

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**İSTİRAHAT VE ZİRVE EGZERSİZ PULMONER ARTER BASINCI İLE
EGZERSİZ SONRASI PULMONER ARTER BASINCININ EGZERSİZ ÖNCESİ
BAŞLANGIÇ DEĞERİNE DÖNME ZAMANININ KARDİYOVASKÜLER OLAYLARI
ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ROLÜ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Ramila DARVİSHOVA

İSTANBUL -2016

T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**İSTİRAHAT VE ZİRVE EGZERSİZ PULMONER ARTER BASINCI İLE
EGZERSİZ SONRASI PULMONER ARTER BASINCININ EGZERSİZ ÖNCESİ
BAŞLANGIÇ DEĞERİNE DÖNME ZAMANININ KARDİYOVASKÜLER OLAYLARI
ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ROLÜ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim SARI

Dr. Ramila DARVISHOVA

İSTANBUL -2016

ÖNSÖZ

Eđitim sürem boyunca gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayře Yelda BAŐARAN' a,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimi ile eğitime katkısı olan değerli tez hocam Prof. Dr. İbrahim SARI' ya,

Eđitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde önemli katkıları olan değerli öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Okan ERDOĐAN'a, Prof. Dr. Bülent MUTLU'ya, Prof. Dr. Osman YEŐİLDAĐ'a, Doç. Dr. M. Kürőat TİGEN'e, Doç. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ'a ve Doç. Dr. Nurten SAYAR'a,

Tezimin tüm aşamalarında sonsuz desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Murat SÜNÖÜL'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma,

Değerli mesai arkadaşlarım kardiyoledi asistanlarına ve kliniğimizdeki tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, beni hayata karşı cesaretlendiren ve hayatımı anlamlandıran canım aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi borç bilirim.

Dr. Ramila DARVİSHOVA

Őubat 2016 - İstanbul

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	I
Özet.....	V
İngilizce.özet.(Abstract).....	VII
Simgeler.ve.kısaltmalar.....	IX
GİRİŞ.VE.AMAÇ.....	1
2.GENEL.BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım.....	2
2.1.1.Pulmoner.Hipertansiyon.....	2-5
2.1.2.Tarama.ve.tanı.....	5-9
2.1.3.Sol.kalp.hastalıklarına.bağlı.pulmoner.hipertansiyon.....	9-10
2.1.4.Miyokard.Enfarktüsü.geçiren.hastalarda.PH'.un.önemi.....	10-11
2.1.5.Kalp.yetersizliği.hastalarında.PH'.un.önemi.....	12-15
2.1.6.Egzersiz.pulmoner.hipertansiyonu.....	16-18
3.GEREÇLER.VE.YÖNTEM.....	19
3.1.Çalışmanın.tasarımı.....	19
3.2.Çalışmaya.alınma.ölçütleri.....	19
3.3.Çalışma.dışı.bırakılma.ölçütleri.....	19-20
3.4.Çalışma.protokolü.....	20

3.5.Ekokardiyografik.teknik.....	20-22
3.6.Stres.Ekokardiyografi.....	23
3.7.Altı.dakika.yürüme.testi.protokolü.....	23
3.8..NT-ProBNP.Ölçümü.....	23
3.9.İstatistiksel.analiz.....	23-24
4.BULGULAR.....	24-33
5.TARTIŞMA.....	33-36
5.1.Çalışmanın.kısıtlılıkları.....	37
6.SONUÇ.....	37-38
7.KAYNAKLAR.....	38-43

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımı

Tablo 2 Kapsamlı Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (ESC 2015 güncellemesi)

Tablo 3 Ekokardiyografik olarak Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan semptomatik hastalarda Pulmoner hipertansiyonun olasılığı

Tablo 4 PH şüphesi olan hastalarda TY hızı ölçümüne ek olarak PH olasılığını değerlendirmek için ekokardiyografik parametreler

Tablo 5 Supin egzersizde hemodinami

Tablo 6 Ayakta egzersizde hemodinami

Tablo 7 mPAB'nın üst sınırını geçmenin probabilitesi

Tablo 8 Çalışma Popülasyonunun Demografik Verileri ve Laboratuvar özellikleri

Tablo 9 Takip Süresince KV olay geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10 Pulmoner arter basıncının normale donme zamanı ile hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin korelasyonu

Tablo 11 KV olay geçirmenin univariate prediktörleri

Tablo 12 KV olay geçirmenin multivariate (bağımsız) prediktörleri

Resimlerin Listesi

Resim 1.6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Resim 2. KEFKY grubunun aşağıdaki parametrelere göre kontrol grubuyla karşılaştırılması

Resim 3. RVD olan ve olmayan KEFKY grubunun aşağıdaki parametrelere göre kontrol grubuyla karşılaştırılması

Resim 4. KEFKY hastalarında PH' nun prognostik etkisi; KEFKY-PH ve DEFKY-PH hastalarında mortalite karşılaştırılması

Resim 5. A: Istirahatte hafif triküspit yetersizlik jetinden sPAB ölçümü. **B:** Egzersiz sırasında pik sPAB' nin ölçümü

Resim 6. A: Istirahatte belirgin triküspit yetersizlik jetinden sPAB ölçümü. **B:** Egzersiz sırasında pik sPAB' nin ölçümü

Resim 7. Tricuspid annuler plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü

Resim 8 . İstirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivite, spesifisite ve kestirim değerlerini gösteren ROC eğrileri

ÖZET:

Daha önce kalp krizi geçirenlerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat pulmoner arter basıncının önemi bilinmekle birlikte bu grupta egzersiz pulmoner hipertansiyonunun önemi netlik kazanmamıştır. Bunun dışında normal sağlıklı insanlarda ve çeşitli hastalıklarda egzersiz ile pulmoner arter basıncında artış olmakla birlikte egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönmesinin normalde ne kadar zaman alacağı bilinmemektedir. Bu mantıktan hareketle çalışmamızda daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler (KV) olayları öngördürmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 20'si kadın 30'u erkek (yaş ortalaması $61,6 \pm 11,3$ yıl) olan 50 hasta dahil edildi. Hastalara bisiklet stress ekokardiyografi uygulanarak pulmoner arter basıncındaki

değişimler kaydedildi. 6DYM'leri yapıldı. NT-proBNP değerlerine bakıldı. Sonlanım noktası olarak kalp yetersizliğine bağlı yatış, miyokard infarktüsü geçirme, revaskülarizasyon, kardiyovasküler sebepten hastaneye yatış ve ölümden oluşan birleşik sonlanım (KV olay) tespit edildi.

Medyan takip süresi olan 12 ay boyunca 50 hastanın 26'sında (%52) kardiyovasküler olay gelişti. Kardiyovasküler olay görünme oranı, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha sıklı (p:0.01). Ayrıca olay geçirenler geçirmeyenlerden daha yaşlıydılar. Daha yüksek istirahat ve egzersiz SPAB'a sahiptiler ve pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı daha uzundu. Onun dışında olay geçirenlerin 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) daha kısaydı vedaha yüksek NT-proBNP düzeyine sahipti. Univariate analizde egzersiz sPAB, pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, NT-proBNP düzeyi, LAA, 6DYM, cinsiyet ve NYHA sınıfı KV olay gelişiminin prediktörleriydi. Multivariate analizde yalnızca NYHA sınıfı (p:0,004, Odds oranı:8,366, %95 güven aralığı: 1,978 -35,380) ve pulmoner arter basıncının başlangıç değerine dönme süresi (p:0,003, Odds oranı:1,594, %95 güven aralığı: 1,172- 2,168) KV olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleriydi.

Pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, hem istirahat hem de egzersiz pulmoner arter basıncından daha değerli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalık durumunu erken tanımada, sınıflamada, tedaviyi basamaklandırmada ve kardiyovasküler sonlanımı değerlendirmede kullanılabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: pulmoner arter basıncı, pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, pulmoner hipertansiyon, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, egzersiz ekokardiyografi, 6DYM,



ABSTRACT:

Although the importance of rest pulmonary arterial pressure (PAP) in patients who had previously myocardial infarction (MI) and heart failure is known, the significance of exercise pulmonary hypertension remains unclear. Furthermore, the increase in pulmonary artery pressure with exercise is observed, but the exact length of time that the pulmonary arterial pressure turns its initial value after finish of exercises in normal healthy humans and patients with various diseases is unknown. With the logic of movement, in our study, we investigated the role of resting and peak exercise pulmonary artery pressure and time to return to pre-exercise baseline pulmonary artery pressure in patients who had previously MI and as a result describing shortness of breath and independently of the ejection fraction in patients with heart failure as predictors of cardiovascular (CV) events.

The study was included 50 patients, which formed by 20 female and 30 male (mean age 61.6 ± 11.3 years). Patients underwent bicycle stress echocardiograph, changes in pulmonary arterial pressure were recorded. 6 minute walking test (6DWT) was performed. The value of NT-proBNP was examined. The endpoint was hospitalization due to heart failure, myocardial infarction, revascularization, hospitalization whence cardiovascular events and composite endpoint consisting of death (CV events) were detected.

Cardiovascular events occurred in 26 of 50 patients (52%) during median follow-up time of 12 month. The incidence of cardiovascular events, compared to men were higher in females ($p = 0.01$). In addition, who has cardiovascular events is older than who has not cardiovascular events. They had a higher PAP in rest and in exercise, the time to return to the initial value of the pre-exercise pulmonary artery pressure was significantly longer. Also 6 minutes walking distance (6 MWD) was shorter and levels of NT-proBNP was higher in patients who has events. At the Univariate analysis PAB exercise, before exercise of pulmonary artery pressure of time to return to baseline, NT-proBNP level, LAA, 6MWD, gender and NYHA class were predictors of CV events development. In multivariate analysis, only NYHA functional class ($p = 0.004$, odds ratio: 8.366, 95% confidence interval: 1.978 -35.380) and pulmonary time to return to the initial value of the arterial pressure ($p = 0.003$, odds ratio: 1.594, 95% confidence interval: 1,172-2,168) were independent predictors of the development of CV events. The time to return to the initial value of the pre-exercise pulmonary artery pressure as a more valuable parameter than pulmonary arterial pressure value in exercise and in rest. As a result, it can be used at the early diagnosis of disease status and classification, the treatment staging, as well as the evaluation of cardiovascular outcome.

Keywords: pulmonary artery pressure, pulmonary artery pressure before exercise time to return to baseline values, pulmonary hypertension, myocardial infarction, heart failure, exercise echocardiography, 6MWD.

Simge ve kısaltmalar:

- 6DYM : 6 dakika yürüme mesafesi
6DYT : 6 dakika yürüme testi
AMİ : Akut Miyokardiyal Enfarktüs
BDH : Bağ Doku Hastalığı
BNP: Beyin natriüretik peptit
CO: Kardiyak debi
DD :Diyastolik Disfonksiyon
DEFKY : düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY
DPG : Diyastolik Pulmoner Gradyent
EKG: Elektrokardiyografi
FAC : RV fractional area change
HPAH : Ailesel Kalıtsal PAH
İVC : inferior vena cava
KEFKY : korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY
KKY : Kalp Yetersizliği

KTEPH : Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LA: sol atriyum (left atrium)
LV: sol ventrikü (left ventricle)
LVEDP : Sol Ventrikül End Diyastolik Basıncı
METs: Egzersiz yoğunluğunun metabolik eşdeğeri
mPAB : Ortalama PAB
MY : Mitral Yetersizliği
NO : Nitrik Oksid
NT-proBNP: N-terminal proBeyin Natriüretik Peptit
NYHA : New York Kalp Birliğı
PAB: pulmoner arter basıncı
PAH : Pulmoner arteryel hipertansiyon
PCWP: Pulmoner arter wedge basıncı
PH: Pulmoner hipertansiyon
PVR: Pulmoner vasküler direnç
RA: sağ atriyum (right atrium)
RAB : Sağ atriyum basıncı
RV: sağ ventrikül (right ventricle)
RVD : RV disfonksiyonu
Sağ KY: Sağ kalp yetersizliği
SE : stress ekokardiyografi
SKH : Sol Kalp Hastalıkları
SKK: Sağ kalp kateterizasyonu
Sol KY : Sol kalp yetersizliği
sPAB : Sistolik PAB
SV : Stroke Volume
TAPSE: Triküs pit anüler plan sistolik yer değıştirmesi
TPG : Transpulmoner gradiyent
TTE : Transtorasik ekokardiyografi
VO₂ max: Maksimum oksijen tüketimi
WÜ: Wood Ünite



GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada halen en önemli ölüm nedeni olarak yerini korumakta ve kardiyovasküler hastalıklarından korunma ve erken tanı için her geçen gün yeni risk faktörleri ortaya atılmaktadır. Pulmoner hipertansiyon akciğer damarlarındaki basınç artışı olarak kabul edilmekte olup çeşitli faktörlere bağlı gelişebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon akciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişebildiği gibi kalp hastalıklarına da bağlı olarak gelişebilir. Kalp krizi geçiren hastalarda kalp fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişebilmekte, böylece hastaların efor kapasitesinde azalma ve nefes darlığına artış gibi bir takım şikayetlere sebep olabilmektedir.

Ciddi sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu olan hastaların hastaların %60'ı, izole LV diyastolik işlev bozukluğu olan hastaların %70' i PH ile başvurabilir (1) . Sol kalpten kaynaklı valvüler hastalıkların, defektlerin ve semptomların ciddiyeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır (2) .

Daha önce kalp krizi geçirenlerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda tanı koymak, hastalığın derecesini belirlemek, prognostik bilgi elde etmek ve tedaviyi yönlendirmek için birçok yöntem olmakla birlikte pulmoner hipertansiyonun önemi konusunda veri nispeten daha azdır. Daha önce kalp krizi geçirenlerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat pulmoner arter basıncının önemi bilinmekle birlikte bu grupta egzersiz pulmoner hipertansiyonunun önemi netlik kazanmamıştır. Bunun dışında normal sağlıklı insanlarda ve çeşitli hastalıklarda egzersiz ile pulmoner arter basıncında artış olmakla birlikte egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönmemesinin normalde ne kadar zaman alacağı bilinmemektedir. Özetle egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönmemesinin normal zamanı konusunda herhangi bir veri yoktur. Bizce bu konuda normal değerlerin tanımlanması ve anormal değerlerin derecelendirilmesi klinik pratikte hastalarımızı değerlendirmede önemli katkılar sağlayacaktır. Bu mantıktan hareketle çalışmamızda daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BILGILER

2.1. Tanım

2.1.1.Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner Hipertansiyon (PH), Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile dinlenme halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB)'nın 25 mmHg ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (3). Mevcut verilere dayanarak dinlenme halinde normal mPAB'nın 14 ± 3 mmhg, normalin üst sınırının da yaklaşık olarak 20 mmHg olduğunu söyleyebiliriz (3,4). mPAB'nın 21 ve 24 mmHg arasındaki değerinin klinik önemi belirsizdir. Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) gelişmesi açısından risk grubunda olan kişiler (örneğin: Bağ Doku Hastalığı (BDH)), Ailesel Kalıtsal PAH (HPAH) ve mPAB'ı bu aralıkta olup hastaneye başvuran hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (3). Güvenilir veri eksikliği nedeniyle mPAB'nda ve Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR)'da egzersiz düzeyi ile ilişkili değişikliklerin prognostik değeri belirlenmemiş ve klinik pratikte kullanılmamıştır (3).

Pulmoner Arteryel Hipertansiyon (PAH) akciğer hastalıklarına bağlı PH, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) gibi prekapiller PH'a neden olan durumlar dışlandıktan sonra, Pulmoner Arteryel Wedge Basıncı (PAWB) ≤ 15 mmHg, PVR ≥ 3 Wood Ünite (WÜ) şeklinde tanımlanan Prekapiller PH klinik durumu olup, PH'nun bir alt grubudur. PH'nun hemodinamik tanımı tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Tablo 8 Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımı

PH	mPAB \geq 25 mmHg
Pre-kapiller PH	mPAB \geq 25 mmHg PKWP \leq 15 mmHg PVR $>$ 3 WU
Post-kapiller PH	mPAB \geq 25 mmHg PKWP $>$ 15 mmHg
İzole post-kapiller PH (İpk-PH)	DPG $<$ 7 mmHg ve/veya PVR \leq 3 WU
Kombine post-kapiller PH ve post-kapiller PH (Kpk-PH)	DPG \geq 7 mmHg ve/veya PVR $>$ 3 WU

WU: Wood Ünite

PH'nun klinik klasifikasyonunda multipl klinik durumlar benzer klinik tabloya, patolojik bulgulara ve hemodinamik özelliklere sahip beş grupta incelenmiştir.

PH sınıflaması 2015 ESC Londra kongresinde güncellenmiştir (Tablo 2) (3,5).

Tablo 9 Kapsamlı Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (ESC 2015 güncellemesi)

<p>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon</p> <p>1.1. İdiyopatik</p> <p>1.2. Kalıtsal</p> <p>1.2.1. BMPR2 mutasyonu</p> <p>1.2.2. Diğer mutasyonlar</p> <p>1.3. İlaç ve toksinlere bağlı</p> <p>1.4. İlişkili hastalıklar</p> <p>1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları</p> <p>1.4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3. Portal hipertansiyon</p> <p>1.4.4. Konjenital kalp hastalığı</p> <p>1.4.5. Şistozomiazis</p> <p>1'. Pulmoner venookluziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis</p> <p>1'1. İdiyopatik</p> <p>1'2. Heritable</p> <p>1'2.1. EIF2AK mutasyonu</p> <p>1'2.2. Diğer mutasyonlar</p> <p>1'3. İlaç, toksin, radyasyon bağlı</p> <p>1'4. İlişkili hastalıklar</p> <p>1'4.1. Bağ dokusu hastalıkları</p> <p>1'4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p>1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu</p> <p>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>2.1. Sistolik disfonksiyon</p> <p>2.2. Diyastolik disfonksiyon</p>	<p>3.3. Karışık obstrüktif ve restriktif paterne sahip diğer akciğer hastalıkları</p> <p>3.4. Uykuda solunum bozukluğu</p> <p>3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.6. Uzun süre yüksek rakıma maruziyet</p> <p>3.7. Gelişme bozuklukları</p> <p>4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanıklıkları</p> <p>4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon</p> <p>4.2. Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları</p> <p>4.2.1. Anjiyosarkom</p> <p>4.2.2. Diğer intravasküler tümörler</p> <p>4.2.3. Arteritler</p> <p>4.2.4. Konjenital pulmoner arteriyel darlık</p> <p>4.2.5. Parazitler (Hidatikler)</p> <p>5. Sebebi bilinmeyen/multifaktöriyel pulmoner hipertansiyon</p> <p>5.1. Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi</p> <p>5.2. Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjiyoliyomatozis nörofibromatozis</p> <p>5.3. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid</p>
---	---

<p>2.3. Kapak hastalıkları</p> <p>2.4. Konjenital giriş/çıkış yolu darlığı ve konjenital kardiyomiyopatiler</p> <p>2.5. Konjenital/edinilmiş pulmoner ven stenoz</p>	<p>hastalıkları</p> <p>5.4. Diğer: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, diyaliz alan/almayan kronik böbrek yetersizliği, segmenter pulmoner hipertansiyon</p>
<p>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>3.1. Kronik obstruktif akciğer hastalığı</p> <p>3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları</p>	<p>BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2, EIF2AK-1: Eukaryotik translation factor 2 alpha kinase 4, HIV: human immunodeficiency virus.</p>

2.1.2. Tarama ve tanı

PH'nun semptomları nonspesifik olup, çoğunlukla progresif RV disfonksiyonuyla ilişkilidir. Başlangıç semptomları genellikle efor ile uyarılmaktadır. Bunları dispne, yorgunluk, halsizlik, angina ve senkop oluşturmaktadır. Hastalar daha az sıklıkla kuru öksürük ve egzersize bağlı bulantı ve kusma da tarif edebilirler. İstirahatte semptomlar ilerlemiş vakalarda meydana çıkmaktadır. Abdominal distansiyon ve ayak bileği ödemi RV yetmezliği ilerleyen hastalarda gelişmektedir.

Bazı hastalarda klinik prezentasyon PH'nun mekanik komplikasyonları ve pulmoner yatakta kan akımının anormal dağılımı ile ilişkili olabilir. Hipertrofiye olmuş bronşiyal arterlerin rüptürüne bağlı hemoptizi, dilate Pulmoner Arter (PA)'in sol rekürren laringeal sinir basısına bağlı ses kısıklığı, büyük havayolunun kompresyonuna bağlı hırıltı, sol ana koroner arterin basısına bağlı anjina ve miyokard iskemisi belirtileri gelişebilir. PA'de belirgin dilatasyon kardiyak tamponad bulgularıyla kendini gösteren diseksiyon ve rüptürle sonuçlanabilir.

PH'un fizik muayene bulguları S2'nin pulmoner komponentinin sertleşmesi, RV ile ilişkili S3, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürümü, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürümü içermektedir. Artmış juguler venöz basınç, hepatomegali, asit, periferik ödem ve soğuk ekstremite ilerlemiş hastalığı olan hastalarda oluşmaktadır. Hırıltı ve raller genellikle yoktur (6).

Elektrokardiyogram (EKG) PH için destekleyici kanıt sağlayabilir, fakat normal EKG hastalığı ekarte ettirmez. EKG anormallikleri P pulmonale, sağ eksen sapması, RV hipertrofisi,

RV strain bulguları, sağ dal bloğu ve QTc uzamasını içerebilir. RV hipertrofinin bir tarama aracı olarak sensitivitesi (% 55) ve spesifitesi (% 70) iken, RV strain bulgusunun sensitivitesi daha yüksektir (7). QRS kompleksinin ve QTc'nin uzaması hastalığın ciddiyetini göstermektedir (8,9). Supraventriküler aritmi özellikle PH'nun ilerlemiş dönemlerinde, özellikle atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon hastaların %25' inde 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (10). Atriyal aritmiler hemen hemen her zaman klinik durumun bozulmasına yol açar. Ventriküler aritmiler nadirdir.

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), sürekli dalga Doppler ölçümleri ile PAB'nı tahmin etmemize ve kalp üzerine PH'nun etkisini belirlememize yardımcı olur (Tablo 3).

Tablo 10 Ekokardiyografik olarak Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan semptomatik hastalarda Pulmoner hipertansiyonun olasılığı

Zirve TYJ Hızı (m/s)	Diğer Eko bulguları (PH bulguları)	Ekokardiyografik PH olasılığı
<2.8 veya ölçülemiyor	Yok	Düşük
<2.8 veya ölçülemiyor	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	Yüksek
2.9-3.4	Var	
> 3.4	Gerekmiyor	

TYJ: Triküspit yetmezlik jeti, PH: Pulmoner Hipertansiyon

Sistolik PAB (sPAB) zirve TY hızından sağ atriyum (RA) basıncı dikkate alınarak basitleştirilmiş Bernulli denklemini kullanarak hesaplanır. Sağ atriyum basıncı (RAB)'ı inferior vena cava (İVC)'nin diametrik ve solunumsal varyasyonu hesaba katılarak TTE ile belirlenir . İVC çapı <2.1 cm ise ve sniff ile >%50 kollabe oluyorsa RAB'ı normal kabul edilebilir: 3 mmHg

(aralık 0-5 mmHg), oysa IVC çapı >2.1 cm ve sniff ile <%50 , inspirasyonla <% 20 kollabe oluyorsa RAB'ı 15 mmHg (aralık 10-20 mmHg) olarak kabul edilir. İVC çapı ve kolapsı bu paradigmaya uymazsa 8 mmHg (aralık 5-10 mmHg) gibi değer kullanılabilir. EACVİ sPAB için 5 ve 10 mmHg gibi sabit değer dışında böyle bir yaklaşım önermektedir.

Zirve TY hızını ölçmek teknik olarak zor olduğunda (hafif veya önemsiz TY varlığında) Doppler sinyalinin belirginleştirmek için bazı laboratuvarlar kontrast ekokardiyografi yöntemini önermektedir. Ne yazık ki, TY hızından Doppler yöntemiyle sPAB'nın ölçümü bazı hastalarda yanlış değerlendirmelere yol açabilir, bu sebeple PH'u dışlamak için kullanılmaz. PH şüphesi olan hastalarda TY hızı dışında diğer parametreler de bakılmalıdır (Tablo 4) (6).

Tablo 11 PH şüphesi olan hastalarda TY hızı ölçümüne ek olarak PH olasılığını değerlendirmek için ekokardiyografik parametreler

A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: Inferiyor vena cava ve sağ atriyum
Sağ ventrikül / Sol ventrikül Bazal diyametr oranı >1.0	Sağ ventrikül çıkış yolu akımının Doppler akselerasyon zamanı <105 msn veya midsistolik notching	IVC diametri >2.1 cm Sniff ile <%50, inspirasyonla <% 20 kollabe olması
İnterventriküler septumda düzleşme (sol ventrikül ekzantrite indeksi hem sistol hem diyastolde >1.1)	Erken Pulmoner yetersizlik velositesi > 2.2 m/sn	Sağ atriyum alanı >18 cm² (diyastolde)
	Pulmoner arter diyametri > 25 mm	

IVC : Inferior vena cava

Kalp ve Akciğer hastalığı olan hastalarda 6 dakika yürüme testi (6DYT) medikal tedavinin yararını değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. 6DYT cinsiyet, yaş, boy, kilo, Oksijen (O2) ihtiyacı, öğrenme motivasyonu, komorbidite dahil bir çok faktörden etkilenmektedir. 6DYT sonunda Borg skoru kullanılması önerilir. Bazı çalışmalarda prognostik yanıtın geliştirilmesi amaçlanarak periferik O2 ölçümleri ve kalp hızının 6DYT'ne eklenmesi önerilmiştir (11,12).

6DYT PH'nun risk değerlendirmesinde sıradaki şekilde sınıflandırılmıştır :Düşük risk >440 m, Orta risk: 165-440m, Yüksek risk <165 m (13).

Çalışmanın birinde 6DYT mesafesi New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıfın ciddiyeti ile orantılı olarak azalmıştır. Yürüme mesafesi ile bazal kardiyak output (CO) ($r = 0.48$, $p < 0.05$) ve total pulmoner rezistans ($r = -0.49$, $p < 0.05$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Fakat mPAB ile arasında anlamlı ilişki bulunamamış. Ayrıca, Kaplan-Meier sağkalım eğrileri (log-rank testi, $p < 0.01$) ile değerlendirildiğinde <332 m yürüme mesafesine sahip hastalar daha fazla yürüyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha az sağkalıma sahipti. Bu sonuçlar submaksimal egzersiz testi olan 6DYT' nin PH hastalarında maksimal kardiyopulmoner egzersiz testi ile belirlenen egzersiz kapasitesini yansıtmakla birlikte, yürüme mesafesi ile mortalite arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiş oldu (14).

34 primer PH hastasından oluşan, ortalama 26 aylık takip süresini içeren başka bir çalışmada, yürüme mesafesinin ≤ 300 m olması mortaliteyi 2.4 kat, arteryal O2 desaturasyonunun $\geq \%10$ olması mortaliteyi 2.9 kat artırdığı belirlenmiştir (15).

Resim 1. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)



BNP / NT-proBNP düzeyleri miyokard disfonksiyonu ile ilişkili olup , tanı sırasında ve takip değerlendirmeleri sırasında prognostik bilgi sağlar (16). BNP / NT-proBNP PH için spesifik marker olmamakla birlikte herhangi bir kalp hastalığında da yükselmektedir. BNP'nin pulmoner hemodinamik değişiklikler ile, NT-proBNP'nin prognoz ile ciddi ilişkisi olduğu düşünülmektedir (13).

BNP ve NT-proBNP'nin plazma değerleri sıradaki şekilde sınıflandırılmıştır. Düşük risk :BNP < 50ng/l, NT-proBNP < 300 ng/ml; Orta risk : BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1400 ng/ml; Yüksek risk: BNP >300 ng/l, NT-proBNP > 1400 ng/ml (13).

2.1.3. Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon

PH Sol Kalp Hastalıkları (SKH)'nın sık görülen komplikasyonu olup, semptomları altta yatan hastalığa bağlıdır ve şiddeti ile ilişkilidir (5,18). SKH'na bağlı PH kalp kapak hastalığı, konjenital defektler gibi herhangi bir sol kalp hastalığını komplike hale getirebilir. Ancak çalışmalar daha çok korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu KKY hastalarında yürütülmüştür (5,18). PAH hastaları ile karşılaştırıldığında SKH 'na bağlı PH hastalarını çoğunlukla yaşlı, kadın,kardiyak komorbit hastalıklar açısından yüksek prevalansa sahip, metabolik sendrom özellikli hastalar oluşturmaktadır (19,20). SKH'na bağlı PH'nun Kalp yetersizliği hastaları arasında prevalansı nispeten belirsiz kalmaktadır. Bunlar PH tanımının epidemiyolojik çalışmalarda ekokardiyografiye dayanmasından kaynaklanmaktadır (21).

Büyük bir PH merkezinde gerçekleştirilen retrospektif bir analizde PH hastalarının %36'sının nedeninin SKH'na bağlı olduğu tespit edildi. Bunların da %55'ini transpulmoner gradiyenti < 12 mmHg olarak belirlenen pasif PH oluşturmaktaydı (22,23).

SKH'na bağlı PH egzersize bağlı mitral yetersizliği nedeniyle oluşan diyastolik disfonksiyon ve Sol Atriyum (LA) kompliyans kaybı sonucunda dolum basınçlarının pasif geriye iletimi ile oluşmaktadır (5). Bazı hastalarda venoz kojesyonun mekanik komponentleri tetiklemesi olayı başlatır .Böylelikle, pulmoner vazokonstriksiyon da eklenince Nitrik Oksid (NO) azalması, endotelin ekskresyonunun artması, natriuretik peptid (BNP)'e bağlı vazodilatasyon ve vasküler remodeling'de duyarsızlaşma oluşur. Bu sonuçlar ilerde mPAB'ı, PAWB'ı ve sağ

ventrikül (RV) afterload'unun artmasına neden olarak SV yetersizliği ile sonuçlanmaktadır (5,23,24).

Transpulmoner gradiyent (TPG) ,mPAB'ı ile PAWB arasındaki fark olup, Pasif PH'u (TPG <12 mmHg) Reaktif PH'dan (TPG ≥12 mmHg) ayırmak için kullanılmaktadır (22) .TPG akım, rezistans, RV dolum basınçları da dahil mPAB'nın tüm belirleyicilerinden etkilenmektedir (5,25,26). Buna karşılık Diyastolik Pulmoner Gradiyent (DPG) Stroke Volume(SV) ve PAWB'ından az etkilenmektedir (5,25). Bu nedenle, DPG (diyastolik PAB-PAWB) pulmoner vasküler hastalığı belirlemek için daha değerli bir yaklaşım gibi görünmektedir (5,25). Normal kişilerde 1-3 mmHg aralığında olup, çoğu olgularda (şantlar hariç) ≤ 5 mmHg değerlerde saptanmaktadır (5,25,27).

KY 'de sonucu öngörmeye DPG ve TPG'in rolü son zamanlarda rapor edilmiştir (23,28,29). 3107 hastadan oluşan tekmerkezli bir çalışmada TPG >12 mmHg olan hasta subgrubunda DPG >7 mmHg olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (23). EF <%40 olan 463 hastadan oluşan başka bir çalışmada , PVR ≥ 3 WÜ saptanan hastalarda mortalite düzeyi yüksek saptanmıştır (p<0.01) (27). Ancak TPG'nin 12'nin altında ve üstünde olması arasında fark saptanmamıştır (28). Bu da PH varlığında TPG'in PVR' den daha az öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Başka bir çalışmada, ABD'de kalp transplantasyonu yapılan 25450 hastanın %22.6'sında TPG > 12 mmHg saptanmıştır (28). Bu çalışmanın hiç bir aşamasında DPG'in kötü prognostik değeri saptanmamıştır.

Bu nedenle SKH'na bağlı PH'nun izole postkapiller, kombine prekapiller+postkapiller gibi farklı tiplerinin tanımında PVR ve DPG'in birlikte bakılması önerilmektedir (30).

2.1.4. Miyokard Enfarktüsü geçiren hastalarda PH'nun önemi

PH Akut Miyokardiyal Enfarktüs (AMİ)'ü sonrası sık görülen diyastolik disfonksiyon sonucunda Sol Ventrikül (LV) dolum basınçlarının yükselmesi nedeniyle gelişmektedir. PH kalp dolum basınçlarının artmasının markeri olarak AMİ sonrası gelişen KY'nin klinik öngörücüsü olabilir. Post Mİ KY'nin belirleyicilerine yönelik 1054 hastadan oluşan bir, prospektif longitudinal kohort çalışmasında Pulmoner Arter Sistolik Basıncı (sPAB)'nın ortalama değeri KY gelişen hasta grubunda KY gelişmeyen hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır (43

mmHg'ye karşı 32 mmHg; $p < 0.0001$). PH AMİ sonrası $> \%40$ hastada saptanmaktadır. Ayrıca, PH'nun postinfarkt KY'nin risk faktörleri olan Sol kalp EF' si ve Mitral Yetersizliği (MY)'nin değerlendirilmesinden superior pozitif prediktif güce sahip olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, KY nedeniyle hospitalizasyon açısından sPAB'ını diğer ekokardiyografi parametreler ile kıyaslayınca pozitif prediktif değeri daha yüksek saptanmıştır (31).

Mİ geçirmiş 536 hastayı kapsayan başka bir çalışmada, sol ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonları ve sağ ventrikülün sistolik basıncı ekokardiyografi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Multivariabl analizde Diyastolik Disfonksiyon (DD)'nin derecesi, MY'nin ciddiyeti, yaş, duvar hareket score indexi sağ ventrikül sistolik basıncının bağımsız prediktörleri olup, sağ ventrikül sistolik basıncının artması da mortalitenin bağımsız belirleyicisi olmuştur (hazard ratio 10 mmHg'ye göre 1.22, $p < 0.0001$). İki yıllık mortalite oranı RV sistolik basıncı < 25 mmHg olanlarda %5 iken, RV sistolik basıncı > 65 mmHg olanlarda % 52'ye yükselmektedir. Ayrıca RV sistolik basıncı yüksek olup, s LV EF'si $< \%40$ olan hastalar yüksek riskli, EF $\geq \%40$ olan hastalar düşük riskli olarak belirlenmiştir (32).

Dani-louise Dixon ve ark.hipertansiyon ve postmiyokardiyal enfarktüs sonrası oluşan kalp yetersizliğinin sebebiyet verdiği pulmoner mikrovasküler yatakta basınç artması arasındaki farklılığı araştırmışlar. Sıçanlarda koroner arter ligasyonu ile oluşturulan miyokardiyal enfarktüse sekonder gelişen kronik kalp yetersizliği (KKY) alveoler tip 2 hücre hiperplazisi ve surfaktant artması ile ilişkili olan yüzey geriliminde hemostatik azalmaya neden olur. Bu durum pulmoner kollajen birikimini ve artan doku sertliğini kompanse edebilmek amaçlı oluşmaktadır. KKY çeşitli uç organlar dahil olmak üzere akciğerleri de belirgin şekilde etkileyen kompleks bir sendromdur. Bu çalışmada sol koroner arter ligasyonunun 6 hafta takibi boyunca akciğer dokusundaki kollajen artışı ve alveolokapiller bariyerde kalınlaşmanın Sol Ventrikül End Diyastolik Basıncı (LVEDP)'nin yaklaşık 20 mmhg olması ile sonuçlandı. Bu durum kapiller filtrasyonda ve pulmoner ödemden korunmada azalmaya neden olmaktadır. Bu adaptasyon mekanizmaları, kardiyak remodeling ve LVEDPdeki artışa rağmen sıçanlarda kronik hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Nitekim, kuru akciğer ağırlığı, akciğer dokusunda kollajen ve ATII prevalansı değişmeden kalır ve pulmoner ödem ise belirgindir (33).

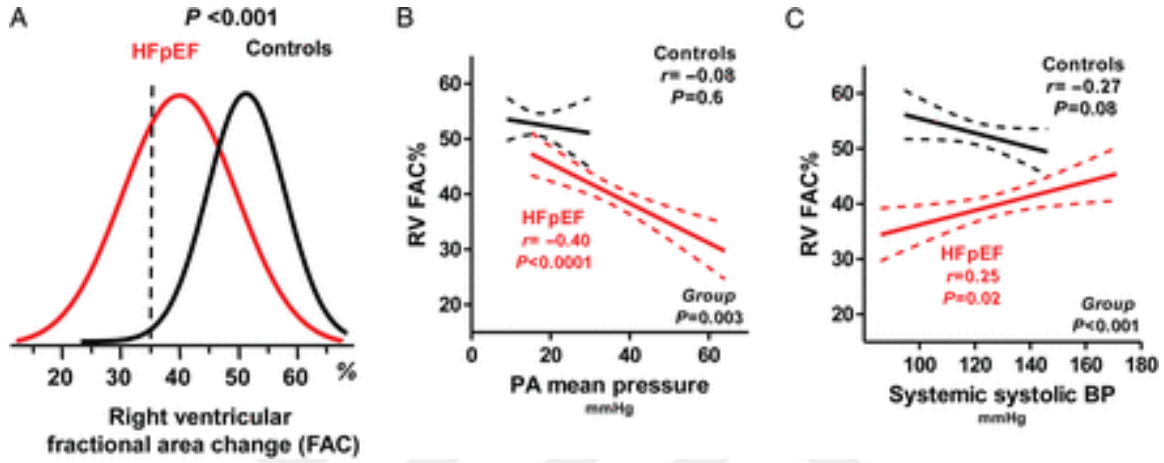
2.1.5. Kalp yetersizliği hastalarında PH' un önemi

Pulmoner vasküler dolaşım normal olduğu sürece, RV'ün fonksiyonel durumundan bağımsız sol ventrikül (LV) tüm dolaşımı sağlayabilme kabiliyetine sahiptir. Pulmoner vasküler hastalık ve LV sistolik veya diyastolik disfonksiyonu geliştiğinde RV fonksiyonları ileri kardiyak outputu korumak ve sistemik venöz konjesyonu önlemek için gerekli olur. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de (34,35) gelişmekte olan RV disfonksiyonu (RVD)' nun fonksiyonel kapasite(36) ve prognozdaki (34,37) önemi belirlenmiştir.

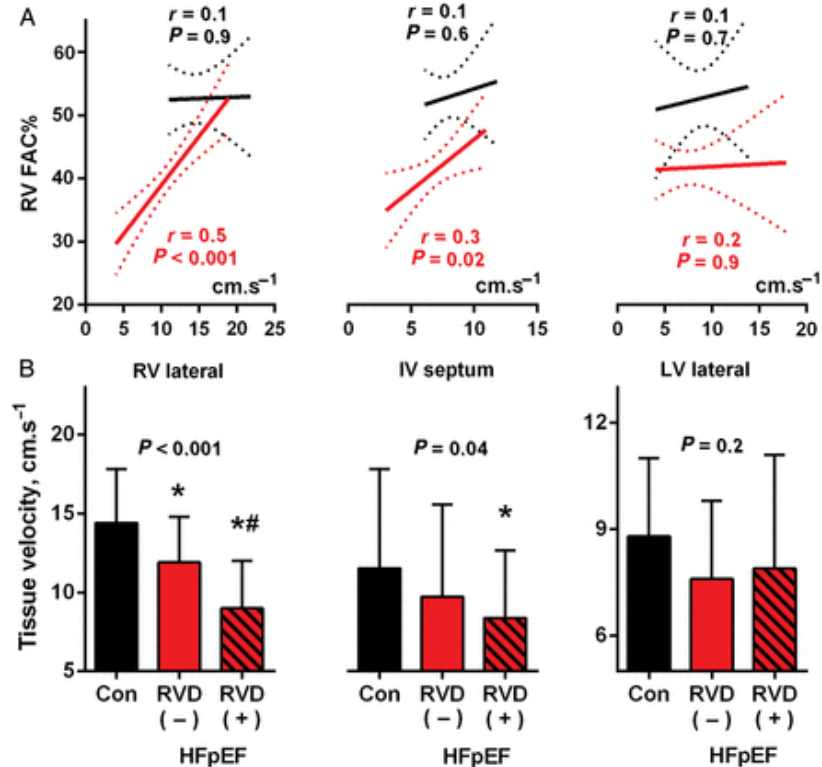
Önceki çalışmalarda RVD nun korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEFKY)'de noninvaziv yöntemlerle RV kısalma ve sistolik hız ölçümlerine dayanarak geliştiği belirlenmiştir. RV kısalma PH'a sekonder olarak KEFKY'de artan afterload'a duyarlıdır. Nitekim, erkek cinsiyet, ventriküler etkileşim, primer intrinsik miyokard hastalığı, iskemi, nörohormonal aktivasyon ve remodeling, disritmi gibi bağımsız faktörler de RVD' u teşvik edebilir. 96 KEFKY hastasını içeren çalışmada 529 hasta günlük takipte %31 oranında hasta ex olmuş ve COX analizinde RVD'nun mortalitenin ciddi öngörücüsü olduğu belirlenmiştir (HR: 2.4, 95% CI: 1.6–2.6; $P < 0.0001$). Aynı zamanda, RVD (RV fractional area change, FAC <35% ölçümlerine dayanarak) %33 KEFKY hastasında saptanmış olup, klinik olarak daha ciddi belirtiler ve daha fazla komorbidite yükü ile ilişkili bulunmuştur. Kontrol grubuyla kıyaslanınca sağ ve sol kalp dolun basınçları KEFKY grubunda yüksek bulunmuş, pulmoner arter kompliyansı ise düşük bulunmuştur. PH (PAB>25 mmHg) KEFKY grubunun %81 hastasında saptanmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikül kitle ve LA hacmi KEFKY grubunda daha fazla bulunmuş. RA hacimleri ve RV boyutlarının KEFKY grubunda önemli ölçüde artmış olduğu saptanmış. Triküspit ve pulmoner yetersizliği kontrollere kıyasla KEFKY grubunda daha sık görülmüştür. Triküspit anüler sistolik hızları kontrollere göre KEFKY grubu içinde ~20-25% düşük bulunmuş (Resim 2A). Buna ek olarak , RV FAC ve PAB arasındaki ilişki eğimi KEFKY grubunda dik olup ($P = 0.003$) ,afterload'a artmış duyarlılık göstermektedir. KEFKY grubunda, RV FAC LV EF ($r = 0.42$, $p < 0.001$) ve sistolik kan basıncı ile pozitif korelasyona sahip olmuş (Resim 2B,C) ve ciddi bir şekilde RV sistolik longitudinal fonksiyonu (triküspit annuler doku hızı) ve LV septal annuler sistolik velosite ile ilişkili bulunmuş, ancak LV lateral velosite ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Resim 3). Bu veriler topluca yüksek LV yükü ve daha iyi LV fonksiyonu (özellikle bölgesel septal fonksiyonu) varlığında

interventriküler etkileşim yoluyla sistolik RV fonksiyonunu artırma özelliğine sahip olduğunu desteklemektedir.

Resim 2. KEFKY grubunun aşağıdaki parametrelere göre kontrol grubuyla karşılaştırılması



Resim 3. RVD olan ve olmayan KEFKY grubunun aşağıdaki parametrelere göre kontrol grubuyla karşılaştırılması



KEFKY grubunun RVD (RV FAC <35%) görülen %33 hasta grubu RVD saptanmayan KEFKY hastalarıyla kıyaslanınca daha çok erkekler, kötü fonksiyonel sınıf, renal disfonksiyonu, yüksek natriüretik peptid düzeyleri, daha çok atriyal fibrilasyon ve daha yaygın koroner hastalığına sahiplerdi. Aynı zamanda, RVD olan hastalarda daha yüksek sağ kalp dolum basınçları, daha ciddi pulmoner vasküler hastalığı (yüksek PA basınçları, PVR ve TPG), ve düşük LVEF vardı. Sistemik arter basınçları, kardiyak indeks ve PA wedge basıncı her iki grupta benzer iken, RA basıncının PAWB'na oranı RVD grubunda yüksekti (38).

PH KY'nin bilinen komplikasyonu olmasına rağmen prognostik önemi ile ilgili belirsizlik mevcuttur. Korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında PH'nun riskine yönelik 388 hastadan oluşan çalışmada ekokardiyografi yöntemiyle sPAB'ı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçülerek 5.5 yıllık takip sürdürülmüştür. PAB'ında yükseliş kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuş (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p = 0.003$), hem korunmuş, hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda aynı özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Cox orantılı risk analizinde, yaş, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), böbrek fonksiyon bozukluğu, KY' den bağımsız olarak PAB'da 5 mmHg artış ($p = 0.0008$) ve mortalitede %9 artışa neden olmuştur (39).

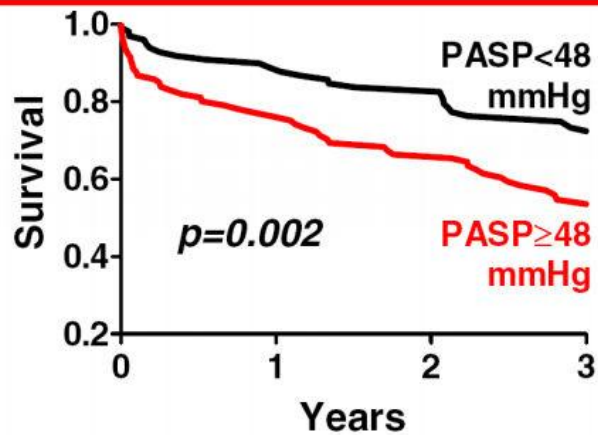
Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY) hastalarında PAB'nın egzersizle anormal yükselmesi mortalitenin artmasına neden olur. Buna yönelik bir çalışmada akut dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan PH hastalarında hem PCWP, hem de PVR yükseldiği için daha yüksek mortalite riskine neden olduğu belirlenmiştir (40).

Akut dekompanse KY hastalarında yürütülmüş 242 hastadan oluşan, 6 aylık takibi içeren başka bir çalışmada Reaktif PH' un mortalitenin bağımsız öngörücüsü olduğu belirlenmiş, hazard oranı PH olmayan hastalarla kıyaslandığında 4.8, Pasif PH hastalarıyla kıyaslandığında 2.8 olarak belirlenmiştir (%95 güven aralığı, 1.7-4.7, $p: 0.0001$) (41).

Geçtiğimiz 10 yıl içinde, KEFKY prevalansı PH birlikteliğiyle KEFKY artışına paralel seyretmiştir (42,43). DEFKY hastaları ile karşılaştırıldığında KEFKY hastalarının kendi risk faktörleri olsa dahi, sonuç olarak PH her iki grupta benzer morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (44,45).

Resim 4. KEFKY hastalarında PH' nun prognostic etkisi ; KEFKY- PH ve DEFKY- PH hastalarında mortalite karşılaştırılması

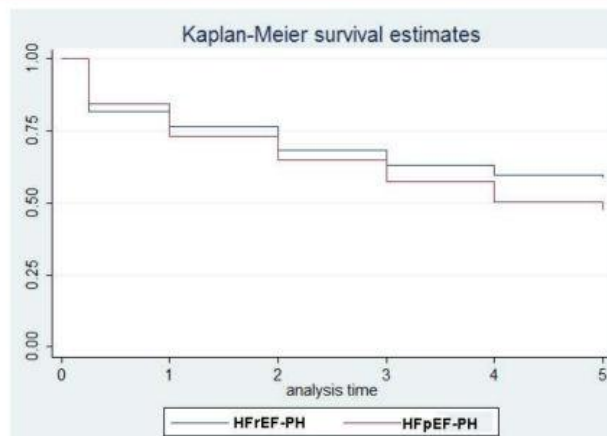
Prognostic Impact of PH in HFpEF



	Number remaining			
PASP < 48 mmHg	98	86	80	44
PASP ≥ 48 mmHg	105	78	67	38

Lam C.S. et al J Am Coll Cardiol. 2009;53:1119-26

Mortality in HFpEF-PH vs HFrEF-PH



HFpEF-PH had higher 5-year mortality (52% vs 42% p=0.024).

Salamon JCF 2014

2.1.6. Egzersiz pulmoner hipertansiyonu

Pulmoner hipertansiyon (PH) ortalama pulmoner arter basıncının(mPAB) istirahatte >25 mmhg ,egzersizle >30 mmhg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Egzersizle PH'nun hemodinamik tanımlanması 2008 yılında Dana Pointde düzenlenen konferansta uzman birliği görüşü ile geri alınmıştır. Bu karar sağlıklı bireylerde yürütülen invaziv pulmoner hemodinamik çalışmalara dayanarak mPAB' nin egzersizle normal üst sınır değerinde belirsizlik olmasından kaynaklanmıştır. Ancak, etik ve pratik nedenlerden dolayı çok sayıda sağlıklı bireylerde sağ kalp kateterizasyonunun yakın gelecekte uygulanarak raporlanması olası değildir. Bu nedenle, pulmoner dolaşımın noninvaziv egzersiz stress ekokardiyografi (SE) yöntemiyle değerlendirilmesine olan ilgi artmaktadır.

Paulo Argiento ve ark. çok sayıda sağlıklı erkek ve kadında normal sınırı tanımlayarak, asemptomatik veya PH ile ilişkili hastalığı olup da hafif derece semptomatik olan hasta popülasyonunda uygulamayı önermişler. Sonuçlar stres ekokardiyografide mPAB için normalin üst sınırlarına ulaşmanın maksimum CO'ya bağlı olduğunu göstermektedir. Egzersiz kaynaklı PH teşhisi için mPAB'nın > 30 mm Hg söylenmesi CO'un 8-10 L/dk'nın altında olması halinde mümkündür. CO yüksek olan sağlıklı bireylerde mPAB'nın üst sınırı 50 mmhg kabul edilebilir. Çalışma aynı zamanda PVR için cinsiyet farklılığının olmadığını , <50 yaş kadınlarda pulmoner vasküler distensibilite olasılığının yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada değişken iş yüküyle genç, sağlıklı, orta yaşlı yetişkinlerde egzersiz mPAB'nın normalin üst sınırı 52 mm Hg idi. CO bu çalışmada erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük belirlenmiş olup, bu fark beden ölçüsünü hesaba katarak bakıldığında da devam etmekteydi (46).

Dinlenim ve egzersiz normal mPAB'nı belirlemek için sağlıklı bireylerde yürütülmüş olan SKK'nu çalışmalarından elde edilen tüm erişilebilir verilerin analizi yapılmıştır. Çalışmaya 13 ülkede yürütülmüş olan 47 çalışmanın 1187 bireyinin verileri dahil edilmiş ve veriler cinsiyet, yaş, coğrafi köken, vücut pozisyonu ve egzersiz düzeyi için sınıflandırılmıştır. İstirahatte mPAB 'ı 14.0 ± 3.3 mm Hg, normalin üst sınırı 20 mmHg olmuş ve bu değer cinsiyet ve etnik kökenden bağımsızdı. Dinlenim mPAB'ı supin pozisyonda 14 ± 3.3 mmHg ,ayakta 13.6 ± 3.1 mmHg ,yaş <30 : 12.8 ± 3.1 mmHg, yaş = 30-50 : 12.9 ± 3.0 mmHg, yaş ≥ 50 : 14.7 ± 4.0 mmHg olarak

belirlenmiştir. Böylelikle supin pozisyonda mPAB'nın üst limiti: 29.6 mmHg, ayakta pozisyonda :29.7 mmHg olarak belirlenmiştir.

Egzersiz sırasında mPAB değeri egzersiz düzeyi ve yaşa bağlı olarak farklı bulundu. Veriler aşağıdaki hiyerarşik kriterlere göre kategorilere ayrılmıştır.

Kalp hızı (KH)'nın üst limiti hafif egzersizde 100-110 atım/dk ,submaksimal egzersizde 130-135 atım/dk, maksimal egzersizde 160-170 atım/dk olarak belirlenmiştir. Çalışma oranı hafif egzersizde: ~ 50 W, submaksimal: ~ 100 W, maksimal: ~ 150-200 W; Pik oksijen alımı hafif egzersizde :1,000 ml/dk, submaksimal: ~ 1,400-1,600 ml/dk, maksimal: ~ 2,100-2,400 ml/dk; kardiyak output (CO) hafif egzersizde: ~12-14 L/dk, submaksimal: ~16 L/dk, maksimal: ~19-20 L/dk olarak belirlenmiştir.

Hafif egzersizde ≥ 50 yaş, 30-50 yaş, ≤ 30 yaş grubunda mPAB sırasıyla 29.4 ± 8.4 mmHg, 20.0 ± 4.7 mmHg ve 18.2 ± 5.1 mmHg olmuştur. Böylelikle, hafif egzersizde < 50 yaş bireylerde mPAB'nın normalin üst limiti 29.0 mmHg, ≥ 50 yaş bireylerde 46.2 mmHg, Maksimal egzersizde ayakta pozisyonda < 50 yaş hasta grubunda mPAB'nın normalin üst limiti 36.8 mmHg olarak belirlenmiştir. > 50 yaş bireylerde maksimal egzersiz çok az kişide incelendiğinden istatistik analizi mümkün olmamıştır (4).

Tablo 12 Supin egzersizde hemodinami

		Dinlenim	Hafif	submaksimal	Maksimal
mPAB	mmHg	13.95	21.37	22.34	24.04
SD		3.27	6.78	5.38	6.43
n(hasta)		882	636	312	100
n(çalışma)		56	41	22	7
sPAB	mmHg	20.81	30.17	33.05	34.31
SD		4.4	9.42	7.2	7.49
n(hasta)		625	390	242	116
n(çalışma)		38	24	16	8

SD : Standart sapma

Tablo 13 Ayakta egzersizde hemodinami

mPAB	mmHg	13.55	20.31	23.11	25.61
SD		3.1	4.41	5.72	5.52
n(hasta)		301	249	139	196
n(çalışma)		16	11	14	11
sPAB	mmHg	20.88	28.9	31.57	34.22
SD		4.4	5.45	6.87	6.19
n(hasta)		241	194	70	160
n(çalışma)		8	5	6	5

Tablo 14. mPAB'nın üst sınırını geçmenin probablitesi

	<50 yaş	>50 yaş
Dinlenim		
mPAB>20 mmHg probablitesi	0.025	0.089
mPAB 25 mmHg probablitesi	0.0002	0.004
Hafif		
mPAB >30 mmHg probablitesi	0.02	0.47
Submaksimal		
mPAB >30 mmHg probablitesi	0.04	
Maksimal		
mPAB >30 mmHg probablitesi	0.18	

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın tasarımı

Çalışma Mart 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik EAH'si Kardiyoloji Anabilim Dalında yürütüldü. Başlangıçta çalışmaya alınacak tüm örneklemin semptomatik kalp yetersizliği olan hastalardan seçilmesi planlandı ancak hasta alımının beklenenden yavaş olmasından dolayı (hastaların egzersiz protokolünü yapamaması, kontraendikasyonu olması, çalışmaya katılmak istememesi gibi sebepler...) protokolde değişikliğe gidilerek örnekleme daha önce myokard infarktüsü geçirmiş olup ta halen veya geçmişte nefes darlığı olanlar da dahil edildi. Çalışmamızda esas hedefimiz daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü araştırmaktı. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay aldı (Ek-1). Çalışmaya alınması uygun bulunan tüm hastalardan çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2.Çalışmaya alınma ölçütleri

Çalışmaya daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen (halen veya geçmişte) hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Şartları uyan 102 hasta çalışmaya davet edildi. 12 hasta çalışmaya katılmayı reddetti, 11 hastanın egzersiz yapmasını engelleyecek ortopedik veya fonksiyonel kısıtlılığı vardı, 7 hastanın ciddi kalp kapak hastalığı vardı. Onun dışında 5 hastada iyi kalitede triküspit yetersizlik jet akımı elde edilemedi ve son olarak 17 hasta ise egzersiz protokolünü tolere edemedi. Sonuç olarak çalışmaya onam formunu imzalayarak gönüllü katılmayı kabul etmiş olan, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan 50 hasta dahil edildi.

3.3.Çalışma dışı bırakılma ölçütleri

Gönüllü olmayı ve onam formunu imzalamayı reddedenler, fonksiyonel triküspit yetersizliği dışında bilinen ileri kalp kapak hastalığının olması, egzersiz testini yerine yetiremeyecek şekilde

fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalar, bilinen akciğer hastalığı olanlar, önceden pulmoner emboli hikayesi olanlar, malignitesi olanlar ve periferik arter hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Ayrıca klinik ve elektrokardiyografik değerlendirme sonucunda myokardiyal iskemi bulgusu veya şüphesi olanlarla fonksiyonel kapasite evre 4 olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

3.4.Çalışma protokolü

Çalışmaya 20'si kadın 30'u erkek (yaş ortalaması 61.6 yıl) olmak üzere daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen (halen veya geçmişte) hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan 50 hasta dahil edildi. Hastaların öncelikle ayrıntılı ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Daha sonra standart protokole uygun olarak bisiklet stress ekokardiyografi uygulanarak pulmoner arter basıncındaki değişimler kaydedildi. 6DYT'leri yapıldı. Hastaların kan tetkiklerine bakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, ayrıntılı hikayeleri, özgeçmişleri ve soygeçmişlerine ait bilgiler alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar daha sonra 3 ayda bir telefon ile aranarak, kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon gereksinimi, kardiyovasküler ve kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatış açısından sorgulandı.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak kalp yetersizliğine bağlı yatış, miyokard infarktüsü geçirme, revaskülarizasyon, kardiyovasküler sebepten hastaneye yatış ve ölümden oluşan birleşik sonlanım olan kardiyovasküler olay tespit edildi.

3.5.Ekokardiyografik teknik

Tüm ekokardiyografik incelemeler aynı operatör tarafından hastaların klinik bilgilerinden habersiz şekilde Philips iE33 ekokardiyografi cihazı ile ve 3.5 MHz erişkin prob kullanılarak parasternal ve apikal görüntülerde 16 cm derinlikte yapıldı. Veriler ileri analiz yapılabilmesi için başka bir ortama aktarıldı (QLAB V6.0 QLab-Philips version 9.1; Philips Medical systems). Renkli akım doku Doppler inceleme için renkli Doppler frame tarama hızı 100-140Hz, gri skala görüntüler için de frame hızı 44-82 frames/sn olarak ayarlandı. Her hastaya 2 boyutlu ekokardiyografi, pulse ve continuous akım Doppler, ve renkli akım Doppler standart incelemeleri yapıldı. Hastanın nefes tutması sırasında 3 siklustan inceleme sırasında ölçüm alınıp

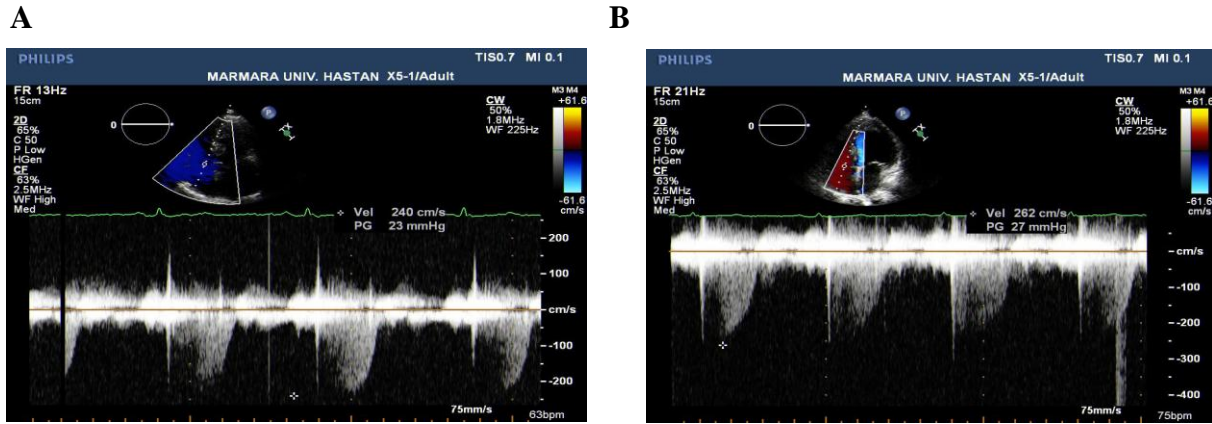
ortalaması hesaplandı. Gain ayarları, filtreler ve nabız tekrarlama frekansları renk doygunluğunu optimize etmek için ayarlandı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği şekilde, 2 boyutlu ekokardiyografik incelemede parasternal uzun aks pencereden M-mod ekokardiyografik teknik yöntemi ile, sol ventrikül end-diyastolik (LVEDD) ve end-sistolik (LVESD) çapların ölçümleri alındı (46). Apikal 4 boşluk incelemeden biplane Simpson metodu kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı.

Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), Bernoulli eşitliği ile (zirve triküspit yetersizlik hızı ile elde edilen RV sistolik basıncına RA basıncı eklenmesi ile) hesaplandı. (Şekil 3,4 sPAB ölçümü)

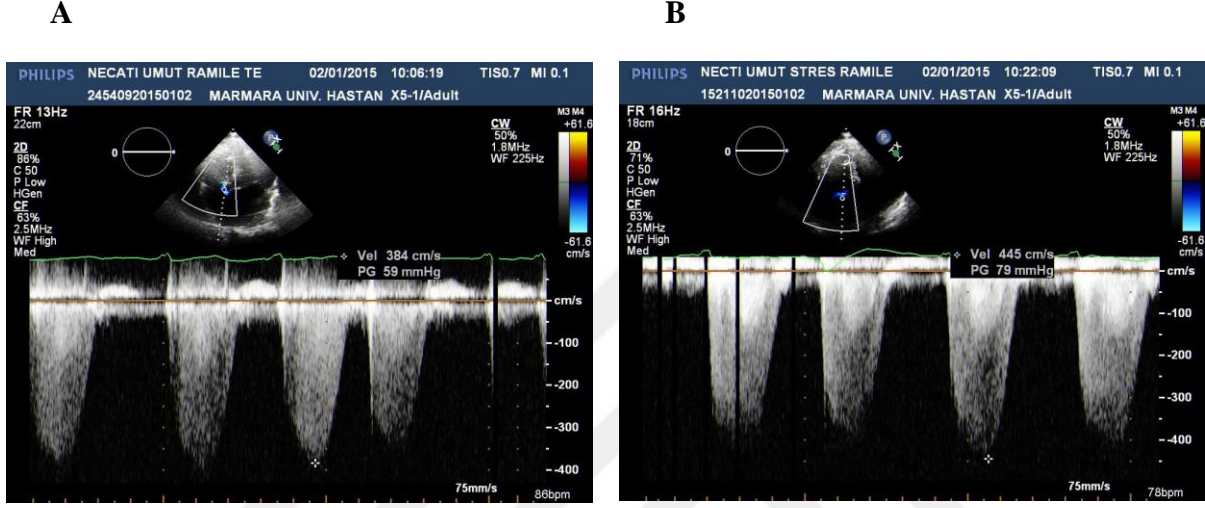
Mitral akımları pulse Doppler inceleme ile apikal 4 boşluktan mitral kapak açıkken hesaplandı. Mitral kapak erken (E) ve atriyal (A) pik velositeleri, (E/A) oranları, ve E dalgası deserelasyon zamanı (DT) hesaplandı.

LV ve RV longitudinal fonksiyonları pulse dalga doku Doppler (TDI) inceleme ile incelendi. Mitral ve triküspit anülüse paralel olacak şekilde, 5 mm pulse Doppler sample volume apikal dört boşluk incelemeden mitral anülusun septal ve lateral bölgeleri ile triküspit kapağın anterior leafletin anülüs ile birleştiği bölgeden hesaplandı. Frame rate 120 ile 180 Hz, Nyquist velosite aralığı ± 20 cm/s, ve horizontal kayıt velocity of 90–100 m/s şeklinde düzenlendi. Pik sistolik (S'), pik miyokardiyal erken (E') ve geç (A') diyastolik velositeleri hesaplandı. Septal ve lateral mitral anüler E', LV E/E' oranı hesaplandı.

Resim 5. A: İstirahatte hafif triküspit yetersizlik jetinden sPAB ölçümü. **B:** Egzersiz sırasında pik sPAB' nın ölçümü.

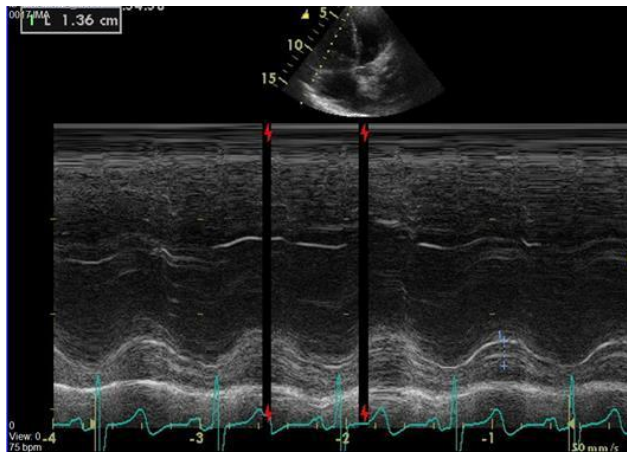


Resim 6. A: İstirahatte belirgin triküspit yetersizlik jetinden sPAB ölçümü. **B:** Egzersiz sırasında pıç sPAB' nin ölçümü.



TAPSE M-mod ile apikal 4 boşluk incelemiden triküspit kapağın serbest duvarla birleştiği noktadan hesaplandı (Resim 7).

Resim 7. Tricuspid annuler plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü



3.6. Stres Ekokardiyografi

Tüm hastalara bisiklet (General Electronic GE E-BİKE EL ergometri) ile eforlu stres ekokardiyografi yapıldı. Teste, 50 watt iş yükünde başlandı ve tolere eden hastalarda 70 watt iş yüküne çıkıldı. Test süresi ortalama olarak 10-12 dakika olacak şekilde ayarlandı. Efor sonrası ortalama 3-5 dakikalık süre içinde Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak Philips iE33 (Philips Medical Systems, Bothell, WA) ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografi yapıldı. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemelerin (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, E dalgası, E/E') yanı sıra, sPAB'nın pik değerleri ve başlangıç değere dönme süresi kaydedildi.

3.7. Altı dakika yürüme testi protokolü

Test Amerikan Toraks Cerrahisi Cemiyeti'nin 6DYT protokolüne uygun olarak yapıldı.

3.8. NT-ProBNP Ölçümü

Çalışmaya katılan tüm hastalardan stress ekokardiyografi yapıldığı gün NT-proBNP değerlerini ölçmek için 1 kez venöz kan alındı. Plazma NT-proBNP ölçümleri Roche Diagnostics'in NT-proBNP kiti kullanılarak Modular Analytics E170 'de yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

3.9. İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinden parametrik olanlar ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. NT-proBNP verileri normal dağılım göstermediğinden analizlerde logaritmik transformasyon yapılmış hali kullanıldı. Parametrik olmayan veriler % olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler Student's t-test ile, parametrik olmayan değişkenler ise Ki-kare Testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi parametrik veriler için Pearson testi ile, parametrik olmayan veriler için Spearman's korelasyon testleri ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sistolik pulmoner arter basıncının başlangıç değerine dönme zamanının öngördürücüleri için öncelikle lojistik regresyon ile veriler tek tek univariate analize tabi tutuldu. Univariate analizde p değeri < 0.1 olanlar multivariate analize sokuldu. Multivariate analiz, binary lojistik regresyon metoduyla "backward LR" işaretlenerek yapıldı. Sistolik pulmoner arter basıncının

başlangıç değerine dönme zamanı için sensitivite, spesifite ve kestirim değerlerini belirlemek için “receiver-operating curves” analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (SPSS 20.0 for windows, IBM Company, New York, NY, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen (halen veya geçmişte) hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,6 \pm 11,36$ olarak saptandı. Hastaların 20’si kadın (%40), 30’u ise erkekti (%60). Çalışmaya katılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 Çalışma Popülasyonunun Demografik Verileri ve Laboratuvar özellikleri

	(n=50)
Yaş	61,6 ± 11,36
proBNP (pg/mL) (n=49)	2561,3 ± 5617,14
EF	45,5 ± 12,98
PAB recovery	8,4 ± 3,22
6DYT (metre)	364,9 ± 108,37
LVESD	37,0 ± 10,17
LVEDD	49,2 ± 10,39
LAD	39,2 ± 6,47
E	0,7 ± 0,19
A	0,6 ± 0,25
E'	8,8 ± 2,91
IVS	11,2 ± 2,06
PW	10,3 ± 1,41
LAA	20,2 ± 4,88
RAA	18,2 ± 4,55
TAPSE	17,4 ± 5,08
RVS	10,5 ± 2,89
LV vol.diyas	123,3 ± 39,62
LV vol.sist	70,8 ± 36,45
LOG.BNP (n=49)	2,9 ± 0,70
IST. sPAB	38,0 ± 8,92
EGZ. sPAB	52,8 ± 13,20

NT-proBNP: pro-beyin natriüretik peptit; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RAA:** Sağ atriyum alanı; **LAA:** Sol atriyum alanı; **PAB :** pulmoner arteriyel basıncı; **sPAB:** Sistolik pulmoner arteriyel basıncı, **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi; **LAD :** sol atriyum diyametri; **IVS :** interventriküler septum ;**PW :**arka duvar ; **E:** mitral erken doluş hızı; **A:** mitral geç doluş hızı; **E':** mitral anülüs doku Doppler erken velosite; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite; **LV vol.diyas :** sol ventrikül diyastolik volümü; **LV vol.sist :** sol ventrikül sistolik volümü; **LOG.NT-proBNP:** N terminalpro-beyin natriüretik peptit değerlerinin logaritmik transformasyonu.

Çalışmaya katılan hastaların 14 tanesinde diyabet vardı (%28). Çalışma hastalarının fonksiyonel kapasitesi 12 tanesinde NYHA 1 (%24), 26 tanesinde NYHA 2 (%52) ve 12 tanesinde NYHA 3 (%24)'tü.

Medyan takip süresi olan 12 ay boyunca 50 hastanın 26'sında (%52) kardiyovasküler olay gelişti. Takip süresince kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.



Tablo 9 Takip Süresince KV olay geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	KV.OLAY	KV.OLAY	P
	GEÇİRENLER	GEÇİRMEYENLER	
	(n=26)	(n=26)	
Yaş	64,7 ± 12,20	58,3 ± 9,60	0,042
proBNP (pg/mL)	4198,8 ± 7359,93	710,1 ± 731,22	0,024
EF	44,4 ± 12,25	46,7 ± 13,89	0,549
IST. sPAB	39,3±9,41	36,4±8,28	0,247
EGZ. sPAB	57,5 ± 13,61	47,6 ± 10,77	0,006
PAB recovery	9,8 ± 2,96	6,8 ± 2,72	0,000
6DYT (metre)	321,9 ± 111,54	411,4 ± 84,59	0,002
LVESD	37,5 ± 10,27	36,5 ± 10,26	0,712
LVEDD	48,2± 12,40	50,2 ± 7,80	0,499
LAD	40,5 ± 7,61	37,8 ± 4,72	0,141
E	0,7 ± 0,17	0,7 ± 0,22	0,908
A	0,6 ± 0,28	0,6 ± 0,20	0,842
E'	9,2 ± 2,78	8,3 ± 3,03	0,307
IVS	11,8 ± 2,39	10,6 ± 1,43	0,036
PW	10,6 ± 1,65	10,1 ± 1,06	0,182
LAA	21,8 ± 4,33	18,5 ± 4,94	0,016
RAA	19,3 ± 5,32	17,0 ± 3,22	0,064
TAPSE	17,0 ± 5,63	17,8 ± 4,48	0,554
RVS	10,1 ± 3,0	11,0 ± 2,75	0,300
LV vol.diyas	126,0 ± 40,41	120,3 ± 39,39	0,616
LV vol.sist	73,8 ± 35,98	67,6 ± 37,45	0,558
LOG. BNP	3,19± 0,65	2,6 ± 0,60	0,001

NT-proBNP: pro-beyin natriüretik peptit; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RAA:** Sağ atriyum alanı; **LAA:** Sol atriyum alanı **sPAB:** Sistolik pulmoner arteriyel basınç , **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi; **LAD :** sol atriyum diyametri; **IVS :** interventriküler septum ;**PW :**arka duvar ; **E:** mitral erken doluş hızı; **A:** mitral geç doluş hızı; **E':** mitral anülüs doku Doppler erken velosite; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite; **LV vol.diyas :** sol ventrikül diyastolik volümü; **LV vol.sist:** sol ventrikül sistolik volümü; **LOG.NT-proBNP:** N terminalpro-beyin natriüretik peptit değerlerinin logaritmik

transformasyonu.

Kardiyovasküler olay görünme oranı, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha sıktı (p:0.01). Ayrıca olay geçirenler geçirmeyenlerden daha yaşlıydılar. Daha yüksek istirahat ve egzersiz SPAB'a sahiptiler ve pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı daha uzundu. Onun dışında olay geçirenlerin 6DYM daha kısaydı. Bu parametreler içerisinde en kuvvetli ilişki pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı olduğu için bu değerle diğer parametreler arasındaki ilişkiyi korelasyon analiziyle de inceledik (Tablo 10).

Tablo 10 Pulmoner arter basıncının normale donme zamanı ile hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerinin korelasyonu

	(n=50)	r	P
PAB recovery		1	
IST. sPAB		0,078	0,591
EGZ. sPAB		0,351	0,012
LOG. BNP (n=49)		0,193	0,184
Yaş		0,308	0,029
proBNP (pg/mL) (n=49)		0,215	0,138
EF		0,059	0,681
6DYT (metre)		0,418	0,003
LVESD		-0,023	0,876
LVEDD		-0,040	0,782
LAD		0,029	0,839
E		-0,174	0,228
A		-0,157	0,302
E'		0,078	0,589
IVS		0,078	0,591
PW		-0,008	0,957
LAA		0,101	0,487
RAA		0,050	0,729
TAPSE		-0,091	0,532
RVS		-0,063	0,663
LV vol.diyas		-0,027	0,853
LV vol.sist		-0,006	0,967
Cinsiyet		-0,232	0,105
DM		-0,134	0,355

NT-proBNP: pro-beyin natriüretik peptit; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RAA:** Sağ atriyum alanı; **LAA:** Sol atriyum alanı **sPAB:** Sistolik pulmoner arteriyel basıncı, **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi; **LAD :** sol atriyum diyametri; **IVS :** interventriküler septum ;**PW :** arka duvar; **E:** mitral erken doluş hızı; **A:** mitral geç doluş hızı; **E':** mitral anülüs doku Doppler erken velosite; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite; **LV vol.diyas:** sol ventrikül diyastolik volümü; **LV vol.sist :** sol ventrikül sistolik volümü ; **LOG.NT-proBNP:** N terminalpro-beyin natriüretik peptit değerlerinin logaritmik

transformasyonu.

Kardiyovasküler olay gelişiminin öngördürücüleri ilk olarak univariate analiz ile değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11 KV olay geçirmenin univariate prediktörleri

	KV olay	P değeri	Exp (B)
EG.SPAB		0,013	1,072
İST.SPAB		0,286	0,243
Log.BNP		0,005	5,327
LV vol. Sist		0,549	1,005
LV vol. Diyast		0,608	1,004
RVS		0,368	0,912
TAPSE		0,755	0,982
RAA		0,081	1,141
LAA		0,022	1,169
PW		0,179	1,353
IVS		0,055	1,032
E'		0,540	1,063
A		0,995	1,007
E		0,784	0,661
LAD		0,247	1,060
LVEDD		0,888	0,996
LVESD		0,350	1,028
6DYT		0,007	0,990
PAB recovery		0,002	1,465
EF		0,473	0,984
DM		0,524	1,516
Cinsiyet		0,010	5,182
Yaş		0,051	1,056
NYHA		0,003	5,017

NYHA : New York Kalp Birliği sınıfı; **NT-proBNP**: pro-beyin natriüretik peptit; **LVEDD**: Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD**: sol ventrikül end sistolik çap; **EF**: Ejeksiyon fraksiyonu; **RAA**: Sağ atriyum alanı; **LAA**: Sol atriyum alanı **sPAB**: Sistolik pulmoner arteriyel basıncı , **TAPSE**: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS**: triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **6DYT**: 6 Dakika Yürüme Testi; **LAD**: sol atriyum diyametri ; **IVS** : interventriküler septum; **PW** :arka duvar; **E**: mitral erken doluş hızı; **A**: mitral geç doluş hızı; **E'**: mitral anülüs doku Doppler erken velosite; **RVS**: triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite; **LV vol.diyas** : sol ventrikül diyastolik volümü; **LV vol.sist**: sol ventrikül sistolik volümü; **LOG.NT-proBNP**: N terminalpro-beyin natriüretik peptit değerlerinin logaritmik transformasyonu.

Univariate analizde **Eg.Spab, PAB recovery, Log.NBNP, LAA, 6DYM, cinsiyet ve NYHA KV olay** gelişiminin prediktörleriydi. Daha sonra univariate analizde p dağeri 0.1'den küçük çıkan parametreler dahil edilerek multivariate analiz yapıldı. Multivariate analiz sonuçlarına göre yalnızca NYHA sınıfı ve pulmoner arter basıncının başlangıç değerine dönme süresi kardiyovasküler olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleriydi (Tablo 12).

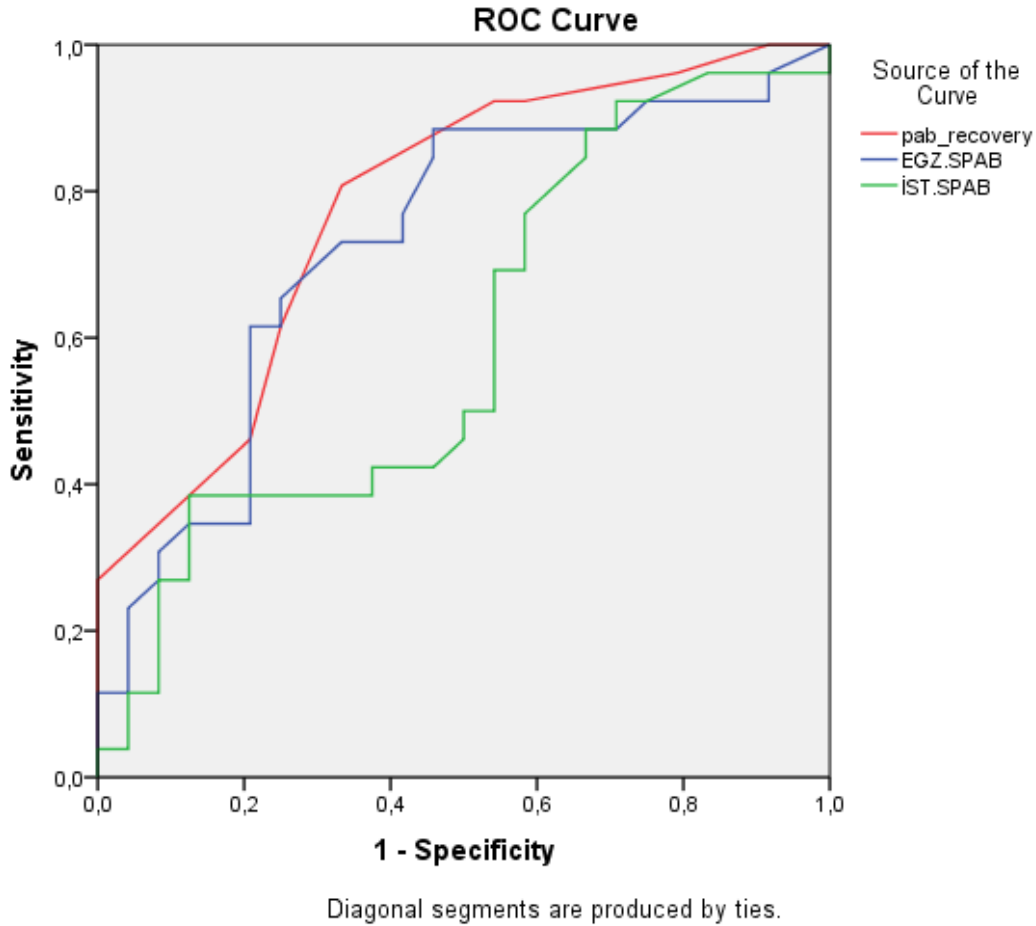
Tablo 12 KV olay geçirmenin multivariate (bağımsız) prediktörleri

	KV olay	P	Odds oranı	%95 alt ve Güven Aralığı
NYHA		0,004	8,366	1,978 -35,380
PAB recovery		0,003	1,594	1,172- 2,168

NYHA : New York Kalp Birliği ; **PAB**: pulmoner arter basıncı

Son olarak çalışmamızda esas hedefimiz daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü araştırmak olduğu için pulmoner arter basıncıyla ilgili bu parametrelerin kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivite, spesifisite ve kestirim değerlerini ROC eğrisi ile değerlendirdik (Resim 8).

Resim 8. İstirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivite, spesifisite ve kestirim değerlerini gösteren ROC eğrileri.



ROC analizine göre pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivitesi %80, spesifisitesi %67 ve kestirim değeri 7,5 dakika olarak karşımıza çıkmakta (area under curve: 0,779).

Zirve egzersiz pulmoner arter basıncının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivitesi %69, spesifisitesi %71 ve kestirim değeri 51 mmHg olarak karşımıza çıkmakta (area under curve: 0,730).

İstirahat pulmoner arter basıncının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivitesi %50, spesifisitesi %50 ve kestirim değeri 36 mmHg olarak karşımıza çıkmakta (area under curve: 0,599).

Son olarak HYHA sınıfının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki sensitivitesi %42, spesifisitesi %99 ve kestirim değeri sınıf 2 olarak karşımıza çıkmakta (area under curve: 0,744).

5. TARTIŞMA

Daha önce kalp krizi geçirenlerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda tanı koymak, hastalığın derecesini belirlemek, prognostik bilgi elde etmek ve tedaviyi yönlendirmek için birçok yöntem olmakla birlikte pulmoner hipertansiyonun önemi konusunda veri nispeten daha azdır. Daha önce kalp krizi geçirenlerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat pulmoner arter basıncının önemi bilinmekle birlikte bu grupta egzersiz pulmoner hipertansiyonunun önemi netlik kazanmamıştır. Bunun dışında normal sağlıklı insanlarda ve çeşitli hastalıklarda egzersiz ile pulmoner arter basıncında artış olmakla birlikte egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönmelerinin normalde ne kadar zaman alacağı bilinmemektedir. Özetle egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönmelerinin normal zamanı konusunda herhangi bir veri yoktur. Bizce bu konuda normal değerlerin tanımlanması ve anormal değerlerin derecelendirilmesi klinik pratikte hastalarımızı değerlendirmede önemli katkılar sağlayacaktır. Bu mantıktan hareketle çalışmamızda daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak kaydıyla kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve

egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Medyan 12 aylık takip sonuçlarına göre birleşik sonlanım olan kardiyovasküler olay (kalp yetersizliğine bağlı yatış, miyokard infarktüsü geçirme, revaskülarizasyon, kardiyovasküler sebepten hastaneye yatış ve ölümden oluşan birleşik sonlanım) geçiren grupta istirahat pulmoner arter basıncı değil ama zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı olay geçirmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Üstelik pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, NYHA sınıfı ile birlikte kardiyovasküler olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleri idi.

Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda PH varlığının önemi bilinmektedir. Bu bağlamda post Mİ KY'nin belirleyicilerine yönelik 1054 hastadan oluşan bir, prospektif longitudinal kohort çalışmasında Pulmoner Arter Sistolik Basıncı (sPAB)'nın ortalama değeri KY gelişen hasta grubunda KY gelişmeyen hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır (43 mmHg'ye karşı 32 mmHg; $p < 0.0001$). PH AMİ sonrası $> \%40$ hastada saptanmaktadır. Ayrıca, PH'nun postinfarkt KY'nin risk faktörleri olan Sol kalp EF'si ve Mitral Yetersizliği (MY)'nin değerlendirilmesinden daha üstün pozitif prediktif güce sahip olduğu belirlenmiş. Ek olarak, KY nedeniyle hospitalizasyon açısından sPAB'ını diğer ekokardiyografi parametreler ile kıyaslayınca pozitif prediktif değeri daha yüksek saptanmıştır (31).

Mİ geçirmiş 536 hastayı kapsayan başka bir çalışmada, sol ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonları ve sağ ventrikülün sistolik basıncı ekokardiyografi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Multivariabl analizde Diyastolik Disfonksiyon (DD)'nin derecesi, MY'nin ciddiyeti, yaş, duvar hareket score indexi sağ ventrikül sistolik basıncının bağımsız prediktörleri olup, sağ ventrikül sistolik basıncının artması da mortalitenin bağımsız belirleyicisi olmuştur (hazard ratio 10 mmHg'ye göre 1.22, $p < 0.0001$). İki yıllık mortalite oranı RV sistolik basıncı < 25 mmHg olanlarda $\%5$ iken, RV sistolik basıncı > 65 mmHg olanlarda $\% 52$ 'ye yükselmektedir. Ayrıca RV sistolik basıncı yüksek olup, s LV EF'si $< \%40$ olan hastalar yüksek riskli, EF $\geq \%40$ olan hastalar düşük riskli olarak belirlenmiştir (32).

Akut dekompanse KY hastalarında yürütülmüş 242 hastadan oluşan, 6 aylık takibi içeren bir çalışmada Reaktif PH'nun mortalitenin bağımsız öngörücüsü olduğu belirlenmiş, hazard

oranı PH olmayan hastalarla kıyaslandığında 4.8, Pasif PH hastalarıyla kıyaslandığında 2.8 olarak belirlenmiştir (%95 güven aralığı, 1.7-4.7, p:0.0001) (41).

463 stabil KY hastasının ayaktan takip edildiği edildiği bir çalışmada PH varlığı ileri evre KY ve daha kötü pronoz ile ilişkiliydi (29). Korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında PH'nun riskine yönelik 388 hastadan oluşan çalışmada ekokardiyografi yöntemiyle sPAB'ı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçülerek 5.5 yıllık takip sürdürülmüştür. PAB'ında yükseliş kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuş (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p=0.003$), hem korunmuş, hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda aynı özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Geçtiğimiz 10 yıl içinde, KEFKY prevalansı PH birlikteliğiyle KEFKY artışına paralel seyretmiştir (42, 43). DEFKY hastaları ile karşılaştırıldığında KEFKY hastalarının kendi risk faktörleri olsa dahi, sonuç olarak PH her iki grupta benzer morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (44,45).

Buna karşılık egzersiz PH'nun kardiyovasküler hastalıkta rolü son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çekmeye başlamıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalar az olmakla birlikte sayıları artmaktadır. Bu konuya giriş olması açısından geçtiğimiz yıllarda sırasıyla aort darlığı ve mitral yetersizliği hastalarında egzersiz PH'nun prognostik önemi olduğu konusunda üç güzel çalışma yayınlanmıştır (47,48,49).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY) hastalarında PAB'nın egzersizle anormal yükselmesi mortalitenin artmasına neden olur. Buna yönelik bir çalışmada akut dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan PH hastalarında hem PCWP, hem de PVR yükseldiği için daha yüksek mortalite riskine neden olduğu belirlenmiştir (40). Ancak direk olarak stabil KY hastalarında egzersiz PH'nun önemini araştıran büyük çaplı bir çalışma yoktur. Yine myokard infarktüsü geçirmiş hastalarda taburculuk sonrası dönemde egzersiz PH'nun önemi konusunda veri yoktur. Bu yönüyle çalışmamız myokard infarktüsü geçirmiş ve KY olan hastalarda egzersiz PH'nun rolünü araştırması bakımından literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımıza göre zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı kardiyovasküler olayları öngörebiliyorken istirahat pulmoner arter basıncı bu konuda yeterli değildi. Sonuçlarımız egzersiz pulmoner arter basıncının en az istirahat pulmoner arter basıncı kadar önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli yanı egzersiz sonrası pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının klinik önemini inceleyen literatürdeki ilk çalışma olmasıdır. Bilindiği üzere sağlıklı insanlarda da egzersiz ile pulmoner arter basıncı artmakta ancak egzersiz sonrası başlangıç değerine zamanının normal değerleri bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili veri yoktur. Sadece başka çalışmaların tartışma kısmında yorum olarak normal sağlıklı insanlarda bu sürenin 1-2 dakikadan fazla olmayacağı şeklinde yorum yapılmaktadır. Bizim kendi klinik gözlemimiz de bu yönde olmakla birlikte bu konunun açıklığa kavuşturulması gerekliliği aşikardır. Üstelik bu parametrelerin bilinmesinin klinik anlamı olabilir. Nitekim çalışmamızın sonuçlarına göre pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, kardiyovasküler olay gelişimini öngördürmede bağımsız bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir başka deyişle pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, hem istirahat hem de egzersiz pulmoner arter basıncından daha değerli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuçlarımızı bir başka açıdan ele alırsak, çalışma dizaynı gereği istirahat ve egzersiz pulmoner arter basıncının önemli olmadığını söyleyemeyiz. Bilakis burada pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı kardiyopulmoner problemleri daha erken yansıttığından bahsedebiliriz. Sonuçlarımızı direk olarak karşılaştıracak çalışma literatürde bulunmamaktadır. Yine de bulgularımız önemli olmakla birlikte nihai olmaktan çok yeni bir alanda hipotez oluşturucu olarak değerlendirmekte fayda var. Örneğin çalışma kohorumuz hastalardan oluştuğundan normal sağlıklı insanlarda referans değerler konusunda bir şey söyleyemeyiz. Ne var ki bulgularımız, bu konunun açıklığa kavuşturulması gerektiğini göstermektedir. Çalışma popülasyonumuz post MI, DEFKY ve KEFKY'ten oluşan karışık bir kohort olduğundan bunların her birinde geniş hasta sayılarında önemi ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır. Onun dışında pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı konusu, kapak hastalığı, stabil anjina, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi geniş bir hasta spektrumunda araştırılmalıdır.

5.1.Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; sonuçlarımızın çarpıcı olmakla birlikte nispeten az hasta sayısı ile yapılmış olması ve heterojen bir hasta popülasyonuna sahip olmasıdır. Bu nedenle bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Çalışma planlandığından uzun sürdüğünden ve yine hasta alımı planlanandan daha yavaş olduğundan sonlanım noktası olarak birleşik noktası seçmek zorunda kaldık. Daha fazla sayıda hastada, her bir hastalık grubu için (post MI, DEFKY, KEFKY) ayrı ayrı ve daha uzun takip süreli çalışmalarla sonuçlarımızın test edilmesi gerekmektedir. Çalışma sonuçlarımızın daha uzun süreli takibi ile birleşik sonlanım noktalarımızın her biri için daha detaylı bilgiler edinebileceğiz.

Yine her hasta egzersiz protokolünü tolere edemediğinden ve triküspit jet akımı her hastada yeterli kalitede çıkmadığından aynı mantık güdülerek farklı çalışma dizaynlarıyla sonuçlarımız test edilebilir (mesela kateter laboratuvarında sıvı yüklemeye pulmoner arter basıncı cevabı ve normalize olma süresi gibi...). Ayrıca egzersiz pulmoner arter basıncı ve pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı konuları, kapak hastalığı, stabil anjina, hipertensiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi geniş bir hasta spektrumunda araştırılmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamız daha önce kalp krizi geçirip nefes darlığı tarifleyen hastalar ile ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kalp yetersizliği olan hastalarda istirahat ve zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanının kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü araştıran ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımıza göre zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı kardiyovasküler olayları öngörebiliyorken istirahat pulmoner arter basıncı bu konuda yeterli değildi. Sonuçlarımız egzersiz pulmoner arter basıncının en az istirahat pulmoner arter basıncı kadar önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Medyan 12 aylık takip sonuçlarına göre birleşik sonlanım olan kardiyovasküler olay (kalp yetersizliğine bağlı yatış, miyokard infarktüsü geçirme, revaskülarizasyon, kardiyovasküler sebepten hastaneye yatış ve ölümden oluşan birleşik sonlanım) geçiren grupta istirahat pulmoner arter basıncı değil ama zirve egzersizdeki pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı olay

geçirmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Üstelik pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı, NYHA sınıfı ile birlikte kardiyovasküler olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleri idi. Pulmoner arter basıncı ile ilgili verilere baktığımızda pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanı en önemli parametre olarak görünmektedir. Sonuç olarak pulmoner arter basıncının egzersiz öncesi başlangıç değerine dönme zamanını tayin etmek, hastalık durumunu erken tanımada, sınıflamada, tedaviyi basamaklandırmada ve kardiyovasküler sonlanımı değerlendirmede kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183 –188.
2. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hooper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55 –S56
3. HooperMM,BogaardHJ,CondliffeR,FrantzR,KhannaD,KurzynaM,LanglebenD, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*2013;62(Suppl):D42–D50
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888–894.
5. VachieryJL,AdirY,BarberaJA,ChampionHC,CoghlanJG,CottinV,DeMarcoT, Galie ` N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100–D108.
6. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; page :9

7. Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1096–1103.
8. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669–676.
9. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374–380.
10. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–2305.
11. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.
12. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114–120
13. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; page :18
14. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
15. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-52
16. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512

17. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131: 402–409.
18. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913–933.
19. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–265.
20. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–36.
21. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222–231.
22. Galie N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
23. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758–766.
24. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718–1723.

25. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–223.
26. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–398
27. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:823–824.
28. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA, Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33: 289–297
29. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1: 290–299.
30. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; page :39
31. Diab Mutlak ,MD^a ,Jonathan Lessick ,MD, DSc^a, Shemy Carasso ,MD^a, Utility of Pulmonary Hypertension for the Prediction of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction. Elsevier 2012 .*AM J Cardiol* 2012 ;109:1254-1259.
32. Jacob E. Moller , MD ,PhD , Graham S. Hillis , MBChB , PhD ,Jae K. OH ,MD ,Prognostic Importance of Secondary Pulmonary Hypertension After Acute Myocardial Infarction . Elsevier 2005 .*AM J Cardiol* 2005;96:199-203.
33. Dani Louise Dixon ,Ph.D ;Kim M.Griggs ,BSc ; Carmine G. De Pasquale , Ph. D. Pulmonary Effects of Chronic Elevation in Microvascular Pressure Differ Between Hypertension and Myocardial Infarct Induced Heart Failure; doi:10.1016/j.hlc.2014.08.009,doi:10.1016/j.hlc.2014.08.009 ;Heart, Lung and Circulation Volume 24, Issue 2, February 2015, Pages 158–164
34. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Kincl V, Panovsky R, Dusek L. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:435-444.

- 35.** Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:610-616.
- 36.** Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-1153.
- 37.** Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
- 38.** Vojtech Melenovsky ,Seok-Jae Hwang, Grace Lin,Margaret M.Redfield ; Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction;DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193> 3452-3462 First published online :29 May 2014
- 39.** Jesper Kjaergaard , MD^{a,*} Dilek Akkan ,MD^a ,Kasper Karmark Iversen ,MD^a ;Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in patients with heart failure; 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.(*Am J Cardiol* 2007; 99:1146-1150)
- 40.** Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:644 – 650.
- 41.** Doron Aronson, MD; Amnon Eitan, MD; Robert Dragu, MD; Andrew J. Burger, MD; Relationship Between Reactive Pulmonary Hypertension and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. (*Circ Heart Fail.* 2011;4:644-650.)
- 42.** Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: pathophysiology and natural history. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:273–80.
- 43.** Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D100–8
- 44.** Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222–31.

45. Stern J, Heist EK, Murray L, et al. Elevated estimated pulmonary artery systolic pressure is associated with an adverse clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:603–7.
46. Paola Argiento , MD ; Rebecca R. Vanderpool , PhD ; Massimiliano Mule, MD .Exercise Stress Echocardiography of the Pulmonary Circulation : Limits of Normal and Sex Differences Free To view. *Chest*.2012 ;142(5) :1158-1165 .doi :10.1378/chest .12-0071
47. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Piérard LA Clinical significance of_exercise_pulmonary hypertension_in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2015 May 15;115(10):1454-61.
48. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, Pierard LA. Determinants and prognostic significance of_exercise_pulmonary hypertension_in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):851-9.
49. Magne J, Donal E, Mahjoub H, Miltner B, Dulgheru R, Thebault C, Pierard LA, Pibarot P, Lancellotti P. Impact of_exercise_pulmonary hypertension_on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart*. 2015 Mar;101(5):391-6.
- 50.

