

Pulmoner arter hipertansiyonunda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi

Evaluation of exercise capacity in pulmonary arterial hypertension

Dr. Rengin Demir, Dr. Mehmet Serdar Küçüköğlü[#]

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyopulmoner Fizyoterapi Bölümü, [#]Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize, sağ ventrikül yetersizliğine yol açan ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. En sık klinik semptomları dispne ve egzersiz intoleransdır. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinin ölçülmesi hastalığın rutin takibinde ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Maksimal, semptomla sınırlı kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testle egzersiz sırasında kardiyovasküler, solunum ve metabolik sistemlerin fonksiyonu değerlendirilebilir. Bununla birlikte, egzersize fizyolojik sınırlılıkları en doğru şekilde belirleyebilmek için hastanın maksimal efor yapmasını gerektirir, bu da bazı hastalar için zor ve riskli olabilir. Ayrıca, özel egzersiz cihazları ve ölçüm sistemleri, deneyimli ve eğitilmiş personel gerektirir. Bu nedenle, PAH'li hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmek için KPET'nin klinikte rutin kullanımı her zaman mümkün olmayabilir. Egzersiz kapasitesini belirlemek için KPET'ye pratik ve basit bir seçenek 6 dakika yürüme testidir (6DYT). Kolay uygulanabilir, güvenilir ve tekrarlanabilir bir test olan 6DYT, KPET'den farklı olarak, günlük fiziksel aktiviteler için gereken eforla daha uyumlu olan submaksimal egzersiz düzeyini yansıtır. Bu derlemede PAH'li hastalarda KPET ve 6DYT'nin takip ve prognozadaki rolü ele alındı.

Anahtar sözcükler: Egzersiz testi; egzersiz toleransı; hipertansiyon, pulmoner; yürüme.

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olmasıyla tanımlanmaktadır. Avrupa Kardiyoloji ve (ESC) Solunum (ERS) Dernekleri 2009 yılındaki son uzlaşma raporlarında PH klinik sınıflamasını yenilemişlerdir (Tablo 1).^[1] Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH, 1. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening disease characterized by increased pulmonary vascular resistance that leads to right ventricular failure. The most common clinical features of PAH are dyspnea and exercise intolerance. Measurement of exercise capacity is of considerable importance for the assessment of disease severity as well as routine monitoring of disease. Maximal, symptom-limited, cardiopulmonary exercise test (CPET) is the gold standard for the evaluation of exercise capacity, whereby functions of several systems involved in exercise can be assessed, including cardiovascular, respiratory, and metabolic systems. However, in order to derive the most useful diagnostic information on physiologic limitations to exercise, CPET requires maximal effort of the patient, which can be difficult and risky for some severely ill patients. Moreover, it requires specific exercise equipment and measurement systems, and experienced and trained personnel. Thus, routine clinical use of CPET to assess exercise capacity in patients with PAH may not always be feasible. A practical and simple alternative to CPET to determine exercise capacity is the 6-minute walk test (6MWT). It is simple to perform, safe, and reproducible. In contrast to CPET, the 6MWT reflects a submaximal level of exertion that is more consistent with the effort required for daily physical activities. This review focuses on the role of CPET and 6MWT in patients with PAH.

Key words: Exercise test; exercise tolerance; hypertension, pulmonary; walking.

tromboembolik PH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi başka prekapiller PH nedenleri (Tablo 1) olmaksızın prekapiller PH ile ayırt edilen klinik bir durumdur. Pulmoner arter hipertansiyonunda patolojik lezyonlar özellikle distal pulmoner arterleri etkiler; medial hipertrofi, intimal proliferatif ve fibrotik değişiklikler, orta derecede perivasküler enflamatuvar infiltratlarla advensiyel kalınlaşma, kompleks lezyon-

Geliş tarihi: 08.12.2009 Kabul tarihi: 13.05.2010

Yazışma adresi: Dr. Rengin Demir, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, 34034 Haseki, İstanbul.
Tel: 0212 - 459 20 00 / 29530 e-posta: rengindemir@yahoo.com

lar ve trombotik lezyonlarla karakterizedir. Pulmoner venler klasik olarak etkilenmemiştir. Pulmoner vasküler dirençte artış sağ ventrikül hipertrofisi ve genişlemesine, en sonunda da sağ kalp yetersizliği ve ölüme neden olur.^[1] Son 20 yılda sonlanım noktalarında gözlenen iyileşmelere rağmen, PAH tanısı hastalığın ancak geç döneminde konmakta ve hastaların çoğunluğunda şiddetli işlevsel ve hemodinamik sorunlar yaratmaktadır.^[2]

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda genel olarak görülen semptomlar, oksijen taşınmasında kötüleşme ve kalp debisindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu semptomlar dispne, yorgunluk, güçsüzlük, genel egzersiz intoleransı, göğüs ağrısı, senkop ve abdominal distansiyondur. Özellikle hastalığın erken evrelerinde egzersiz dispnesi en sık görülen semptomdur.^[3] Ulusal Sağlık Enstitülerinin (National Institutes of Health) ileriye dönük kohort çalışmasında görülme sıklığı %60 olarak bildirilmiştir.^[4] Hastalık ilerlediğinde hemen hemen tüm hastalarda dispne görülür.^[3] Egzersiz sırasında dispne üç şekilde açıklanabilir: (i) Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğundan dolayı yetersiz gaz değişimi (yüksek fizyolojik ölü boşluk); (ii) düşük iş yükünde laktik asidoz (egzersize düşük kardiyak debi yanıtı); (iii) egzersizle açığa çıkan hipoksemi.^[5] Pulmoner arter hipertansiyonunda kas yorgunluğuna yol açan en önemli mekanizma ise adenosin trifosfatın (ATP) aerobik rejenerasyon hızındaki azalmadır. Adenosin trifosfatın aerobik rejenerasyon hızında kötüleşme ile nispeten düşük iş yüklerinde daha çok anaerobik egzersiz yapılır.^[6] Sağ kalp yetersizliği aerobik kapasitede ve hastanın egzersiz yapabilme kapasitesinde azalmaya neden olur. Egzersiz kapasitesindeki azalmanın esas nedeni periferik oksijen gereksinimleri için kardiyak debi adaptasyonunun yetersiz olmasıdır.^[7] Pulmoner vasküler dirençteki artış egzersiz sırasında kardiyak debide normal artışı engeller.^[8] Egzersiz kapasitesindeki azalma yetersiz kardiyak rezervden kaynaklanmaktadır.^[7,9]

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda önerilen değerlendirmeler, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı, elektrokardiyogram, 6 dakika yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testi, BNP/NT-proBNP, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonudur.^[1]

Hastaların değerlendirilmesinde egzersiz kapasitesinin belirlenmesi oldukça önemli bir yere sahiptir. Değerlendirmede yaygın olarak kullanılan egzersiz testleri 6 dakika yürüme testi (6DYT), düşük şiddette dereceli egzersiz protokolü kullanılarak yapılan standart treadmill egzersiz testi, gaz değişim ölçümü

Tablo 1. Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon sınıflandırması^[1]

1	Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH)
1.1	İdiyopatik
1.2	Kalıtsal
1.2.1	BMPR2
1.2.2	ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
1.2.3	Bilinmeyen
1.3	İlaçlara ve toksinlere bağlı
1.4	Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
1.4.1	Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2	HIV enfeksiyonu
1.4.3	Portal hipertansiyon
1.4.4	Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5	Şistozomiyoz
1.4.6	Kronik hemolitik anemi
1.5	Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
1'	Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
2	Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1	Sistolik işlev bozukluğu
2.2	Diastolik işlev bozukluğu
2.3	Kapak hastalığı
3	Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3.2	İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3	Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
3.4	Uykuda solunum bozuklukları
3.5	Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
3.6	Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
3.7	Gelişimsel anormallikler
4	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5	Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon
5.1	Hematolojik bozukluklar: Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2	Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
5.3	Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroit bozuklukları
5.4	Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1: Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni;

APAH: Diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon;

BMPR2: Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV: İnsan bağışıklık eksikliği virüsü.

ile yapılan kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), Doppler ekokardiyografi ile birlikte yapılan egzersiz testi ve sağ kalp kateterizasyonu ile birlikte yapılan egzersiz testidir. Bu testlerde farklı fizyolojik parametreler değerlendirilir. Klinik uygulamada en sık kullanılan testler KPET ve 6DYT'dir.^[3]

Bu derlemede PAH'li hastalarda fonksiyonel ve prognostik değerlendirme yanı sıra medikal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik uygulamada en sık kullanılan KPET ve 6DYT ele alınacaktır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi

Klinik uygulamada giderek artan bir öneme sahiptir. Kardiyak ve pulmoner hastalığı olan kişilerde egzersiz intoleransının nedenlerinin değerlendirilmesinde altın standart olarak düşünülmektedir. Test sırasında ventilatuvar, metabolik ve pulmoner gaz değişim ölçümleri yapılarak fonksiyonel kapasite objektif olarak değerlendirilebilir (Şekil 1).^[8,10] Aynı zamanda KPET ile egzersiz toleransını sınırlayan mekanizmalar belirlenebilir, hastanın prognozu saptanabilir, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt izlenebilir.^[8] Erişkinlerde^[6,11,12] ve çocuklarda^[13,14] emniyetli bir şekilde yapılabilen KPET'nin PAH şiddetinin saptanmasında,^[6,15] tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde^[16-20] ve prognozun belirlenmesinde^[1,21,22] yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile oksijen tüketimi (VO_2), karbondioksit çıkışı (VCO_2), dakika ventilasyonu (VE), oksijen nabız, anaerobik eşik, O_2 ve CO_2 için ventilatuvar ekivalan (VE/VO_2 , VE/VCO_2), VCO_2 ve VE arasında lineer regresyon hattının eğimi (VE/VCO_2 eğimi), end-tidal CO_2 basıncı ($P_{ET}CO_2$) ve end-tidal O_2 basıncı ($P_{ET}O_2$) ölçülebilir (Tablo 2-4).^[12,13,23]

Maksimal VO_2 kişinin maksimal iş yapabilme yeterliliğini ve kardiyak debiyi yansıtır.^[6,13,24] Azalmış maksimal VO_2 değerleri oksijen taşınmasıyla ilgili sorunları (kardiyak debi, kanın oksijen taşıma kapasitesi), pulmoner kısıtlılıkları (mekanik, solunum kontrolü veya gaz değişimi), dokulara oksijen sunumu (doku perfüzyonu, doku difüzyonu), nöromusküler veya kas-iskelet sistemi kısıtlılıklarını yansıtabilir. Maksimal VO_2 'de azalma egzersiz kapasitesindeki düşüşün genel göstergesidir.^[23] Kardiyopulmoner oksijen taşınmasının dolaylı göstergesi olan ve atım hacmini yansıtan oksijen nabız VO_2 'nin kalp hızına bölünmesiyle hesaplanır.^[6,9,23] Anaerobik eşik egzersiz sırasında kan laktat düzeyinde ani artışla metabolik asidozun başladığı noktadır.^[23] Laktik asidoz gelişmeksizin ulaşılan en yüksek VO_2 'yi tanımlar. Hastalık şiddetinin bağımsız bir belirteci olarak görülebilir.^[6] Egzersize kardiyak debi yanıtında azalma anaerobik glikolizis ile sonuçlanır ve düşük iş yüklerinde laktik asidoz gelişir.^[25] Anaerobik eşik egzersiz şiddetindeki artışla birlikte VE/VO_2 ve VE/VCO_2 'deki değişiklik paterninin gözlenmesiyle noninvaziv olarak belirlenebilir. Anaerobik eşğin saptanmasında kullanılan ventila-



Şekil 1. Kardiyopulmoner egzersiz testi.

tuvar ekivalan yöntemi VE/VO_2 , VE/VCO_2 , $P_{ET}CO_2$ ve $P_{ET}O_2$ 'nin sürekli analizini içerir. VE/VCO_2 gaz değişim anormalliklerinin iyi bir ölçümüdür ve ventilatuvar etkinliği tanımlar. Yüksek VE/VCO_2 oranı aerobik metabolizma tarafından üretilen karbondioksitin temizlenmesi için daha fazla ventilatuvar gereksinim olduğunu gösterir ve ventilatuvar etkinlikteki azalmayı yansıtır.^[23] $P_{ET}CO_2$ ve $P_{ET}O_2$, gaz değişimini ve alveoler ventilasyonu değerlendirir.^[12] $P_{ET}CO_2$ 'de azalma fizyolojik ölü boşluk-tidal volüm oranında artış ve/veya ideal alveoler PCO_2 'deki azalma ile açıklanabilir.^[25]

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler, ventilatuvar, metabolik ve pulmoner gaz değişim anormallikleriyle birlikte egzersiz toleransında azalma görülür (Tablo 5, 6). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda maksimal iş yükü,^[6,11,15,26-28] maksimal VO_2 ,^[6,9,15,21,26-28] anaerobik eşik^[6,9,11,15,26-28] ve maksimal oksijen nabız^[6,9,15,27,28] değerlerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Hastalar istirahatte ve egzersizde hiperventildir.^[7,9,13] Bu hastalarda egzersizde görülen daha yüksek VE/VO_2 ,^[27] VE/VCO_2 ,^[6,9,27,28] VE/VCO_2

Tablo 2. Kardiyopulmoner egzersiz testinde yapılan ölçümler^[23]

Ölçümler	Noninvaziv
İş	İş yükü
Metabolik gaz değişimi	VO_2 , VCO_2 , anaerobik eşik
Kardiyovasküler	Kalp hızı, EKG, kan basıncı, oksijen nabız
Ventilatuvar	VE
Pulmoner gaz değişimi	SpO_2 , VE/VO_2 , VE/VCO_2 , $P_{ET}O_2$, $P_{ET}CO_2$
Semptomlar	Dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı

VO_2 : Oksijen tüketimi; VCO_2 : Karbondioksit çıkışı; VE: Dakika ventilasyonu; SpO_2 : Oksijen satürasyonu; VE/VO_2 , VE/VCO_2 : O_2 ve CO_2 için ventilatuvar ekivalan; $P_{ET}O_2$: End-tidal O_2 basıncı; $P_{ET}CO_2$: End-tidal CO_2 basıncı.

Tablo 3. Kardiyopulmoner egzersiz testinde yapılan ölçümler^[23]

Maksimal VO ₂	Maksimal fiziksel egzersizde ulaşılan oksijen taşınması ve kullanımının en yüksek oranı
VCO ₂	Egzersiz sırasında vücut tarafından üretilen CO ₂
Anaerobik eşik	Egzersiz sırasında kan laktat düzeyinde ani artışla metabolik asidozun başladığı nokta
Oksijen nabız	Kardiyopulmoner oksijen taşınmasının dolaylı göstergesi (VO ₂ /KH ile hesaplanır)
VE	Solunum dakika volümü
VE/VO ₂	1 lt O ₂ tüketimi için gerekli olan solunum dakika volümü (O ₂ için ventilatuvar ekivalan)
VE/VCO ₂	1 lt CO ₂ eliminasyonu için gerekli olan solunum dakika volümü (CO ₂ için ventilatuvar ekivalan)
VE/VCO ₂ eğimi	CO ₂ üretiminin bir fonksiyonu olarak dakika ventilasyonundaki değişiklikler
P _{ET} O ₂	Ekshalasyonun alveoler fazında ölçülen en düşük O ₂ basıncı (end-tidal O ₂ basıncı)
P _{ET} CO ₂	Ekshalasyonun alveoler fazında ölçülen en yüksek CO ₂ basıncı (end-tidal CO ₂ basıncı)

VO₂: Oksijen tüketimi; VCO₂: Karbondioksit çıkışı; VE: Dakika ventilasyonu.

eğimi^[6,21,26] ve daha düşük P_{ET}CO₂ değerleri^[25,27] ventilatuvar sistemin yetersizliğini yansıtmaktadır (Tablo 5). Kardiyak kateterizasyondaki hemodinamik ölçümlerin (kardiyak debi ve pulmoner vasküler direnç) KPET ile değerlendirilen aerobik kapasitenin noninvaziv ölçümleri (maksimal VO₂, anaerobik eşik, maksimal iş yükü ve maksimal oksijen nabız değerlerinin beklenen değerlere göre %'si) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Maksimal iş yükü, maksimal VO₂, maksimal oksijen nabız, anaerobik eşik ve ventilatuvar etkinlikteki azalmalar NYHA fonksiyonel sınıflaması ile de ilişkili bulunmuştur.^[6] Anaerobik eşikte P_{ET}CO₂'nin, nedeni bilinmeyen egzersiz dispnesi için pulmoner vaskülopati olasılığının (özellikle de <30 mmHg P_{ET}CO₂ değerinin) basit bir göstergesi olabileceği belirtilmiş, aynı zamanda KPET sırasında düşük P_{ET}CO₂ değerlerinin hastaların sağ kalp kateterizasyonu için seçilmelerinde yararlı bir noninvaziv yöntem olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.^[25] Arteriyel oksijen satürasyonu VE'nin yetersizliğini ve kısmen ventilasyon perfüzyon anormalliklerini yansıtabilir.^[13] Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda çoğu kez egzersiz sırasında arteriyel oksijen desatürasyonu görülür. Bu durum PAH'nin tüm formlarında esas olarak sağ ventrikülün kardiyak debiyi artırma yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.^[3] Ayrıca, sağ-sol şantla

Tablo 4. Kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının yorumlanması için normal kabul edilen değerler^[23]

Değişkenler	Normal kabul edilen değerler
Maksimal VO ₂	>%84 (beklenen değere göre)
Anaerobik eşik	>%40 VO ₂ maks (beklenen değere göre)
Oksijen nabız	>%80
Anaerobik eşikte VE/VCO ₂	<34

VO₂: Oksijen tüketimi; VE/VCO₂: CO₂ için ventilatuvar ekivalan.

da egzersiz sırasında desatürasyon oluşabilir.^[3,13,26] Egzersizle oksijen satürasyonundaki azalmanın, hastalığı daha şiddetli olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür.^[25] Maksimal egzersizde oksijen satürasyonu ile VE/VCO₂ (r=-0.80), VE/VO₂ (r=-0.80) ve P_{ET}CO₂ (r=0.75) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.^[27] Egzersiz sonrası toparlanma devresinde de şiddetli gaz değişim anormallikleri oluşur. Özellikle aşırı oksijen borcu ve egzersiz sonrası aşırı oksijen tüketimi ile başlayan VO₂ kinetikleri görülür.^[11]

Kardiyopulmoner egzersiz testi, PAH'li hastalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine de olanak sağlar.^[16-20,29,30] Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili PAH'si olan 21 hastada 16 haftalık bosentan tedavisi ile treadmill testinde maksimal VO₂ 16.8 ml/kg/dk'dan 18.3 ml/kg/dk'ya, egzersiz süresi 9 dakikadan 10.7 dakikaya çıkmıştır.^[18] Prostanoidlere ek olarak bosentan tedavisinden üç ay sonra PAH'li hastalarda maksimal VO₂, anaerobik eşik, oksijen nabız ve VE-VCO₂ eğiminde anlamlı gelişmeler görülmüştür.^[20] Bir diğer çalışmada üç aylık beraprost tedavisinden sonra maksimal VO₂'de anlamlı gelişme (%18) ve VE-VCO₂ eğiminde anlamlı azalma (%16) olduğu bildirilmiştir.^[19] Wax ve ark.^[17] iki yıllık intravenöz prostasiklin tedavisinden sonra maksimal iş yükü, maksimal VO₂ ve maksimal oksijen nabız değerlerinde anlamlı artış olduğunu görmüşlerdir.

Tablo 5. Pulmoner arter hipertansiyonunda görülen kardiyopulmoner egzersiz testi yanıtları^[23]

Değişkenler	Egzersiz testi yanıtları*
Maksimal iş yükü	Azalmış
Maksimal VO ₂	Azalmış
Maksimal oksijen nabız	Azalmış
Anaerobik eşik	Azalmış
VE/VO ₂	Artmış
VE/VCO ₂	Artmış
Anaerobik eşikte VE/VCO ₂	Artmış
VE/VCO ₂ eğimi	Artmış
P _{ET} CO ₂	Azalmış

*Normal yanıtı göre artmış, azalmış; VO₂: Oksijen tüketimi; VE/VO₂, VE/VCO₂: O₂ ve CO₂ için ventilatuvar ekivalan; P_{ET}CO₂: End-tidal CO₂ basıncı.

Tablo 6. Pulmoner arter hipertansiyonlu (PAH) hastalarda ve sağlıklı kişilerde kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında ölçülen değişkenlerin beklenen değerlere göre yüzdesi^[6,9,15,26,28]

Değişkenler	PAH'li hastalar	Sağlıklı kişiler
Maksimal iş yükü	%35-40 ^[6,15,26,28]	%104-108 ^[15,26]
Maksimal VO ₂	%40-46 ^[6,9,15,26,28]	%88-104 ^[6,9,15,26]
Maksimal oksijen nabız	%51-69 ^[6,9,15,28]	%87-108 ^[6,9,15]
Anaerobik eşik	%57-61 ^[6,15,26,28]	%89-104 ^[6,15,26]
Anaerobik eşikte VE/VCO ₂	%151-172 ^[6,26]	%99 ^[6]
VE/VCO ₂ eğimi	%137-164 ^[6,26]	%88 ^[6]

VO₂: Oksijen tüketimi; VE/VCO₂: CO₂ için ventilatuar ekivalanı.

Yapılan çalışmalarda KPET ile elde edilen maksimal VO₂'nin sağkalımın belirleyicisi olduğu görülmüştür. Wensel ve ark.^[21] PAH'li 86 hastada bir yıllık sağkalımın en güçlü göstergelerinin düşük maksimal VO₂ ve düşük maksimal sistolik kan basıncı olduğunu saptamışlardır. Kaplan-Meier sağkalım analizinde maksimal oksijen tüketimi >10.4 ml/kg/dk olan hastalarda bir yıllık sağkalım oranının, daha düşük maksimal oksijen tüketimi değerine sahip olan hastalardan daha iyi olduğu, maksimal sistolik kan basıncı >120 mmHg olan hastalarda bir yıllık sağkalımın bu basınca ulaşamayan hastalardan daha iyi olduğu görülmüştür. Maksimal oksijen tüketiminin ≤10.4 ml/kg/dk ve maksimal sistolik kan basıncının ≤120 mmHg (2 risk faktörü) olduğu hastalarda 12 ayda kötü sağkalım oranı (%23) bulunurken, bir risk faktörü veya risk faktörünün hiç olmadığı hastalarda ise sağkalım oranları daha iyi (sırasıyla %79 ve %97) bulunmuştur. Bir diğer çalışmada, dört yıllık takipte <48 VE/VCO₂ eğimi, >13.2 ml/kg/dk maksimal VO₂ ve >3.3 ml/atım ΔO₂ nabız değerleri olan hastalarda prognoz anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.^[22] ESC ve ERS'nin son uzlaşma raporunda 15 ml/kg/dk'nın üstünde maksimal VO₂ değerinin iyi prognozu, 12 ml/kg/dk'nın altında maksimal VO₂ değerinin ise kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir.^[1]

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi hastalık şiddeti artmış olan bazı hastalar için zor ve riskli olabilir. Bu test aynı zamanda özel egzersiz cihazları ve ölçüm sistemleri, deneyimli ve eğitimli personel gerektirir. Bu nedenle, PAH'li hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmek için KPET'nin klinikte rutin kullanımı her zaman mümkün olmayabilir. Egzersiz kapasitesini belirlemek için KPET'ye pratik ve basit bir seçenek 6DYT'dir.

6 dakika yürüme testi

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmek için en sık kullanı-

lan test 6DYT'dir (Şekil 2).^[3] Bu test konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz kapasitesinin objektif ölçümü olarak geliştirilmiş ve daha önce obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde kullanılan protokollerden modifiye edilmiştir.^[31] Test daha sonra PAH'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılmış ve bazı klinik çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Bugün 6DYT, PAH'de rutin değerlendirmenin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. En büyük avantajı kolay uygulanması ve iyi tolere edilmesidir. Submaksimal bir test olduğundan günlük aktiviteleri daha iyi yansıtabilir ve hastaya KPET'den daha az rahatsızlık verebilir. Bununla birlikte, egzersiz kısıtlamasının nedenlerine veya mekanizmalarına dair fazla bilgi sağlamaz. Fonksiyonel kapasite ve bozukluğu objektif olarak değerlendiren KPET azalmış egzersiz toleransına katkıda bulunan organlar veya sistemler hakkında daha fazla bilgi verecektir.^[32,33]



Şekil 2. Altı dakika yürüme testi.

Tablo 7. Pulmoner arter hipertansiyonlu hastaların takibinde önerilen değerlendirilmelerin zamanı^[1]

	Başlangıçta (Tedaviden önce)	Her 3-6 ay*	Tedaviye başladıktan veya tedavideki değişikliklerden 3-4 ay sonra	Klinik durum kötüleştiğinde
Kardiyopulmoner egzersiz testi	+		+	+
6 dakika yürüme testi	+	+	+	+

*Aralıklar hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmış olmalıdır.

Altı dakika yürüme testi kapalı ortamda 30 m'den 50 m'ye kadar değişen koridor uzunluklarında uygulanabilir. Primer ölçüm hedefi 6DYT mesafesinin ölçümüdür. 2002'de Amerikan Toraks Derneği 6DYT'nin standardizasyonuna yönelik bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde göre 6DYT öncesinde hasta en az 10 dakika dinlendirilir, aldığı ilaçların dozu ve zamanı kaydedilir. Test öncesinde ve testten hemen sonra kalp hızı, kan basıncı ve oksijen saturasyon ölçümleri yapılır, Borg skalasına göre dispne ve yorgunluk düzeyi belirlenir. Test sonunda varsa dinlenme süresi ve nedeni, ayrıca egzersizin sonunda görülen diğer semptomlar kaydedilir. Altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) belirlenir. Bu mesafenin beklenen değere göre yüzdesi hesaplanır.^[32]

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda 6DYT ile egzersiz kapasitesinin tekrarlı şekilde değerlendirilmesi (Tablo 7) hastalığın şiddeti, tedaviye yanıt ve ilerlemesi hakkında önemli bilgi sağlar.^[3]

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda fonksiyonel yürüme kapasitesi oldukça kısıtlanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı kişilere göre 6DYM anlamlı olarak daha kısa bulunmuş (297 m ve 655 m),^[34] bu hastalarda 6DYM'nin beklenen değerlerin %36 ile %68'i arasında değiştiği görülmüştür.^[35] Bir diğer çalışmada ortalama 6DYM 184 m bulunmuş, en yüksek değer (201 m) doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili PAH grubunda, en düşük değer (159 m) ise bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH grubunda elde edilmiştir.^[2]

Yapılan çalışmalarda 6DYM ile NYHA fonksiyonel sınıflaması arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir.^[34-36] Ayrıca, 6DYM ile kardiyak debi ($r=0.48$), total pulmoner direnç ($r=-0.49$), maksimal VO_2 ($r=0.70$), maksimal oksijen nabız ($r=0.57$) ve VE/VCO_2 eğimi ($r=-0.66$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.^[34] Daha düşük yürüme mesafesi olan hastalarda kas kuvveti azalmış ve yaşam kalitesi belirgin derecede kötüleşmiştir.^[33]

Altı dakika yürüme testi, PAH'li hastalarda hastalık şiddetinin yanı sıra tedaviye yanıtın değerlendirilmesine de olanak sağlar. Son 10 yılda PAH

tedavisinde kullanılan üç ilaç grubu, prostasiklinler (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) ile yaklaşık 12 haftalık tedavi sonucunda 6DYM'de 10 ile 84 m (%3-21) arasında değişen anlamlı gelişmeler olduğu bildirilmiştir.^[29,37-48] Tedaviyle 6DYM'deki anlamlı gelişmelerin hemodinamik durum, fonksiyonel sınıf, yaşam kalitesinde iyileşmeler^[49] ve klinik kötüleşme zamanında gecikmeye^[45] paralel olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda 6DYM'nin sağkalımın da belirleyicisi olduğu görülmüştür. Sürekli epoprostenol infüzyonu ile tedavi edilen PAH'li (NYHA sınıf III-IV) 178 hastada uzun süreli sağkalım ile ilişkili faktörler araştırılmış; sağkalım oranları 1, 2, 3 ve 5. yıllarda sırasıyla %85, %70, %63 ve %55 bulunmuştur. Sağkalım ve başlangıçta ölçülen değişkenlerin tekdeğişkenli analizinde, sağ kalp yetersizliği, NYHA fonksiyonel sınıf IV, 250 m ve altında 6DYM, 12 mmHg ve üstünde sağ atriyal basınç ve 65 mmHg'nın altında pulmoner arter basıncının kötü sonuçla ilişkili olduğu görülmüştür.^[50] Barst ve ark.^[49] PAH'li 41 hastaya 12 hafta süreyle epoprostenol tedavisi ve 40 hastaya geleneksel tedavi uygulamışlar. 6DYM'yi her iki gruptan ölenlerde hayatta kalanlardan daha düşük bulmuşlardır (195 m ve 305 m). Bir diğer çalışmada, 21 ay izlenen PAH'li 43 hastada klinik, ekokardiyografik ve nörohumeral faktörlerin çokdeğişkenli analizinde 6DYM sağkalımın tek bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur.^[13] Araştırmacılar 6DYM'ye göre hastaları iki gruba ayırmışlar; kısa mesafe grubunda (<332 m) uzun mesafe grubuna göre (≥ 332 m) anlamlı olarak daha düşük sağkalım oranı saptamışlardır. Başka bir çalışmada, PAH'li hastalarda ortalama 26 aylık takipte 6DYT sırasında arteriyel oksijen saturasyonunda %10'un üzerinde azalmanın yaklaşık üç kat daha yüksek mortaliteyi gösterdiği sonucuna varılmıştır.^[51] Yürüme mesafesinin ≤ 300 m olması ile mortalite riskinin 2.4 kat arttığı, her ilave 50 m'lik yürüyüşle ölüm riskinin %18 azaldığı bildirilmiştir. Oksijen saturasyonundaki değişim ve pulmoner vasküler direnç morta-

lite ile ilişkili bulunmuştur. Son ESC ve ERS uzlaşma raporunda 6DYM'nin 500 m'nin üzerinde olmasının iyi prognozu, 300 m'nin altında olmasının ise kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir.^[1]

Sonuç

Pulmoner arter hipertansiyonlu hastalarda KPET ve 6DYT ile egzersiz kapasitesinin tekrarlı şekilde değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada PAH'li hastalarda KPET ve 6DYT'nin egzersiz kapasitesi, hastalığın şiddeti, tedaviye yanıt ve ilerlemesi hakkında önemli bilgiler sağladığı açık bir şekilde kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- Tokgözoğlu L, Akdoğan A, Okutucu S, Kaya EB, Aytemir K, Özkutlu H. Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37:378-83.
- McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Exercise testing and interpretation: an overview. In: Weinberg RW, editor. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1-9.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429-35.
- Naeije R. Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:6-8.
- ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185-209.
- D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, Reagle RR, DuRee SL, Fuentes F, et al. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987;92:57-62.
- Gürses HN, Demir R, Beşer H, Sansoy V, Güzelsoy D, Öztürk M. Sağlıklı kişilerde treadmill egzersiz testi sırasında oksijen tüketimi ölçümlerinin ve kardiyopulmoner cevaplarının değerlendirilmesi. *Solunum Dergisi* 1995;19:203-10.
- Riley MS, Pórszász J, Engelen MP, Shapiro SM, Brundage BH, Wasserman K. Responses to constant work rate bicycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension: the effect of inhaled nitric oxide. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:547-56.
- Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:816-24.
- Garofano RP, Barst RJ. Exercise testing in children with primary pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999;20:61-4.
- Yetman AT, Taylor AL, Doran A, Ivy DD. Utility of cardiopulmonary stress testing in assessing disease severity in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:697-9.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35.
- Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388-92.
- Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999;116:914-20.
- Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart* 2005;91:1447-52.
- Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Oya H, Uematsu M, Kyotani S, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002;87:340-5.
- Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekeroetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-4.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-24.
- Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725-32.
- American Thoracic Society; American College of

- Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
24. Sun XG, Hansen JE, Ting H, Chuang ML, Stringer WW, Adame D, et al. Comparison of exercise cardiac output by the Fick principle using oxygen and carbon dioxide. *Chest* 2000;118:631-40.
 25. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1637-46.
 26. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:54-60.
 27. Riley MS, Pórszász J, Engelen MP, Brundage BH, Wasserman K. Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83:63-70.
 28. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004;23:747-51.
 29. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:441-7.
 30. Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007;9:917-21.
 31. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
 32. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
 33. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009; 39:495-501.
 34. 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.
 35. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
 36. Doğan GM, Gürses HN, Demir R, Özyılmaz S, Küçüköğlü S. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda 6 dakika yürüme testi ile egzersiz toleransının değerlendirilmesi. In: Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Bilimsel Kongresi; 23-27 Nisan 2008; Antalya, Türkiye.
 37. Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
 38. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
 39. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683-8.
 40. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
 41. Galie N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
 42. Ikeda D, Tsujino I, Sakaue S, Ohira H, Itoh N, Kamigaki M, et al. Pilot study of short-term effects of a novel long-acting oral beraprost in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2007;71:1829-31.
 43. Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
 44. Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, Matsuzaki M, Shirato K, Kuriyama T, et al. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2005;69:131-7.
 45. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
 46. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 2049-56.
 47. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoan MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:529-35.
 48. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.

49. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
50. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
51. 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.