve ortalama losartan dozu 63.6 ± 22.6 mg/gün idi. Cinsiyet dağılımı, eşlik eden hastalıklar, sigara kullanım oranları gruplar arasında farklı değildi ($p>0.05$). KOAH ve bronşiyal astım nifedipin grubunda daha fazla iken aritmi losartan grubunda daha fazla idi, ancak her üç durum için de aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4. 5 Nifedipin ve losartan grubundaki hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Nifedipin	Losartan	p
Yaş	64.7 ± 8.5	63.3 ± 9.4	A.D.
Cinsiyet (n)	15 K, 15 E	22 K, 11 E	A.D.
Sigara kullanımı (%)	53.3	54.4	A.D.
KOAH (%)	36.6	21.2	A.D.
Astım (%)	7.9	1.6	A.D.
Hipertansiyon (%)	53.3	60.6	A.D.
Diabetes mellitus (%)	6.6	9.0	A.D.
Dislipidemi (%)	46.6	51.5	A.D.
Aritmi (%)	6.6	12.1	A.D.
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96.9 ± 20.1	102.7 ± 19.8	A.D.
Kreatinin (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.8 ± 1.7	A.D.
Sodyum (mmol/L)	141.1 ± 2.3	139.7 ± 3.2	A.D.
Potasyum (mmol/L)	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.3	A.D.
Fosfor (mg/L)	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.6	A.D.
ALT (U/L)	17.1 ± 4.7	20.8 ± 10.2	A.D.
Albümin (g/dl)	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	A.D.
Sedimentasyon (mm/saat)	20.8 ± 13.4	15.9 ± 12.1	A.D.
CRP (mg/L)	4.8 ± 3.8	3.7 ± 3.3	A.D.
Hemoglobin (g/dl)	14.0 ± 1.4	13.4 ± 1.2	A.D.
Lökosit (bin/uL)	6.6 ± 2.0	6.5 ± 1.2	A.D.
Trombosit (bin/uL)	249 ± 64	247 ± 51	A.D.
Total kolesterol (mg/dl)	215 ± 44.7	212 ± 44	A.D.

Kısaltmalar: KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

Gruplar arasında laboratuvar özellikleri açısından belirgin bir farklılık izlenmedi. Her iki grup arasında açlık kan şekeri, kan üre düzeyi, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, serum C-reaktif protein düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Genel hasta grubunun New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre evrelerinin dağılımı şu şekilde idi: evre I: %31.7, evre II: %42.9, evre III: 22.2 ve evre IV: %3.2. Görüldüğü gibi hastaların büyük çoğunluğunu NYHA evre II olan hastalar oluşturmaktaydı. Her iki grubun bu sınıflamaya göre evrelerinin dağılımının da gruplar arasında benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Çalışma popülasyonunun ortalama PAB'ına göre yapılan sınıflandırılmasında hastaların %41.9'u hafif, %54.8'i orta ve %3.2'si ciddi PHT'a sahipti.

Tablo 4. 6 Nifedipin ve losartan gruplarının bazal ekokardiyografi ve KPET parametreleri

Özellikler	Nifedipin	Losartan	p
<i>Ekokardiyografi</i>			
Sol V. atım oranı (%)	55.4 ± 2.0	56.6 ± 3.3	A.D.
Sağ ventrikül (cm)	3.4 ± 0.3	3.2 ± 0.4	A.D.
Sağ atriyum (cm)	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.4	A.D.
PAB, ortalama (mmHg)	36.9 ± 3.8	36.3 ± 4.2	A.D.
PAB, sistolik (mmHg)	49.4 ± 6.0	48.3 ± 6.4	A.D.
Sağ V. atım oranı (%)	53.1 ± 5.5	53.4 ± 6.7	A.D.
Sağ V. diyastolik hacim (ml)	51.9 ± 17.1	48.6 ± 17.7	A.D.
Sağ V. sistol sonu hacim (ml)	24.3 ± 9.2	22.4 ± 9.4	A.D.
Sağ V. atım hacmi (ml)	28.2 ± 9.3	25.7 ± 9.9	A.D.
<i>KPET</i>			
VO ₂ (L/dk)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	A.D.
VO ₂ (ml/kg/dk)	19.4 ± 4.2	21.7 ± 5.2	A.D.
VE/VCO ₂	30.4 ± 3.1	30.0 ± 3.7	A.D.
Kalp hızı (atım/dk)	139.2 ± 18.5	138.3 ± 21.6	A.D.
O ₂ pulse (ml/atım)	10.8 ± 2.6	11.8 ± 3.6	A.D.
WR (watt)	70.0 ± 29	89.8 ± 26	A.D.
ATVO ₂ (L/dk)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	A.D.
AT VO ₂ (ml/kg/dk)	19.5 ± 20.1	17.1 ± 3.7	A.D.
Test süresi (dk)	4.1 ± 1.9	5.4 ± 1.7	A.D.

Kısaltmalar: V: ventrikül, PAB: pulmoner arter basıncı, WR: work rate, AD: Anlamlı Değil

Hastaların bazal ekokardiyografi, Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan PAB ve KPET parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Ekokardiyografik özelliklere bakıldığında sol ventrikül atım oranının, sağ kalp boşluklarının boyutlarının, sağ ventrikül atım oranı ve hacimlerinin gruplar arasında benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Doppler ekokardiyografi ile triküspit yetersizliği akım jeti üzerinden hesaplanan sistolik PAB; nifedipin ve losartan grubunda sırasıyla (49.4 ± 6.0 ve 48.3 ± 6.4 , $p=0.76$) ve PAZ üzerinden hesaplanan ortalama PAB ise (36.9 ± 3.8 ve 36.3 ± 4.2 ; $p=0.45$) olduğu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bazal KPET parametrelerinden oksijen kullanımının, ulaşılan maksimum kalp hızı ve iş yükünün, anaerobik eşik değerindeki oksijen kullanımı, VE/VCO_2 değeri ve test süresinin her iki grupta benzer olduğu görüldü ($p>0.05$).

Tedavi süresi ortalama 63.5 ± 14.2 gün idi. Hastaların kontrolde yapılan sorgulamalarında NYHA fonksiyonel sınıflamasında % 42.9'unda iyileşme olduğu görüldü. Bu sürenin sonunda tekrarlanan Doppler ekokardiyografide genel hasta grubunda hem ortalama sistolik (49.5 ± 6.4 ve 44.6 ± 3.0 mmHg; $p<0.001$) hem de ortalama ortalama PAB'ında (37.1 ± 4.1 ve 33.2 ± 4.0 ; $p<0.01$) düşüş kaydedildi ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlılığa ulaştığı görüldü. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Genel hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi, KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi

Özellikler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<i>Ekokardiyografi</i>			
PAB, ortalama (mmHg)	37.1 ± 4.1	33.2 ± 4.0	<0.001
PAB, sistolik (mmHg)	49.5 ± 6.4	44.6 ± 3.0	<0.001
Sağ ventrikül (cm)	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.3	A.D.
Sağ atriyum (cm)	4.0 ± 0.3	3.7 ± 0.4	0.01
Sağ V. atım oranı (%)	53.7 ± 6.0	57.0 ± 6.6	0.09
Sağ V. diyastolik hacim (ml)	50.0 ± 17.3	43.9 ± 14.5	0.03
Sağ V. sistol sonu hacim (ml)	22.9 ± 9.1	19.5 ± 6.6	0.01
Sağ V. atım hacmi (ml)	27.3 ± 9.8	26.1 ± 8.2	A.D.
<i>KPET</i>			
VO2 (L/dk)	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.4	A.D.
VO2 (ml/kg/dk)	21.0 ± 5.8	20.9 ± 5.2	A.D.
VE(L/dk) BTPS	54.7 ± 16.2	55.0 ± 17.2	A.D.
VE/VCO2	30.3 ± 3.5	30.2 ± 3.8	A.D.
Kalp hızı (atım/dk)	139.1 ± 19.9	132.8 ± 24.8	A.D.
O2 pulse (ml/atım)	11.7 ± 3.1	13.5 ± 11.9	A.D.
WR (watt)	82.2 ± 30.6	88.5 ± 27.8	0.005
VO2/WR	13.5 ± 10.7	10.7 ± 2.1	A.D.
ATVO2 (L/dk)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	A.D.
AT VO2 (ml/kg/dk)	18.7 ± 15.7	15.5 ± 4.7	A.D.
Test süresi (dk)	5.0 ± 1.9	5.5 ± 1.7	0.001
Endotelin-1 (fmol/ml)	0.95 ± 2.08	0.77 ± 1.91	0.055

Kısaltmalar: V: ventrikül, PAB: pulmoner arter basıncı, WR: work rate, AD: Anlamlı Değil

KPET parametrelerinden WR (p=0.005) ve test süresinde (p=0.001) genel hasta grubunda tedavi sonrası bazal değerine göre anlamlı düzeyde artış saptandı. Diğer parametrelerden O₂ pulse'da iyileşme izlendi ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşamadığı görüldü. AT' de saptanan VE/VCO₂' nin değerinin tedavi öncesi ve sonrası normalin alt sınırında olduğu saptandı. Endotelin-1 düzeyinin genel hasta

gruplarında başlangıca göre düştüğü ancak bu düşüşün anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü (p=0.055). (Tablo 4.7)

Tablo 4.8: Nifedipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi, KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi

Özellikler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<i>Ekokardiyografi</i>			
Sağ ventrikül (cm)	3,4 ± 0.3	3.2 ± 0.3	A.D.
Sağ atriyum (cm)	4.0 ± 0.3	3.7 ± 0.4	0.04
PAB, ortalama (mmHg)	37.1 ± 3.9	32.2 ± 4.1	0.001
PAB, sistolik (mmHg)	50.1 ± 5.9	44.0 ± 2.1	<0.001
Sağ V. atım oranı (%)	53.6 ± 5.5	56.7 ± 7.2	A.D.
Sağ V. diyastolik hacim (ml)	50.4 ± 16.0	44.5 ± 16.5	A.D.
Sağ V. sistol sonu hacim (ml)	23.4 ± 8.7	19.8 ± 6.9	A.D.
Sağ V. atım hacmi (ml)	27.7 ± 9.0	27.0 ± 8.4	A.D.
<i>KPET</i>			
VO2 (L/dk)	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	A.D.
VO2 (ml/kg/dk)	19.4 ± 4.4	19.2 ± 5.0	A.D.
VE (L/dk) BTPS	48.8 ± 16.7	49.4 ± 19.8	A.D.
VE/VCO2	30.2 ± 3.3	30.4 ± 3.9	A.D.
Kalp hızı (atım/dk)	138.1 ± 19.2	128.1 ± 21.0	0.009
O2 pulse (ml/atım)	11.1 ± 2.6	11.7 ± 2.9	A.D.
WR (watt)	70.6 ± 30.5	79.2 ± 28.1	0.01
VO2/WR	14.1 ± 10.1	10.6 ± 2.2	A.D.
ATVO2 (L/dk)	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	A.D.
AT VO2 (ml/kg/dk)	20.1 ± 21.6	15.0 ± 3.9	A.D.
Test süresi (dk)	4.3 ± 2.0	5.0 ± 1.7	0.006
Endotelin-1 (fmol/ml)	1.06 ± 2.4	0.87 ± 2.3	AD

Kısaltmalar: V: ventrikül, PAB: pulmoner arter basıncı, WR: work rate, AD: Anlamlı Değil

Nifedipin grubunda test süresinde ve WR'de tedavi sonrası bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artış izlenirken diğer KPET parametrelerinde anlamlı

bir farkın olmadığı saptandı. Kalp hızının beklenenin aksine tedavi sonrası daha düşük çıkmasının bu grupta daha fazla beta bloker kullanımına bağlı olduğu düşünüldü. Yine bu grupta endotelin-1 düzeyinde düşme olduğu (1.06 ± 2.4 ; 0.87 ± 2.3) saptandı ancak istatistiksel anlama ulaşamadı. (Tablo 4.8)

Tablo 4.9: Losartan grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi ve KPET parametreleri ve endotelin-1 düzeyi

Özellikler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<i>Ekokardiyografi</i>			
Sağ ventrikül (cm)	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	A.D.
Sağ atriyum (cm)	3.9 ± 0.3	3.7 ± 0.3	A.D.
PAB, ortalama (mmHg)	37.1 ± 4.3	34.3 ± 3.7	0.01
PAB, sistolik (mmHg)	48.7 ± 7.1	45.2 ± 3.6	0.02
Sağ V. atım oranı (%)	53.9 ± 6.8	57.2 ± 6.1	0.051
Sağ V. diyastolik hacim (ml)	49.5 ± 19.1	43.3 ± 12.1	A.D.
Sağ V. sistol sonu hacim (ml)	22.4 ± 9.7	19.0 ± 6.4	A.D.
Sağ V. atım hacmi (ml)	26.9 ± 10.8	25.0 ± 0.1	A.D.
<i>KPET</i>			
VO ₂ (L/dk)	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.3	A.D.
VO ₂ (ml/kg/dk)	22.8 ± 5.1	22.8 ± 4.9	A.D.
VE (L/dk) BTPS	61.2 ± 12.9	61.4 ± 11.0	A.D.
VE/VCO ₂	30.3 ± 3.8	30.1 ± 3.8	A.D.
Kalp hızı (atım/dk)	140.2 ± 21.0	138.0 ± 27.9	A.D.
O ₂ pulse (ml/atım)	12.4 ± 3.5	15.5 ± 17.1	A.D.
WR (watt)	95.2 ± 25.5	98.8 ± 24.8	A.D.
VO ₂ /WR	13.0 ± 11.6	10.9 ± 2.1	A.D.
ATVO ₂ (L/dk)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	A.D.
AT VO ₂ (ml/kg/dk)	17.3 ± 3.7	16.0 ± 5.0	A.D.
Test süresi (dk)	5.8 ± 1.6	6.2 ± 1.5	0.03
Endotelin-1 (fmol/ml)	0.8 ± 1.6	0.65 ± 1.3	AD

Kısaltmalar: V: ventrikül, PAB: pulmoner arter basıncı, WR: work rate, AD: Anlamlı Değil

Benzer şekilde losartan grubunda da test süresinde izlenen artış anlamlı düzeyde idi ($p=0.03$). Work rate'de losartan grubunda iyileşme vardı ancak tedavi öncesine göre

aradaki fark genel hasta grubunun aksine anlamlı düzeye ulaşamadı. Bu grupta endotelin düzeyindeki azalma (0.8 ± 1.6 ; 0.65 ± 1.3) anlamlı bulunmadı.

Hem nifedipin hem de losartan grubunda sağ ventrikül atım oranında artış sağlanırken aradaki fark yalnız losartan grubunda anlamlılık sınırına yakın olduğu bulundu ($p=0.051$). Sağ kalp boşluklarının boyut ve hacimlerinde her iki grubun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

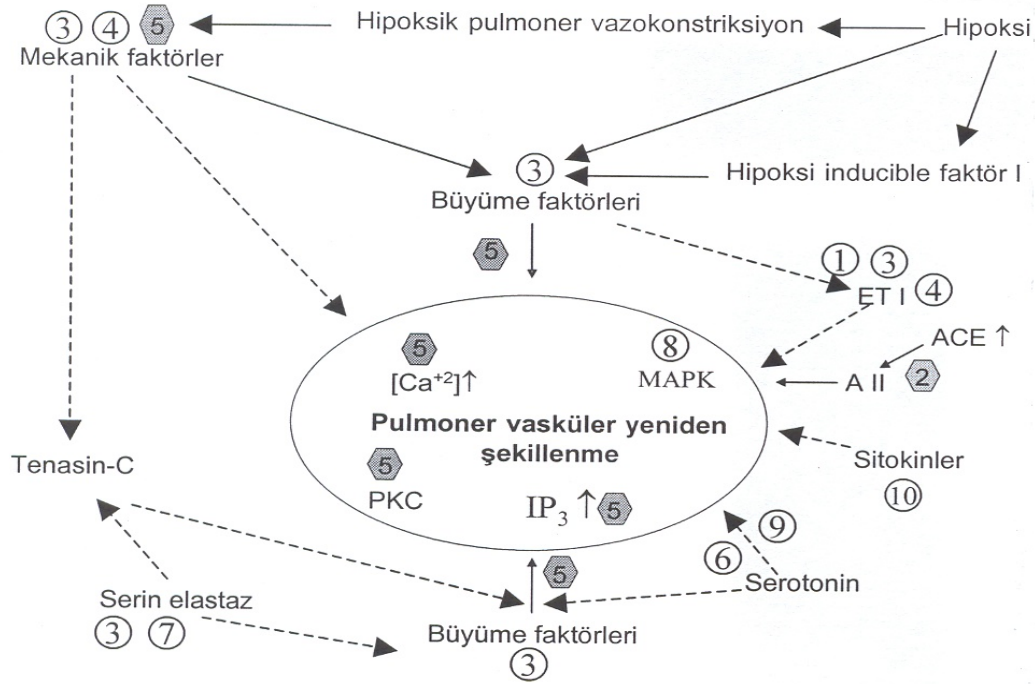
Her iki grupta tedavi sonrası sağlanan ortalama sistolik ve ortalama PAB'larındaki düşüşün kendi içinde anlamlı olduğu ancak gruplar arasında bir farkın olmadığı saptandı. Nifedipin grubunda bazal ve tedavi sonrası ortalama sistolik PAB'ı 50.1 ± 5.9 mmHg'dan 44.0 ± 2.1 mmHg'ya ($p \leq 0.001$) ve ortalama ortalama PAB'ı 37.1 ± 3.9 mmHg'dan 32.2 ± 4.1 mmHg'ya düşerken (Tablo 4.8); losartan grubunda bu değerler sırası ile 48.7 ± 7.1 mmHg'dan 45.2 ± 3.6 mmHg'ya ($p=0.02$) ve 37.1 ± 4.3 mmHg'dan 34.3 ± 3.7 mmHg'ya ($p=0.01$) düşmüş olarak hesaplandı (Tablo 4.9). Her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında PHT tedavisinde kullanılmakta olan iki ilaç grubundan bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ile bir angiotensin II tip I reseptör blokörü olan losartanın tedavi etkinliğinin karşılaştırılmasına amaçlanmıştır. PHT' u bulunan hastaların artmış mortalite ve ek morbiditeye sahip oldukları düşünüldüğünde bu grup hastaların tedavisinin önemi daha net ortaya konabilmektedir (91). En sık egzersizle meydana gelen nefes darlığı yakınması ile kliniğe başvuran PHT' u olan hastaların erken tanısının konması ve düzeltilebilir bir neden varlığında bunun giderilmesi ve uygun tedavisinin geç kalınmadan başlanması çok büyük önem taşımaktadır.

PHT gelişen hastaların önemli bir kısmı efor kapasitesinde kısıtlanma, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, bayılma hissi, periferik ödem ve çarpıntı ile kliniğe başvurur. İzlemede, pulmoner arter basıncının yüksek seyretmesi sağ ventrikül yetmezliği ve artmış mortalite ile sonuçlanmaktadır.

PHT etyopatogenezinde pulmoner vazokonstrüksiyon, endotel fonksiyon bozukluğu, endotel ve düz kas hücresi çoğalması ve tromboz rol oynadığından tedavide vazodilatörler, antiproliferatif ajanlar ve antikoagulan tedavi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, diüretikler, pozitif inotropik ajanlar, antikoagulanlar, prostoglandin analogları ve inhale nitrik oksit bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Mevcut tedavi yöntemleri ile hastaların yakınmaları kontrol altına alınamamakta ve mortalite hala yüksek seyretmektedir. Son yıllarda endotelin antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) PHT tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlar artmıştır (92). (Şekil 2) Akut hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon akciğer fizyolojisinde önemli bir uyum mekanizmasıdır. Akciğerde alveoler hipoksi bölgesindeki vazokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon dengesini sağlar. Bu akut etki şüphesiz çok faydalıdır. Ancak kronik hipoksik durumda pulmoner arter basıncındaki yükselmenin devam etmesi ile birlikte vasküler yeniden şekillenme, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ kalp fonksiyonlarında bozulma ve korpulmonale gelişebilir. ACE akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunur ve aktivitesi kronik hipoksi ile artmaktadır. Renin angiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ile dolaşımdaki angiotensin II düzeyi artar ve sonuçta sodyum ve su tutulumu olur. Angiotensin II bilindiği üzere güçlü pulmoner vazokonstrüktör bir ajandır ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını artırıcı etkiye sahiptir. RAS'nin bu istenmeyen etkileri ACE inhibitörleri ya da angiotensin reseptör blokörü kullanımı ile engellenebilir.



Kaynak 92: Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 92:1-20, 2001

ŞEKİL 2: Pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye etki eden temel ilaç grupları ve etki yerleri

- 1 Endotelin antagonistleri ve endotelin converting enzim inhibitörleri
- 2 ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör antagonistleri
- 3 NO ve PDE 5 inhibitörleri
- 4 Prostosiklin
- 5 Kalsiyum kanal blokörleri
- 6 Heparin
- 7 Serin elastaz inhibitörleri
- 8 MAPK inhibitörleri
- 9 5-HT reseptör antagonistleri
- 10 İnterlökin reseptör antagonistleri

Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin sistemik hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde ortaya konan mortalite ve morbidite üzerindeki önemli yararının bu ilaçların vazodilatör etkilerine ek olarak nörohumoral etkilerine, vasküler yeniden şekillenmeyi engelleyici etkilerine bağlı olduğu görülmüştür (93). Bilindiği gibi bu ilaç grubu ile en sık karşılaşılan sorun hastaların % 5-15 sinde karşılaşılan öksürük sorunudur (94). Renin-angiotensin sistemini son noktasından, yani reseptör düzeyinde inhibe eden ve öksürük yan etkisinin görülmediği ve çok iyi tolerabilitiye sahip olan

angiotensin reseptör blokörü ilaçlar ACE inhibitörlerine çok iyi bir alternatif olmuşlar ve klinikte yaygın kullanım alanı bulmaya başlamışlardır.

Angiotensin II'nin çok güçlü bir vazokonstriktör ve vasküler çoğlamayı indükleyici bir ajan olduğu düşünülürse, sistemik hipertansiyonda olduğu gibi PHT gelişiminde de çok önemli rolü olduğu yadsınamaz. Pulmoner arter basıncında izlenen yükselmenin pulmoner vasküler tonusta artış, damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gelişmesi ve intimal hücre çoğalması gibi patofizyolojik mekanizmalarla olduğu gösterilmiştir ((95, 96). Bu sayılan mekanizmalara ek olarak ACE' in akciğer dokusunda çok yüksek oranlarda bulunduğunu da göz önüne alındığında, kronik hipoksi durumunda angiotensin II'nin vazokonstriktör ve düz kas hücrelerinin göçünü ve bu hücrelerin çoğalmasını, hiperplazisini artırıcı, yani yeniden şekillenmeye yol açan etkisi ile PHT gelişimine katkıda bulunan en önemli aracı moleküllerden biri olduğu kabul edilmektedir (97).

İlk kullanıma giren kaptopril ve diğer ACE inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalarda alınan sonuçlarda vazodilatör etkiye bağlı geçici başarıdan söz edilmiş (98) ancak ilerleyen yıllarda renin angiotensin sisteminin öneminin daha iyi anlaşılması ve yeni jenerasyon doku ACE inhibitör etkisi daha yüksek olan ilaçların geliştirilmesi ile yeniden şekillenmenin önlenebilir olduğunun anlaşılması ile bu alana olan ilgi belirgin bir biçimde artmış ve başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır (99). Nong ve ark. kronik hipoksi ile PHT oluşturulan farelerde kinapril kullanımının PHT gelişimini azaltıcı etkiye sahip olduğunu göstermiş ve bunu pulmoner vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını/büyümesini engelleyerek yapmış olduğu savunmuşlardır (99). Yani elde edilen başarı sadece pulmoner arter basıncının düşmesi ile sınırlı olmayıp nörohumoral etkinin de rol oynadığını göstermesi açısından önemli bulunmuştur. Stanbrook ve ark yaptığı çalışmada ise hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ile inhibe edilmesinin pulmoner hipertansiyonda bir düşüşe yol açmadığını ve vasküler yeniden şekillenmeye etkisinin olmadığını göstermişlerdir (100).

PHT olan hastalara klinikte tanı konulduğunda yapılan patolojik incelemelerde pulmoner vasküler yapıda mediyal hipertrofi, neointimal çoğalma ve adventisyal kalınlaşma dikkati çekmektedir (101). Bu patolojik değişikliklerin saptanması PHT patogenezinde vazokonstriksiyona ek olarak vasküler yeniden şekillenmenin önemini ortaya koymuş ve tedavide buna yönelik yaklaşımlara yer vermeye başlanmıştır. ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri gibi nörohumoral etkileri de olan ilaç

gruplarının kullanımına olan ilginin giderek artmasına yol açmıştır. Böylelikle yeniden şekillenmeyi önleyici tedavi ile hastalığın ilerlemesinin durdurabilmesi hatta geri döndürülebilmesi gibi teorik düzeyde oldukça mantıklı görünen bu hedefe yönelik çalışmalar artmaya başlamıştır. Bir çalışmada losartanın kronik hipoksiye bağlı mediyal hipertrofiyi baskıladığı, ancak bir başka çalışmada ise monocrotaline hasarına bağlı PHT gelişimini engelleyemediği gösterilmiştir (102, 103).

Okada K. ve ark. farelerde monocrotaline hasarı ve kontralateral pnömonektomi sonrası gelişen neointimal çoğalma ve vasküler yeniden şekillenmenin kinapril tedavisi ile baskılandığını göstermişlerdir (104). Hipoksinin uyardığı PHT'da lisinopril tedavisinin plaseboya oranla ortalama pulmoner arter basıncındaki artışı ve total pulmoner vasküler rezistans artışını engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (105). Zakhaim ve ark. farelerde uzun dönem ACE inhibitörü kullanımının PHT gelişimi, sağ ventrikül hipertrofisi ve vasküler yeniden şekillenmeyi önlediğini belirtmişlerdir (106).

Bir çalışmada hipoksik PHT oluşturulan farelerde amlodipin ve amlodipinle birlikte bir ACE inhibitörü olan perindopril kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Pulmoner arterlerde izlenen mediyal kalınlaşmanın amlodipin ile azaldığı, buna karşın kombinasyon tedavisi ile tamamen önlediği gösterilmiştir. Pulmoner vasküler rezistans her iki tedavi kolunda da azalırken, sadece kombinasyon tedavisi kolunda sağ ventrikül hipertrofisinin engellendiği izlenmiştir (107). Bu çalışma bize vazodilatasyona ek olarak ACE inhibisyonu ile sağlanan nörohumoral inhibitör etkinin çok önemli olduğunu vurgular niteliktedir. Bir başka çalışmada ise silazapril tedavisinin mediyal kalınlaşmayı tamamen önlediği saptanmıştır (104).

Bizim çalışmamızda losartan tedavisi ile elde edilen etki bu literatür verileri ile genel olarak bir paralellik göstermektedir. Yaklaşık 2 aylık tedavi ile Doppler ekokardiyografide hesaplanan PAB'nın anlamlı düzeyde düştüğü gösterilmiş ve hastaların egzersiz kapasitelerinde artış kaydedilmiştir. Tedavi süresinin kısa oluşu ve hastaların büyük çoğunluğunu hafif-orta şiddette PHT'u olan hastaların oluşturması elde edilen etkinin her iki grupta da daha kısıtlı olmasına yol açmış olabilir. Yapılabilmiş olsaydı, kalp kateterizasyonu ile PAB'nın daha doğru ölçümü sonucu, pulmoner vasküler direnç, sistemik vasküler direnç ve kalp çıkışı gibi birtakım ek ölçümleri de tespit edebilecektik. Böylelikle bir angiotensin II tip 1 reseptör blokleri olan losartanın vazodilatör etkisine ek olarak nörohumoral inhibitör etkileri hakkında da daha net fikir sahibi olabilecektik. Ancak kalp kateterizasyonu girişimsel olması, ek mali yüke neden olması, etik onay

alınamaması ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası kateterizasyonu kabul etmemesi gibi nedenlerle girişimsel olmayan yöntemler kullanıldı.

Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan PAB'nda düşme, sağ ventrikül atım oranında artma ve KPET ile hastaların egzersiz kapasitelerinde gözlenen düzelme angiotensin reseptör blokörlerinin bu amaçla kullanılabilir olacak önemli bir ilaç grubu olduğunu düşündürmektedir. Etkinlik açısından nifedipin ile losartan grubu arasında fark saptanamamış olması da bu ilaçların PHT tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan kalsiyum kanal blokörleri kadar etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi süresinin daha uzun olması bu iki ilaç grubunun etkinlik farkının değerlendirilmesi bakımından çok değerli sonuçlar verebilirdi. Özellikle losartan tedavi kolunda, vasküler yeniden şekillenme ve vasküler düz kas hücresi çoğalması ve hiperplazisi gibi nörohumoral inhibitör etkinin uzun vadede daha net gözlenebileceğini düşünmekteyiz. Bu bakımdan daha fazla hasta sayılarını içeren uzun soluklu çalışmalar bize bu konuyla ilgili daha net fikirler verecektir.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde en sık kullanılan ve en önemli ilaç gruplarından biri kalsiyum kanal blokerleridir. Bu ilaçlar temel olarak vazodilatör etkiye ek olarak pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi ve mediyal kalınlaşmayı azaltıcı etkilere de sahiptir (108). Kalsiyum kanal blokerlerinin yeniden şekillenmeyi engelleyici etkilerinin temel olarak vazodilatör etkinliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir (92). Ayrıca bazı çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin sağ ventrikül hipertrofisini engelleyici etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (108).

Frag B ve ark. pulmoner hipertansiyonu bulunan KOAH'lı hastalarda Diltiazem kullanımının pulmoner vasküler rezistans, pulmoner arter basıncı, sağ atriyum basıncı ve kalp hızını anlamlı düzeyde azalttığını, kardiyak outputu arttığını göstermişlerdir (109). Rich S. ve ark. primer PHT olan 64 hastayı dahil ettikleri çalışmada diltiazem ve nifedipin kullanımının beş yıllık izlemde sağ kalıma etkisini araştırmışlardır. Hastalar tedaviye cevap verenler (pulmoner arter basıncında tedavi ile %20'den fazla azalma sağlanması) ve vermeyenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedaviye cevap veren hastaların 5 yıllık izlemde sağkalımlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (110). Bu da bize PHT tedavisi ile yeterli cevabın alınıp alınmamasının prognoz açısından önemini göstermesi bakımından önemlidir.

D. Alanzo GE ve ark. pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda nifedipin yada diltiazem kullanımı ile vazodilatör cevabı **egzersiz testi** kullanarak değerlendirmişlerdir.

Tedavi sonrası istirahat ve egzersiz sırasında total pulmoner vasküler rezistans azalmış, hastaların %60'ında egzersiz parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir (111).

Pulmoner vasküler hastalığı olan hastalarda efor kapasitesi kısıtlanmıştır. KPET pulmoner vasküler hastalığın girişimsel olmayan bir yöntemle ortaya çıkarılmasını, bu hastaların takibinde hastalığın seyri ve tedaviye cevabını, fonksiyonel kapasitenin objektif bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir tanı aracıdır (112). KPET ile standart egzersiz testine ek olarak egzersiz sırasındaki ventilasyon ve gaz değişiminin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır (75). Özellikle istirahat halinde yakınması olmayan PHT'lu hastaların ortaya çıkarılmasını sağlaması bakımından önemli bir tanı aracıdır. Egzersiz sırasında PAB'ı yükselmekte ve bu hastalarda normal ya da artmış ventilasyona rağmen oksijen kullanımı (VO_2) düşük olmaktadır. Raeside ve ark. egzersiz sırasında yapılan PAB ölçümlerinin KPET parametrelerinden VE/VO_2 ve VE/VCO_2 ile korele olduğunu rapor etmişlerdir (113). Bu durumun egzersiz sırasında artan PAB ve bunun sonucunda pulmoner kapiller kan akımında azalması nedeniyle ölü boşluk ventilasyonunda artmadan kaynaklandığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada O_2 pulse ve VO_2 ile egzersiz sırasındaki PAB arasında ilişki saptanmamıştır. Wax et al primer PHT tanısı olan hastalara 2 yıl süre ile verilen intravenöz epoprostenol'ün KPET parametrelerinden VO_2 ve O_2 pulse'da anlamlı iyileşme sağladığını göstermişlerdir (77). Wensel ve ark ise KPET'nin PHT olan hastalarda prognozu göstermesi açısından duyarlı bir test olduğunu belirtmişlerdir (114).

Bizim çalışmamızda genel hasta grubunda tedavi sonrası KPET parametrelerinden WR ve test süresi değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Nifedipin grubunda bu parametrelerin anlamlı olarak attığı izlenirken losartan grubunda sadece test süresi anlamlı düzeyde artmış buna karşın WR'de izlenen artış anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Hasta grubunda AT' de saptanan VE/VCO_2 değeri tedavi öncesinde normal değer olan 32-34' ün alt sınırında bulunmuştur. VE/VCO_2 'nin bu değerinin alt sınırında saptanmasında hastaların çoğunun hafif ve hafif PHT' a yakın orta şiddette PHT grubunda olması , tedavi süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Diğer KPET parametrelerinde anlamlı düzeyde iyileşme sağlanamamasının nedeni olarak yine tedavi süresinin kısa ve hasta sayısının az oluşu düşünülmüştür.

PHT gelişiminde endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler yeniden şekillenmenin, vazokonstrüksiyona ek olarak çok önemli patofizyolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Endotelin I, 21 aminoasitden oluşan güçlü bir vazokonstriktör ve düz

kas hücrelerinin çoğalmasını indükleyici bir peptittir. PHT'da vasküler yeniden şekillenmeden sorumlu tutulmaktadır (115). Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların kliniğe başvuru anında yapılan pulmoner arterlerin patolojik incelemesinde, pulmoner arter mediyal hipertrofisi, neointimal çoğalma ve adventisyal kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Bu patolojik değişimler yüksek vasküler dirence neden olmaktadır. PHT' lu olgularda endotelin-I plazma düzeyleri hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Bu da endotelin-I'in PHT patofizyolojisinde rol oynadığını gösteren önemli bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir (11). Akciğer dokusunda endotelin I ve III düzeyleri çok yüksek oranda bulunmaktadır. Bu da pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynadıklarını düşündürmektedir (12).

Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda ve her iki tedavi grubunda tedavi ile endotelin-1 seviyelerine başlangıca göre düşme saptanırken, bu düşüşün anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü. Bu sonucun tedavi süresinin 8 hafta gibi kısa olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu sonuç bize PHT'da tedavi amaçlı uygulanan kalsiyum kanal blokörü ve ARB'nin pulmoner arterde özellikle geç dönemde yapısal değişiklik sağlayabileceklerini düşündürmüştür.

Sonuç olarak pek çok sebebe bağlı gelişebilen PHT'un tanı ve tedavisinde yeni açılımlara gereksinim vardır. Özellikle aşikar olmayan PHT'un saptanmasında KPET'nin önemi yadsınamaz. Pulmoner arterde mediyal hipertrofi, neointimal çoğalma ve adventisyal kalınlaşmayı engelleyici ilaçlar PHT tedavisinde denenmelidir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında nifedipin ile paralel sonuçlar veren losartan grubumuzun sonuçları PHT tedavisinde ARB'nin de alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği görüşünü desteklemektedir. Yeni öngörülen ilaçların etkinliğinin araştırılmasında tedavi süresinin daha uzun tutulduğu çalışmaların konuyu aydınlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar kliniğe en sık egzersizle olan nefes darlığı şikayeti ile başvurumaktadırlar.

2. Nifedipin Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan PAB'ını düşürmede etkin bir ajandır.

3. Bir angiotensin II tip I reseptör blokörü olan losartan Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan PAB'ını düşürmede nifedipin kadar etkilidir.

4. Losartan tedavisi ile sağ ventrikül atım oranında iyileşme olmaktadır. PHT ile birlikte sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda losartanın daha iyi bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

5. Losartanın vazodilatör etkisine ek olarak vasküler yeniden şekillenmeyi önleyici, nörohumoral inhibitör etkisinin tedavide çok önemli bir hedef olabileceği düşünülmüştür.

6. Her iki tedavi ile de PAB'ında izlenen düşüşün KPET parametrelerine yansımaları erken dönemde WR ve test süresinde artış şeklinde olmuştur.

7. PHT'u olan hastaların tedavi ile NYHA fonksiyonel sınıfında düzelme olmaktadır.

8. Angiotensin II tip I reseptör blokörü olan losartan ve kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin endotelin-1 düzeyini benzer düzeyde düşürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodelling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 92:1-20, 2001.
2. Maclean MR. Endotelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 11:125-132, 1998.

3. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20:557-570, 1958.
4. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 98:1400-1406, 1998.
5. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Review. *Circulation* 109:159-165, 2004.
6. Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, *Baum's textbook of pulmonary diseases*, 7th edition. Pp:669-701. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
7. Yuan XL, Wang J, Juhaszova M. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 351:726-727, 1998.
8. Morrell NW, Upton PD, Kotecha S, Huntley A, Yacoub MH, Polak J, Wharton J. Angiotensin II activates MAPK and stimulates growth of human pulmonary artery smooth muscle via AT1 receptors. *Am J Physiol*. 277:L440-448, 1999.
9. Anderson E, Simon G, Reid L. Primary and thrombo-embolic pulmonary hypertension: a quantitative pathological study. *J Pathol* 110:273-293, 1973.
10. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkov Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 146:389-397, 1995.
11. Cooper A, Beasley D. Hypoxia stimulates proliferation and interleukin-1alpha production in human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 277:H1326-1337, 1999.
12. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Int Med* 107:216-223, 1987.
13. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-Beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 26:81-84, 2000.
14. Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. Review *J Rheumatol* 22:62-66, 1995.

15. Morelli S, Ferri C, Poletini E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V, Valesini G, Santucci A. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 99:255-260, 1995.
16. Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21:2058-2063, 1994.
17. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA, Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 29:515-524, 1986.
18. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 40:453-459, 2001.
19. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemicsclerosis. *Arthritis Rheum* 35:765-770,1992.
20. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 55:449-458, 1986.
21. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis.* 124:499-503,1981.
22. Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 16:918-925,1989.
23. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 129:510-515, 1995.
24. Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B, Panayiotou H, Sharp GC. Acute and long-term effects of nifedipine on pulmonary and systemic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension associated with diffuse systemic sclerosis, the CREST syndrome and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol* 68:1687-1691, 1991.
25. Sfrikakis PP, Kyriakidis MK, Vergos CG, Vyssoulis GP, Psarros TK, Kyriakidis CA, Mavrikakis ME, Toutouzas PK. Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med* 90:541-546, 1991.

26. Williamson DJ, Hayward C, Rogers P, Wallman LL, Sturgess AD, Penny R, Macdonald PS. Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. *Circulation* 94:477-482, 1996.
27. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132:425-434, 2000.
28. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 117:14-18, 2000.
29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322-329, 2002.
30. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. 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* 165:800-804, 2002.
31. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 99:1858-1865, 1999.
32. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* 36:181-186, 2001.
33. Schott R, Chaouat A, Launoy A, Pottecher T, Weitzenblum E. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* Jun 115:1748-1749, 1999.
34. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Review. *Chest* 118:1133-1141, 2000.

35. Gurtner HP. Chronic pulmonary hypertension of vascular etiology, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant Aminorex: lessons from an epidemic. *Schweiz Med Wochenschr* 115:818-827, 1985.
36. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 22:459-475, 2001. Review.
37. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. Review *Genes Dev* 14:627-644, 2000..
38. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. Review. *Cell* 113:685-700, 2003.
39. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 26:81-84, 2000.
40. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 67:737-744, 2000.
41. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri G. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 107:519-523, 2001.
42. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther* 89:67-79, 2001. Review.
43. Carabello B, Crawford E. Valvular heart disease. *New Engl J Med* 337:32-41, 1997.
44. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:219-224, 2001.
45. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 93:391-398, 1980.
46. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary

- hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 160:600-607, 1999.
47. Enson Y, Thomas HM 3rd, Bosken CH, Wood JA, Leroy EC, Blanc WA, Wigger HJ, Harvey RM, Cournand A. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: relation of vascular resistance to abnormal lung structure. *Trans Assoc Am Physicians* 88:248-255, 1975.
 48. Nijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1766-1772, 1999.
 49. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165:152-158, 2002.
 50. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. Review. *Am Rev Respir Dis* 119:643-669, 1979.
 51. Kronenberg RS, Safar P, Leej, Wright F, Noble W, Wahrenbrock E, Hickey R, Nemoto E, Severinghaus JW. Pulmonary artery pressure and alveolar gas exchange in man during acclimatization to 12,470 ft. *J Clin Invest* 50:827-837, 1971.
 52. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J Appl Physiol*. 63:2348-2359, 1987.
 53. Naeije R. Pulmonary circulation at high altitude. Review. *Respiration* 64:429-434, 1997.
 54. Gutierrez C, Rodriguez A, Palenzuela S, Forteza C, Rossello JL. Congenital misalignment of pulmonary veins with alveolar capillary dysplasia causing persistent neonatal pulmonary hypertension: report of two affected siblings. *Pediatr Dev Pathol* 3:271-276, 2000.
 55. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Review. *Circulation* 81:1735-1743, 1990.
 56. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 15:395-399, 2000.

57. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 93:1180-1185, 1988.
58. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Review. *N Engl J Med* 345:1465-1472, 2001.
59. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hill NS. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 120:866-872, 2001.
60. Russo-Magno P, Hill NS. New approaches to pulmonary hypertension. Hospital Practice, McGraw-Hill Companies, 2001.
61. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease 6th ed, 162-179, Saunders Philadelphia, 2001.
62. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 9:832-837, 1996.
63. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 36:239-243, 1997.
64. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, Groves BM, McGoon MD, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Koch G, Li S, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD Jr, Crow JW, Long WA. Effects of long term infusion of prostacyclin on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 95:1479-1486, 1997.
65. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 163:1256-1276, 2001.
66. Garcia-Fernandez MA, Zamorano J, Azevedo J. Normal patterns with doppler tissue imaging. In Doppler Tissue Imaging Echocardiography. 1 st Edition 28-35. Mc Graw Hill, New York, 1998.
67. Pineda H, Haas F, Axen K, Haas A. Accuracy of pulmonary function tests in predicting exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 86:564-567, 1984.

68. Gürsel G. Egzersiz testleri: Klinik tanıdaki yeri ve hasta takibindeki önemi. *Solunum*. 2:175-192, 2000.
69. Umut S, Yıldırım N. Egzersiz fizyolojisi ve egzersiz testleri. *Akciğer fonksiyon testleri* 11:105-126, 2004.
70. ATS/ACCP. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 167:211-277, 2003.
71. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, Lippincott. Williams&Wilkins. pp 117-127, 1999.
72. Reeves JT, Groves BM, Cymerman A, Sutton JR, Wagner PD, Turkevich D, Houston CS. Operation Everest II:cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level. *Respir Physiol* 80:147-154, 1990.
73. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, Lippincott. Williams&Wilkins. pp 73-76, 1999.).
74. Theodore J, Robin ED, Morris AJR, Burke CM, Jamieson SW, Van Kesel A, Stinson EB, Shumway NE. Augmented ventilatory response to exercise in pulmonary hypertension. *Chest* 89:39-44, 1986.
75. Sun XG, Hansen JE, Ouditz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104:429-435, 2001.
76. Lewczuk J, Pisko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic faktors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 119:818-823, 2001.
77. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 116:914-920, 1999.
78. MacLean MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulmonary Pharmacology&Therapeutics* 11:125-132, 1998.
79. Hensen A. Biochemical and functional characterisation of andothelin peptides with special reference to vascular effects. *Acta Physiol Scand* 58:204-213, 1991.
80. Zamora MA, Dempsey EC, Walchak SJ, Stelzner TJ. BQ123 an ETA receptor antagonist, inhibits endothelin-1 mediated proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9:429-433, 1993.

81. Resink TJ, Hahn A, Scott-Burden T, Powel J, Weber E, Buhler FR. Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured vascular smooth muscle cell. *Biochem Biophys Commun.* 168:1303-1310, 1990.
82. Woods M, Mitchell JA, Wood G, Barker N, Walcot R, Rees GM, Warner TD. Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin converting enzyme. *Mol Pharmacol* 55:902-909, 1999.
83. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol* 52:1506-1513, 1982.
84. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, Lippincott. Williams&Wilkins. pp 173-174, 1999.
85. Druml W, Steltzer H, Waldhausl W, Lenz K, Hammerle A, Vierhapper H, Gasic S, Wagner F. Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 148:1169-1173, 1993.
86. Goerre S, Wenk M, Bartsch P, Luscher TF, Niroomand F, Hohenhaus E, Reinhart WH. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 91:359-364, 1995
87. Pacher R, Stanek B, Hulmann M, Koller-Stramez J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Henz G. Prognostic impact of big-ET-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27:633-641, 1996.
88. Kiely DG, Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. Cardiopulmonary effects on endothelin-1 in man. *Cardiovasc Res* 33:378-386, 1997.
89. Wort SJ, Woods M, Warner TD, Evans TW, Mitchell JA. Endogenously released endothelin-1 from human pulmonary artery smooth muscle promotes cellular proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 25:104-110, 2001.
90. Chen SJ, Chen YF, Opgenorth TJ, Wessale JL, Meng C, Durand V, Oparil S. The orally active nonpeptide endothelin A receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 29:713-725, 1997.
91. Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 124:2087-2092, 2003.

92. Jeffery JK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacology&Therapeutics* 92:1-20, 2001.
93. Chassagne CS, Eddahibi C, Adamy D, Rideau F, Marotte JL, Dubois-Rande S, Adnot J, Samuel L, Teiger E. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J Respir Cell Mol Biol* 22:323-332, 2000.
94. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's Pulmonary diseases and Disorders. ,third edition, volume one.McGraw-Hill. pp:67:1022-1023, 1998.
95. Lipworth BJ, Dagg KD. Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonary vascular bed. *Chest* 105:1360-1364, 105.
96. Wagenvoort CA, Keutel J, Mooi WJ, Wagenvoort N. Longitudinal smooth muscle in pulmonary arteries: occurrence in congenital heart disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopatol.* 404:265-274, 1984.
97. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 86:12-21, 1992.
98. Peacock AJ, Matthews A. Transpulmonary angiotensin II formation and pulmonary haemodynamics in stable hypoxic lung disease: the effect of captopril. *Respir Med.*86:21-27, 1992.
99. Nong Z, Stassen JM, Moons L, Collen D, Janssens S. Inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme with quinapril reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling. *Circulation* 94:1941-1947, 1996.
100. Stanbrook HS, Morris KG, McMurtry IF. Prevention and reversal of hypoxic pulmonary hypertension by calcium antagonists. *Am Rev Respir Dis.*130:81-85, 1984.
101. Pietra G, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres M, Bergofsky B, Brundage K, Detre A, Fishman R, Goldring M, Groves B, Levy S, Reid M, Williams W. Histopathology of primary pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 80:1198-1206, 1989.
102. Morrell NW, Morris KG, Stenmark KR. Role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in development of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol.* 269:H1186-94, 1995.

103. Casis L, Rippetoe E, Soltis E, Painter J, Fitz R, Gillespie. Angiotensin II and monocrotaline-induced pulmonary hypertension: effect of losartan a nonpeptide angiotensin type I receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 262:1168-1172, 1992.
104. Okada K, Bernstein ML, Zhang W, Schuster DP, Botney MD. Angiotensin-converting enzyme inhibition delays pulmonary vascular neointimal formation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:939-950, 1998.
105. Robert I, Cargill MB, Lipworth BJ. Lisinopril attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 109:424-429, 1996.
106. Zakheim RM, Mattioli L, Molteni A. Prevention of pulmonary vascular changes of chronic alveolar hypoxia by inhibition of angiotensin I converting enzyme in the rat. *Lb invest* 33:57-61, 1995.
107. Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodelling in hypoxic rats: effects of amlodipine, alone and with perindopril. *Eur J Pharmacol.* 23;:123-131, 2001.
108. Takashi T, Kanda T, Imai S, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R. Amlodipine inhibits the development of right ventricular hypertrophy and medial thickening of pulmonary arteries in a rat model of pulmonary hypertension. *Res Commun Mol Path Pharmacol.* 91:17-32, 1996.1
109. Fang B, Wang C, Dai H, Zhonghua Yi Xue Za Zhi. The effects of diltiazem on pulmonary hemodynamics and oxygenation in COPD induced pulmonary hypertension. *78:779-81, 1998.*
110. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 327:76-81, 1992.
111. D'Alonzo GE, Gianotti L, Dantzker DR. Noninvasive assessment of hemodynamic improvement during chronic vasodilator therapy in obliterative pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 133:380-4, 1986.
112. Deborah H, Markowitz MD, David M, Systrom MD. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant* 23:88-95, 2004.
113. Raeside DA, Smith A, Brown A, Patel KR, Madhok R, Cleland J, Peacock AJ. Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 16:282-287, 2000.
114. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary

pulmonary hypertension : importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106:319-324, 2002.

115. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension:marker or mediator of disease. *Annals Int Med* 114:464-469, 1991.