

# Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmaları

## *Diagnostic algorithms in pulmonary hypertension*

*Selen Yurdakul, Saide Aytakin<sup>1</sup>*

Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul  
<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Pulmoner hipertansiyon prognozu kötü olan ciddi bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyonun tanısı ve değerlendirilmesi, hastalığın tanımında, tanı tekniklerinde ve takibinde son yıllarda yapılan değişikliklerle beraber hızla gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon ile birlikteliği bulunan farklı durumlar ve yeni tanı yöntemleri sistematik bir tanı algoritması oluşturma ihtiyacını doğurmuştur. Bu derleme, pulmoner hipertansiyona son yıllarda yapılan değişiklikleri de kapsayan tanı yaklaşımından bahsetmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 14-26*)

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, tanı algoritması, tanı yöntemleri, prognoz

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a serious disease with a poor prognosis. The diagnosis and assessment of pulmonary hypertension is evolving rapidly with changes in the definition of the disease, diagnostic techniques and follow-up assessment. Different conditions associated with pulmonary hypertension and new diagnostic techniques have led to a need for a systematic diagnostic approach. This review article presents an update on alterations in the diagnostic algorithm. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 14-26*)

**Key words:** Pulmonary hypertension, diagnostic algorithm, diagnostic techniques, prognosis

### Giriş

#### **Pulmoner hipertansiyonun tanımı**

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) istirahatte, 25 mmHg ve üzerinde artış olarak tanımlanan hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur (1-4). İstirahatte ölçülen ortalama PAB normal değeri 14±3 mmHg, üst sınır 20 mmHg olarak kabul edilmektedir (1, 2). Ortalama PAB'ın 21 mmHg ve 24 mmHg arasında olduğu durum, "borderline pulmoner hipertansiyon" olarak tanımlanmaktadır ve bu hasta grubunun takibe alınarak ilerleme durumunda hızla tedaviye başlanması önerilmektedir. Ortalama pulmoner arter basıncı: 0.61 sistolik pulmoner arter basıncı+2 mmHg olarak tanımlanmaktadır. 2008 yılında gerçekleştirilen 4. Dünya Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) Sempozyumu'nda önerilen PAH tanımı Tablo 1'de görülmektedir.

PH, ortalama PAB 25 mmHg ve üzerinde olduğunda tanımlanmış bir durumdur. Pre-kapiller PH, ortalama PAB değerinin 25 mmHg ve üzerinde, pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) 15 mmHg ve altında olduğu, kalp debisinin (KD) normal veya azalmış

olduğu durumu ifade etmektedir. Post-kapiller PH, ortalama PAB değerinin 25 mmHg ve üzerinde, PKUB değerinin 15 mmHg'nın üzerinde, KD değerinin normal veya azalmış olması durumudur; bu kriterlere ek olarak transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) 12 mmHg değerinin altında veya eşit ise pasif post-kapiller PH, TBG 12 mmHg değerinin üstünde ise reaktif post-kapiller PH olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve diğer nadir nedenlere bağlı PH dışındaki pre-kapiller PH durumunu ifade eden heterojen bir grubu tanımlamaktadır. Son yıllarda tedavi yönünde önemli ilerlemelerin sağlandığı PH tipi PAH olarak kabul edilmelidir.

PAH hastalarının hücre ve dokularında birçok biyopatolojik mekanizma saptanmıştır; ancak bu süreçlerin başlaması ve ilerlemesinde rolü olan mekanizmalar tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı sağ ventrikülde (RV) hipertrofi ve dilatasyona, RV yetersizliğine ve ölüme neden olmaktadır. RV'deki aşırı yüklenme sonucunda miyokart kasılmasının bu duruma yeterince uyum sağlayamaması kalp yetersizli-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Prof. Dr. Saide Aytakin, Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Abide-i Hürriyet Cad. No: 290, Çağlayan, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 224 49 50 Faks: +90 212 224 49 82 E-posta: saideaytekin@gmail.com

© Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.115

**Tablo 1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları<sup>a</sup>**

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar <sup>b</sup>
Pulmoner hipertansiyon(PH)	Ortalama PAB $\geq$ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB $\geq$ 25 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
	PKUB $\leq$ 15 mmHg	3. Akciğer hastalığına bağlı PH
	KD normal veya azalmış	4. Kronik tromboembolik PH
		5. Mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB $\geq$ 25 mmHg	Sol kalp hastalığına bağlı PH
	PKUB $>$ 15 mmHg	
	KD normal veya azalmış	
Pasif	TBG $\leq$ 12 mmHg	
Reaktif	TBG $>$ 12 mmHg	

<sup>a</sup>Bütün değerler dinlenme halinde ölçülmüştür. <sup>b</sup>Tablo 2' ye göre

KD - kardiyak debi, PAB - pulmoner arteriyel basınç, PKUB - pulmoner kapiller uç basıncı, TKB - transpulmoner basınç gradiyenti (Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu' ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)

ğine yol açan başlıca faktördür. PAH hastalarındaki prognoz, pulmoner mikrodolaşımdaki obstrüktif değişikliklerin ilerleme veya gerileme hızı ile aşırı yük altındaki RV' ün yanıtı arasındaki karmaşık fizyopatolojik etkileşimler ile ilişkilidir; genetik faktörler bu süreçte etkin rol oynayabilir (3).

### **Pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi**

Literatürde PH prevalansı üzerine yapılmış birçok klinik çalışma mevcuttur (4-8). Bunlar arasında 4579 hasta üzerinde yapılmış bir ekokardiyografik çalışmada PH prevalansı %10.5 olarak saptanmıştır (6). PAH prevalansının Avrupa'da milyonda 15-50 arasında olduğu bildirilmiştir (7). Bir PAH çalışmasında, 2002-2003 tarihleri arasında, 17 Fransız üniversitesinin katılımıyla gerçekleştirilmiş 121 hastanın yeni tanı aldığı toplam 674 PAH hastası incelenmiş, idiyopatik pulmoner hipertansiyon hastalarının en büyük hasta grubunu oluşturdukları (%39.2) belirlenmiştir (8).

### **Pulmoner hipertansiyonun etiyolojik sınıflandırması**

PH etiyolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenmiş olan "Primer Pulmoner Hipertansiyon Konferansı" nda yapılmıştır (1). PAH ile ilgili diğer konferanslar 1998 ve 2003 yıllarında yapılmış olan, "Evian-Venice" sınıflandırmasının yapıldığı oturumlardır (9). Son olarak Kaliforniya, Dana Point' deki 2008 yılında gerçekleştirilen "4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu" nda pulmoner hipertansiyon ile ilgili son düzenlemeler yapılmıştır. "Dana Point" toplantısında belirlenen yeni etiyolojik sınıflandırma aşağıda gösterilmiştir.

### **Etiyolojik pulmoner hipertansiyon sınıflandırması (Dana Point, 2008)**

#### **1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)**

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte veya 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 Şistozomiyaz
- 1.4.6 Kronik hemolitik anemi

#### **1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyon**

#### **1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz**

#### **2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon**

- 2.1. Sistolik fonksiyon bozukluğu
- 2.2. Diyastolik fonksiyon bozukluğu
- 2.3. Kalp kapak hastalığı

#### **3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon**

- 3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3. Restriktif ve obstrüktif diğer hastalıklar
- 3.4. Uykudaki solunum bozuklukları
- 3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruziyet
- 3.7. Gelişimsel anomaliler

#### **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, tiroid 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 morfojenetik protein reseptörü tip 2, HIV - insan bağışıklık eksikliği virüsü

“Dana Point 2008” klinik PH sınıflandırmasına göre, eski “ailesel pulmoner hipertansiyon (PAH)” tanımlamasının yerini “kalıtsal PAH” almıştır, çünkü aile hikayesi olmayan sporadik PAH vakalarında bazı gen mutasyonları saptanmıştır. PAH tanımlamasına giren bir diğer grup, ilaçların ve toksinlerin neden olduğu PAH’ dur (Tablo 2).

### Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Diğer hastalıklarla ilişkili PAH, pleksiform lezyonların gelişmesi de dahil olmak üzere benzer histolojik bulgularla birlikte idiyopatik pulmoner hipertansiyon (İPAH)’da görülene benzer bir klinik tablonun bulunabileceği durumları kapsamaktadır (5).

Konjenital kalp hastalığına bağlı PAH için 2008 yılında klinik ve anatomik-patofizyolojik yeni sınıflandırmalar düzenlenmiştir (10).

### Pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkili doğumsal sistemik-pulmoner şantların klinik sınıflandırması

#### 1. Eisenmenger sendromu

Eisenmenger sendromu ileri derecede PVD artışına ve pulmoner-sistemik veya iki yönlü şanta neden olan geniş defektlere bağlı bütün sistemik-pulmoner şantları kapsar. Siyanoz, eritrositoz ve çoğul organ tutulumu mevcuttur.

#### 2. Sistemik-pulmoner şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Orta genişlikte veya geniş defektlerin bulunduğu söz konusu hastalarda hafif veya orta şiddette PVD artışı vardır, sistemik-pulmoner şant mevcuttur ve dinlenme sırasında siyanoz yoktur.

#### 3. Küçük defektlerle olan pulmoner arteriyel hipertansiyon

Ekokardiyografik değerlendirmede defekt çapı ventriküler septal defektlerde <1 cm, atriyal septal defektlerde <2 cm ise küçük defekt olarak kabul edilir ve klinik tablo idiyopatik PAH’ a benzemektedir.

#### 4. Düzeltici kalp cerrahisinden sonra görülen pulmoner arteriyel hipertansiyon

Doğumsal kalp hastalığının onarımından sonra hala PAH devam etmektedir veya önemli boyutta postoperatif rezidüel

**Tablo 2. PAH’ a neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri**

Kesin	Mümkün
• Aminoreks	• Kokain
• Fenfluramin	• Fenilpropanolamin
• Deksfenfluramin	• Sarı kantaron
• Toksik kolza yağı	• Kemoterapi ilaçları
• Benfluoreks	• Seçici serotonin gerilim inhibitörleri
	• Pergolid
Olası	Olasılık Dışı
• Amfetaminler	• Oral kontraseptifler
• L-triptofan	• Östrojen
• Metamfetaminler	• Sigara

(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)

doğumsal lezyon veya sekel olarak gelişen defekt olmaksızın operasyondan birkaç ay veya birkaç yıl sonra yeniden PAH gelişmektedir.

### Pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkili doğumsal sistemik-pulmoner-şantların anatomik-fizyopatolojik sınıflandırması

#### 1. Tip

##### 1.1 Basit pretriküspit şantlar

1.1.1 Atriyal septal defekt (ASD)

1.1.1.1 Ostium sekundum

1.1.1.2 Sinus venozus

1.1.1.3 Ostium primum

1.1.2 Tıkanıklık olmaksızın anormal total ya da parsiyel pulmoner venöz dönüş

##### 1.2 Basit post-triküspit şantlar

1.2.1 Ventriküler septal defekt (VSD)

1.2.2 Patent duktus arteriyozus (PDA)

##### 1.3 Kombine şantlar

Kombinasyon açıklanmalı ve başlıca defekt tanımlanmalıdır

##### 1.4 Kompleks doğumsal kalp hastalığı

1.4.1 Tam atriyoventriküler septal defekt

1.4.2 Trunkus arteriyozus

1.4.3 Pulmoner kan akışında tıkanıklık olmaksızın tek ventrikül fizyolojisi

1.4.4 Büyük arterlerin transpozisyonuyla birlikte VSD (pulmoner darlık olmaksızın) ve/veya patent duktus arteriyozus

1.4.5 Diğer

#### 2. Boyutlar

##### 2.1 Hemodinamik (Qp/Qs oranı belirtilmeli)

2.1.1 Restriktif (defekte basınç gradiyenti var)

2.1.2 Restriktif değil

##### 2.2 Anatomik

2.2.1 Küçük veya orta büyüklükte (ASD≤2.0 cm ve VSD≤1 cm)

2.2.2 Geniş (ASD>2 cm ve VSD>1 cm)

#### 3. Şantın yönü

3.1 Ağırıklı olarak sistemik-pulmoner

3.2 Ağırıklı olarak pulmoner-sistemik

3.3 İki yönlü

#### 4. Kalple ilişkili olan veya olmayan diğer anormallikler

##### 5. Onarım durumu

5.1 Ameliyat edilmemiş

5.2 Palyatif onarım yapılmış

5.3 Onarım yapılmış

### Pulmoner hipertansiyonun patolojisi

PAH hastalarında, 500µm’ nin altında çapı olan distal pulmoner arterler etkilenir. Patolojik değişiklikler; media hipertrofisi, intimal proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler inflamatuvar birikimlerin eşlik ettiği adventisyal kalınlaşma, pleksiform, dilate lezyonlar ve trombotik lezyonlar ile karakterizedir. Pulmoner venler etkilenmemiştir. Söz konusu patolojik süreci başlatan mekanizma hala netlik kazanmamış olsa da, multifaktöriyel bir sürecin söz konusu olduğu bilinmektedir. Pulmoner damar duva-

rında endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen vazokonstriksiyon, inflamasyon ve fibrozis sonuçta pulmoner vasküler dirençte artışa neden olmaktadır. Bu proliferatif süreçte endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve trombositler rol oynamaktadırlar. PAH hastalarında hem küçük çaplı distal pulmoner arterlerde hem de proksimal elastik pulmoner arterlerde trombüse rastlanmaktadır ve bu hastalarda protrombotik anormallikler olmaktadır.

Pulmoner venooklüzif hastalığa bağlı PH durumunda, septal venlerde ve pre-septal venüllerde tıkaçıcı fibrotik lezyonlar, kapiller proliferasyon, pulmoner ödem, alveolar hemoraji, lenfatik dilatasyon ve inflamatuvar infiltrasyon görülür. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozise rastlanır.

Sol kalp hastalığına bağlı PH durumunda, pulmoner venlerde büyüme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveolar hemoraji, lenf damarlarında büyüme görülür. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis vardır. TPG, ortalama PAP-ortalama PKUB olarak tanımlanmaktadır. TPG  $\leq 12$  mmHg olduğunda post-kapiller pasif PH olarak tanımlanmaktadır, PVD normal sınırlardadır. TPG  $>12$  mmHg olduğunda ise post-kapiller reaktif PH olarak adlandırılır, bu durumda PVD artmıştır. PVD' in artışı pulmoner arterlerin vazomotor tonundaki artışın bir sonucudur (11).

Akciğer hastalığına veya hipoksiye bağlı PH' da distal pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon, mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon görülür. Akciğer parankiminde amfizematöz veya fibrotik alanlar bulunur.

Kronik tromboembolik PH (KTEPH)' da pulmoner arterlerde organize trombus görülür. Pulmoner arterdeki trombus total oklüzyon yapabilir veya değişik derecelerde darlık nedeni olabilir (12). Akut embolik kitlenin pulmoner arterlerde yaptığı mekanik obstrüksiyon ve uzun dönemde neden olduğu fibrozis KTEPH' daki en önemli patobiyolojik olaydır. Pulmoner tromboembolizm, endotel hücreleri, trombositler ve koagülasyon kaskadındaki diğer tüm faktörlerin sorumlu olduğu bir mekanizmanın sonucunda olmaktadır (13). Bazı vakalarda trombosit anomalileri ve prokoagülasyondaki artış lokal olarak trombozu başlatmaktadır. KTEPH hastalarında %10 civarında lupus antikoagulanı, %20 civarında antifosfolipid antikoları pozitif olarak saptanmıştır. Distal pulmoner arterlerdeki trombusun bulunmadığı bölgelerde obstrüktif lezyonlar görülmektedir; bunun nedeni artmış basınç, inflamasyon, artmış sitokin ve vaskülomediyatörlerin salınımıdır.

### **Pulmoner hipertansiyonda genetik faktörler**

Literatürdeki bazı çalışmalarda PAH'dan "kemik morfojenik preotein reseptör 2 geni (bone morphogenic protein receptor 2 gene)" adı verilen BMPRG2 geni sorumlu tutulmaktadır (14). Hereditör hemorajik telanjyektazi seyri görülen PAH durumunda, "Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1)" ve "endoglin" genleri sorumlu bulunmuştur (15).

Sol kalp hastalığına bağlı PH grubunda bilinen genetik nedenler yoktur (16). İleri LV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların %60' ı, izole LV diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların ise %70'i PH ile başvurmaktadır (17). Sol kalbi ilgilendiren kapak hastalıklarında semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır.

Daha önce yapılmış bir çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan hastalarda PH' nun ağırlık derecesinde serotonin geni polimorfizminin belirleyici olabileceği gösterilmiştir (18).

KTEPH gelişimi ile genetik mutasyonlar arasında herhangi bir bağlantı bugüne değin kurulamamıştır.

## **Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon**

### **Tanı**

PAH tanısı geç konulmaktadır, fakat tarama erken tanıyı sağlayabilir. 2003 yılında gerçekleştirilen DSÖ Dünya Sempozyumu'nda tarama yapılması önerilen yüksek riskli popülasyon; İPAH aile öyküsü olanlar, bağ dokusu hastalığı olanlar, pulmoner emboli geçirenler, konjenital kalp hastalığı bulunanlar ve karaciğer transplantasyonu yapılacak portal hipertansiyonlu hastalardır.

PAH tanısına yaklaşım stratejisi PAH tanısının konulmasından hemen sonra, PAH sınıflamasının yapılması, PAH ciddiyetinin ve prognozun belirlenmesi olmalıdır.

"Avrupa Kardiyoloji Derneği" (European Society of Cardiology) 2009 yılında PH tanısı için bir algoritma önermiştir (19) (Şekil 1).

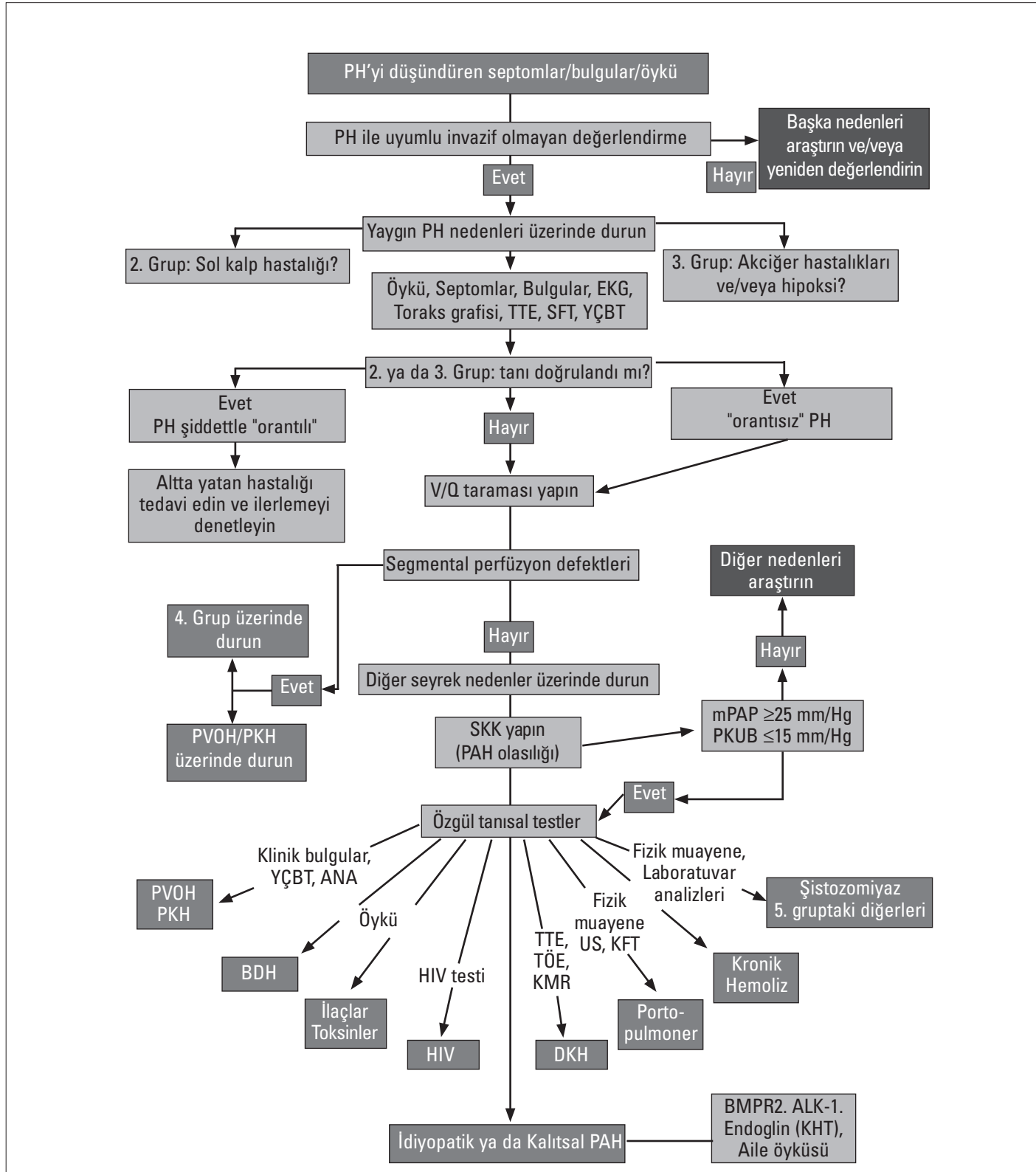
### **Klinik**

PAH semptomları spesifik değildir, bu nedenle hastanın öyküsü tanıda yönlendirici olabilir. Ailede PAH varlığı, uyku apnesi, iştah baskılayıcı ilaca maruz kalma, derin ven trombozu veya pulmoner emboli geçirmiş olmak, altta yatan bir akciğer hastalığının varlığı, HIV risk faktörlerinin varlığı, bilinen karaciğer hastalığının varlığı PAH tanısı ile ilgili şüphe ettiren faktörlerdir. Erken dönemde PH hiçbir belirtisi yoktur, ilk ipuçları egzersiz sırasında ilerleyici dispne, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı semptomlarıdır. Daha sonraki dönemlerde göğüs ağrısı, senkop, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar görülür, geç dönemde ise sağ kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları görülür (20). Semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre ortalama 2.06 yıldır.

PAH'da fizik muayene bulguları olarak, kardiyak oskültasyonda sert P2, yumuşak sistolik pulmoner üfürüm, triküspit yetersizliğinin sistolik üfürümü, pulmoner yetersizliğinin diyastolik üfürümü duyulur. Diğer fizik muayene bulguları periferik ödem, siyanoz, juguler venöz distansiyon, hepatomegali, assit olarak sayılabilir (21). PH' a eşlik eden hastalıklar klinikte ön plana geçmektedir. Sklerodermada "Raynaud" fenomeni, disfaji, sklerodaktili, artrit görülür. Portal hipertansiyona bağlı PAH' da siroz bulguları ön plandadır. Konjenital kalp hastalıklarında özellikle egzersizle artan siyanoz görülmektedir. KOAH' da öksürük ve balgam klinik bulgularda ön plandadır, kronik hipoksemi mevcuttur. KTEPH'da dispne, taşipne, senkop, siyanoz, plöretik ağrı, hemoptizi görülür. Yakınmaların başlaması ile KTEPH tanısının konması arasındaki süre 2-3 yıldır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında progresif efor dispnesi ve kuru öksürük tipiktir.

### **Elektrokardiyografi**

PAH' da EKG bulguları RV hipertrofisi, RV "strain" bulguları, RA dilatasyondur. Fakat EKG' de söz konusu bulguların olmaması, PAH tanısını ekarte ettirmez. Ventriküler aritmiler nadirdir fakat



**Şekil 1. "Avrupa Kardiyoloji Derneği" tarafından 2009 yılında önerilen pulmoner hipertansiyon tanı algoritması**

(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-2537)

ALK - aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni, ANA - antinükleer antikor, BMP2 - kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, BDH - baş dokusu hastalığı, DKH - Doğumsal kalp hastalığı, EKG - elektrokardiyografi, HIV - insan bağışıklık eksikliği virüsü, KMR - kardiyak manyetik rezonans, mPAP - ortalama pulmoner arter basıncı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH - pulmoner hipertansiyon, PKH - pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, PKUB - pulmoner kapiller uç basıncı, PVOH - pulmoner venöz obstrüktif hipertansiyon, SFT - solunum fonksiyon testleri, SKK - sağ kalp kateterizasyonu, TÖE - transözofageal ekokardiyografi, TTE - transtorasik ekokardiyografi, US - ultrasonografi, V/Q - ventilasyon/perfüzyon taraması, YÇBT - yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi



supraventriküler taşikardiler, bazen atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon görülebilir (22). EKG' de RV yüklenme bulguları olan hastaların pulmoner emboliden ayırımı net olarak yapılabilmektedir. Prekordiyal derivasyonlarda V1-V4 arası T negatifliği, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu veya S1Q3T3 bulgusu pulmoner emboliyi düşündürmelidir. Eisenmenger sendromunda P dalgalarının genliğinde artış tipik olarak sağ atriyal büyümeyi göstermektedir; sağ aks sapması da RV hipertrofinin bir bulgusudur. "Ostium sekundum" tip ASD' de sağ aks sapması tipiktir. "Sinüs venozus" tip ASD' de ise inferiyor derivasyonlarda negatif P dalgaları olur. VSD' de V5 ve V6 derivasyonlarında R dalgaları ve T dalgalarının uzamış olduğu görülür, bu bulgu LV hacim artışının bir göstergesidir. PDA' da soldan sağa olan geçiş miktarına bağlı olarak LV veya RV hipertrofisi bulguları görülebilir. Fallot tetralojisinde RA ve RV hipertrofisine bağlı olarak sağ aks sapması tipiktir, ayrıca QRS süresi genişlemiştir.

### Akciğer grafisi

İPAH'lu hastaların %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormaldir. Patolojik bulgular santral pulmoner arter dilatasyonu, periferik pulmoner dalların görülmemesi, ileri evrelerde RA ve RV genişlemesi görülebilir. Orta ve ileri düzeydeki akciğer parankim hastalığı ve sol kalp hastalığına bağlı olan pulmoner venöz hipertansiyonun ayırıcı tanısı bu tetkik ile yapılabilir. KOAH' da kalp-toraks indeksi artmıştır, yan grafide retrosternal boşluğun genişlemiş olduğu görülür, kostalar paralelleşmiştir. KTEPH hastalarının %25 kadarında akciğer grafisi anormal bulgular göstermektedir. Bu hastalarda tipik olarak fokal oligemi (Westermarck işareti) masif santral embolik oklüzyonu işaret eder. Diyaframın üstünde görülen kama şeklinde dansite artışı (Hampton bulgusu) pulmoner infarktüs alanını göstermektedir. Sarkoidozda akciğer grafisinde lenfadenopatilerin görülmesi tipiktir. Eisenmenger sendromunda santral pulmoner arterlerde dilatasyon görülür. Pulmoner arterde kalsifikasyonun görülmesi, Eisenmenger sendromunda uzun süreli pulmoner hipertansiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. ASD'de RA ve RV büyümesi, pulmoner vasküler izlerde belirginleşme görülür. VSD' de LV büyümesi görülür. Küçük boyuttaki bir PDA akciğer grafisinde normal bir görünüm sergilerken, orta ve ileri boyuttaki PDA sol kalpte büyüme bulguları gösterir.

### Solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı

Solunum fonksiyon testi (SFT) ve arter kan gazı (AKG) tetkikleri, altta yatan havayolu veya akciğer parankim hastalığı hakkında bilgi verir. PAH hastalarında genellikle karbonmonoksit için bakılan akciğer difüzyon kapasitesinde %40-%80 azalma ve akciğer hacimlerinde hafif-orta derecede azalma görülür, aynı zamanda periferik hava yolu obstrüksiyonu tanısı konabilir. Alveolar hiper ventilasyon durumunda AKG'nda hipoksi ve hipokapni görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) durumunda, SFT'nde geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu, rezidüel hacimde artış, difüzyon kapasitesinde azalma ve AKG' nda karbondioksit parsiyel basıncının normal veya hafif artmış olduğu görülür. İnterstisyel akciğer hastalığında istirahat ve egzersizde difüzyon kapasitesinde düşme, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış görülür. SFT' de restriktif ventilatuvar defekt tipiktir. Vital kapasite düşer,

total akciğer kapasitesi düşer, rezidüel hacim normal veya azalmıştır, zorlu ekspiratuvar hacim (FEV<sub>1</sub>)/zorlu vital kapasite (FVC) oranı normal veya hafif artmıştır. Sklerodermada, %20 hastada karbonmonoksit için bakılan akciğer difüzyon kapasitesinde azalma görülür. Pulmoner interstisyumda değişiklik olmadan karbonmonoksit için bakılan akciğer difüzyon kapasitesinde azalma, pulmoner venooklüzif hastalığı düşündürmelidir.

### Ekokardiyografi

PH varlığını doğrulamak için ekokardiyografi gereklidir. PAH' da doğal seyri belirlemek ve tedavi kararına yardımcı olmak için RV üzerindeki aşırı basınç yüklenmesinin etkisini ölçmek amacı ile uygulanması endikedir (Şekil 2-3). Triküspit yetersizliği (TY) zirve akım hızı üzerinden PAB, Bernoulli denklemi ile hesaplanır. Bernoulli denklemi=4x (triküspit yetersizliği akım hızı)<sup>2</sup> şeklindedir. Bu şekilde PA sistolik basıncı, RA basıncı da tahmin edilerek hesaplanmaktadır. PA sistolik basıncı=TY basınç gradiyenti+tahmini RA basıncı şeklinde belirlenmektedir. RA basıncı ise, vena kava inferiörün çapına ve solunum ile kollabe olma yüzdesine göre tahmin edilir.

### Ortalama PAB: 0.61 x sistolik PAB + 2 mmHg

formülü ile hesaplanır (23).

PAB önemli bir parametre olmasına karşın, ciddi TY durumunda, olması gerekenden daha düşük bir değer ölçülebilmektedir; dolayısı ile hafif veya asemptomatik PH durumunda TY üzerinden PAB ölçümü her zaman güvenilir olmayabilir. ESC 2009 PH kılavuzunda TY akımı üzerinden hesaplanan sistolik PAB değerinin PH tanısını koydurmadaki kriterleri net olarak belirtilmiştir (Tablo 3).

PH tanısını kesinleştirmek ve prognozu belirlemek amacı ile ek ekokardiyografik parametrelerin kullanılması önerilmektedir. Bu parametreler; pulmoner akselerasyon zamanı (PAT), RA büyüklüğü, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi (TAPSE), perikart sıvısının varlığı, sol ventrikül (LV) eksantrite indeksi, miyokardiyal performans indeksidir. Transtorasik ekokardiyografide (TTE) görülemeyen olası konjenital anomalilerin kesin tanısı için transözofageal ekokardiyografi (TÖE) gerekli olabilmektedir.

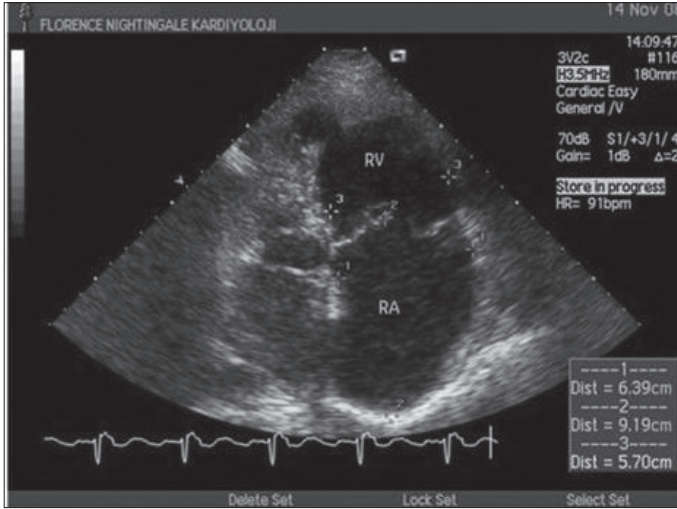
### Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

KTEPH tanısını koydurmada bilgisayarlı tomografiye (BT) göre duyarlılığı daha fazla olduğundan, KTEPH ayırıcı tanısı için önemli bir tetkiktir (24). Normal veya düşük olasılıklı bir ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllük ile KTEPH tanısından uzaklaştırır. KTEPH' da ventilasyon normal olarak saptanırken, perfüzyon defektleri görülmektedir. KOAH' da özellikle üst akciğer zonlarında daha belirgin olmak üzere ventilasyon/perfüzyon oranı düşüktür. Kollajen doku hastalıklarında ventilasyonun artmış ve perfüzyonun azalmış olduğu bölgeler sintigrafide net olarak görülebilmektedir.

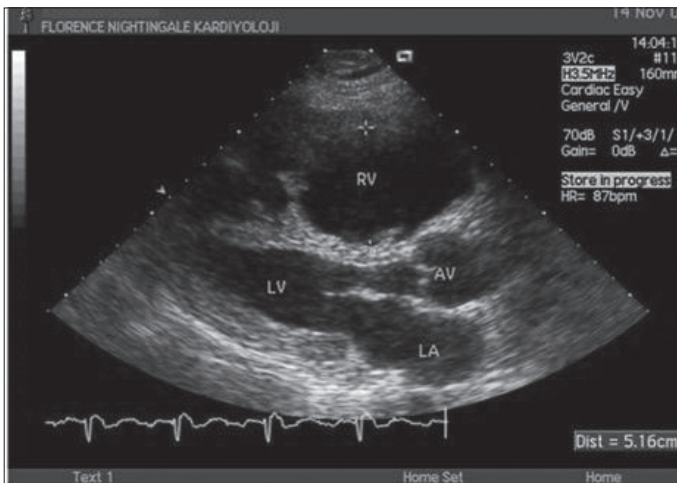
### Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer parankimi ile ilgili detaylı bilgi sağlar ve interstisyel akciğer has-

talığı ve amfizem tanısını koydurmada değerlidir. İnterstisyel akciğer hastalığında yüksek çözünürlüklü BT' de konsolidasyon alanları, lineer ve retiküler opasiteler, nodüler patern, kistik lezyonlar, buzlu cam opasiteler ve interlobüler septal kalınlaşma



Şekil 2. Pulmoner hipertansiyonu olan bir hastada apikal 4 boşluk ekokardiyografik görüntüde genişlemiş sağ kalp boşlukları



Şekil 3. Pulmoner hipertansiyonu olan bir hastada parasternal uzun eksen ekokardiyografik görüntüde genişlemiş sağ ventrikül

görülmür. Pulmoner vasküler oklüzif hastalık (PVOH) şüphesi var ise yüksek çözünürlüklü BT tanıda yol göstericidir. PVOH için karakteristik bulgular, interstisyel ödem, interlobüler septalarda opaklaşma ve kalınlaşma, lenfadenopati, plevral efüzyondur (25). Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis ise interlobüler septalarda kalınlaşma ve lobüllerin ortasında görülen küçük nodüler opasiteler ile karakterizedir. Toraks BT' de KTEPH' da görülmesi beklenen bulgular mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme, pulmoner arter lümen çapında azalma, mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, kontrast madde verilince pulmoner arterlerde organize trombüsün görülmesidir. (Şekil 4-5) Kontrastlı BT anjiyografi, KTEPH tanısı ve cerrahi tedavisinin kararında yol göstericidir. Pulmoner anjiyografi KTEPH tanısının kesinleştirilmesinde altın standarttır. Deneyimli kişiler tarafından ilgili merkezlerde yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi aynı zamanda, olası bir vaskülit veya pulmoner arteriyovenöz malformasyonu tanımak için de kullanılır.

### Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) RV büyüklüğü, morfolojisi, fonksiyonu, LV atım hacmi, pulmoner arter hakkında fikir verir (26). Özellikle PAH hastalarının takibinde, RV fonksiyonlarını takip etmek amacı ile kullanılır. Kardiyak MR' da LV atım hacminin azalması, RV diyastol sonu hacminin artması, LV diyastol sonu hacminin azalması kötü prognoz işaretleridir. MR anjiyografi ise pulmoner tromboendarterektomi öncesi ve sonrası her iki ventrikülün sistolik fonksiyonlarını belirlemek amacı ile kullanılabilir. Kardiyak MR görüntüleme özellikle konjenital kalp hastalıklarında defektlerin belirlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle transtorasik ekokardiyografinin yeterli olmadığı durumlarda önem taşımaktadır. Konjenital kalp hastalıklarında prognostik önemi olan RV hemodinamiği hakkında bilgi vermektedir. Fallot tetralojisi, Fontan prosedürü ve aortanın operasyonlarından sonraki takiplerde özellikle tercih edilen takip yöntemidir.

### Kan testleri ve immünolojik testler

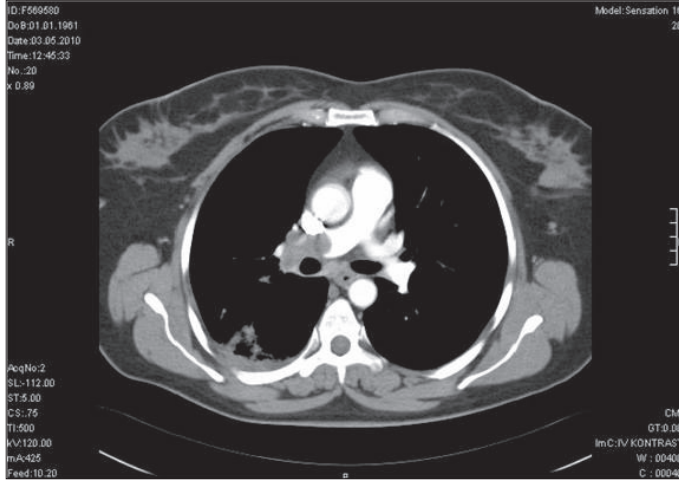
Tüm hastalarda rutin biyokimyasal parametreler, hematoloji testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Konnektif doku hastalıkları, AIDS ve hepatitlerin ayırıcı tanısı açısından serolojik

Tablo 3. PH varlığını saptamada triküspit yetersizliği akımı üzerinden Doppler ile hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncının hesaplanması için öneriler

	Sınıf	Kanıt düzeyi
Ekokardiyografik tanı: PH olası değil	I	B
Triküspit yetersizlik akım hızı $\leq 2.8$ m/s, sistolik PAB $\leq 36$ mmHg ve PH' u düşündüren ek değişkenler yok		
Ekokardiyografik tanı: PH mümkün	IIa	C
Triküspit yetersizlik akım hızı $\leq 2.8$ m/s, sistolik PAB $\leq 36$ mmHg ama PH' u düşündüren ek değişkenler var		
Triküspit yetersizlik akım hızı 2.9-3.4 m/s, sistolik PAB 37-50 mmHg ve PH' u düşündüren ek değişkenler var/yok	IIa	C
Ekokardiyografik tanı: PH olası	I	B
Triküspit yetersizlik akım hızı $> 3.4$ m/s, sistolik PAB $> 50$ mmHg, PH' u düşündüren ek değişkenler var/yok		
PH tarama testi olarak egzersizde Doppler ekokardiyografi	III	C

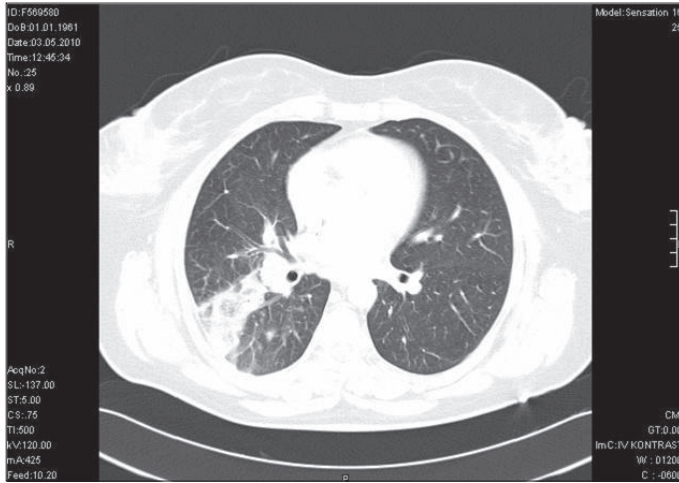
PAB - pulmoner arteriyel basınç, PH - pulmoner hipertansiyon

(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)



**Şekil 4. Pulmoner emboliye bağlı pulmoner hipertansiyonu olan bir hastada toraks BT' de sağ ana pulmoner arterde trombüs görüntüsü (Florence Nightingale Hastanesi Radyoloji arşivi' nden alınmıştır)**

BT - bilgisayarlı tomografi



**Şekil 5. Pulmoner embolili bir hastada toraks BT' de akciğerde pulmoner infarkt görüntüsü (Florence Nightingale Hastanesi Radyoloji arşivi' nden alınmıştır)**

BT - bilgisayarlı tomografi

testler önem taşımaktadır. İdiyopatik pulmoner hipertansiyonu (İPAH) hastaların yaklaşık %40' ında, genellikle düşük titrelerde anti-nükleer antikor (ANA) pozitif saptanmıştır (27). Sistemik skleroz, konnektif doku hastalıkları içinde PAH prevalansı en yüksek olan hastalık olduğu için ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gereklidir. Sınırlı sklerodermada anti-sentromer antikorlar, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To, U1-RNP antikorları pozitif saptanır. Yaygın sklerodermada ise U3-RNP antikorunun pozitif olması tipiktir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında anti-kardiyolipin antikorları pozitifdir. KTEPH olgularında anti-fosfolipid antikorları, lupus antikoagulan ve anti-kardiyolipin antikorlarının varlığı araştırılmalıdır. Karaciğer hastalığı olan kişilerin %2'sinde PAH mevcuttur ve bu nedenle tüm PAH hastalarında karaciğer fonksiyon testlerine ve hepatit testlerine bakılmalıdır. PAH' da tiroid fonksiyon bozukluğu sık olarak görülebildiği için tiroid fonksiyon testlerine mutlaka bakılmalıdır (28).

### Batın ultrasonografisi

Batın ultrasonografisi (USG) ile karaciğer sirozu veya portal hipertansiyon ekarte edilebilir. Kontrast madde kullanımı ve renkli Doppler uygulaması ile tanıda daha net değerlendirmeler yapılabilir (29).

### Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi

PAH tanısının doğrulanması ve hastalığın özelliklerinin tespiti için zorunludur. Deneyimli merkezler tarafından yapıldığında morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 civarındadır (30). Sağ kalp kateterizasyonu sırasında sistolik, diyastolik ve ortalama PAB, RA basıncı, PKUB, RV basıncı, kalp debisi, kardiyak atım hacmi, PVD ölçülen parametrelerdir. Superiyor vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter oksijen saturasyonları ölçülür. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısının kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Ortalama PAB >25 mmHg
2. PKUB <15 mmHg
3. PVD > 3 Wood ünite (250 dyn/s/cm<sup>-3</sup>)
4. Artmış RA basıncı (normali 2-7 mmHg)
5. Azalmış kardiyak atım hacmi (normali 4-8 l/dk)
6. Azalmış kardiyak indeks (normali 2.5-4.0 l/dk/m<sup>2</sup>)

Ortalama PAB 25-40 mmHg ise hafif PAH, 41-55 mmHg ise orta PAH, > 55 mmHg ise ciddi PAH olarak sınıflandırılır. PAH' da tanı amaçlı sağ kalp kateterizasyonu yapılmasının dışında vazoreaktivite testinin de yapılması endikedir. Vazoreaktivite testinin yapılmasının amacı, uzun süreli kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hasta grubunu belirlemektir (31, 32). Test sırasında kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç nitrik oksit (NO) (31). Diğer seçenekler ise intravenöz (i.v.) epoprostenol veya i.v. adenozin olabilir (Tablo 4).

İnhale iloprost ve oral sildenafil uygulaması vazodilatör etki yapabileceğinden dolayı bu ilaçların test amacı ile kullanımı önerilmemektedir. Vazoreaktivite testi sırasında pozitif akut yanıt kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde  $\geq 10$  mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin  $\leq 40$  mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (31). Pozitif akut yanıt veren hastaların uzun süre kalsiyum kanal blokleri tedavisine yanıt verecekleri düşünülür; bu nedenle bu hasta grubunda bu ilaçların kullanılması güvenlidir (32). İPAH hastalarının %10 kadarında pozitif akut yanıt alınmaktadır, diğer PAH tiplerinde vazoreaktivite testinde pozitif yanıt alınması beklenen bir durum değildir. Sol kalp hastalığına bağlı PH, akciğer hastalıklarına bağlı PH, KTEPH ve mekanizması belirsiz PH olgularında akut vazoreaktivite testinin yapılması tavsiye edilmemektedir. Tablo 5-6' da sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi için öneriler belirtilmiştir.

### Tanısal algoritma

Tanısal algoritmada öncelikle sol kalp hastalığına bağlı PH ve akciğer hastalıklarına bağlı PH ayırıcı tanısı yapılmaktadır, daha sonra KTEPH ayrılmaktadır, tanı konma aşamasından sonra ise PAH tipleri ayırt edilmektedir. Eforla nefes darlığı, senkop ve anginası olan hastalarda, kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklar ekarte edilince PAH olasılığı mutlaka düşünülmalıdır. PAH şüphesi olan bir hastada öncelikle, sol kalp hastalıkları ve/veya akciğer



hastalıkları ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanı için klinik öykü, semptomlar, bulgular araştırılır, EKG, toraks grafisi, transtorasik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü toraks BT tetkikleri istenir. Bu tetkiklerin sonucunda yukarıda bahsedilen iki grup hastalık ekarte edilirse daha seyrek PAH nedenleri araştırılır. Öncelikle ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi (V/Q) yapılmalıdır, bu tetkik sonucunda akciğerde segmental perfüzyon defektleri saptanırsa KTEPH tanısı üzerinde durulmalıdır. KTEPH kesin tanısı için BT'li pulmoner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ve bazı vakalarda pulmoner anjiyografi gerekir. V/Q sintigrafisinde segmental perfüzyon defektleri saptandığında, pulmoner vasküler oklüzif hastalık da akla gelmelidir. V/Q sintigrafisinde normal sonuç alınır veya subsegmental yama tarzında perfüzyon defektleri görülürse PAH veya mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH olasılıkları düşünülmelidir. Ekokardiyografik PH tanısı, semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanısı olasılığı ve önerilen tedavi yaklaşımı Tablo 7'de gösterilmektedir. PAH tanısı ile ilgili tavsiyeler Tablo 8'de gösterilmektedir.

PAH tanısı konulduktan sonraki basamak, hastanın kliniğinin yani hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesidir. Bunun için klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirmeler yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği fonksiyonel sınıflar (FS) sağkalım olasılığının güçlü bir göstergesidir. DSÖ FS I veya II hastalarda tedavi edilmediğinde 4 yıllık sağkalım %50'nin altındadır. DSÖ FS III veya IV hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %60'ın altındadır. Hafif semptomatik hastalarda bile, PAH tedavi edilmediğinde hızla kötüleşmektedir. Ayrıca, çok genç veya ileri yaş (<14 yaş veya >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi, RV yetersizliği bulguları İPAH' da kötü prognozu gösteren bulgulardır. PH işlevsel sınıflandırması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Ekokardiyografik olarak PAH prognozunu etkileyen birçok parametre mevcuttur. Bunlar perikart efüzyonu (33), sağ atriyum alanı (34), LV eksantrite indeksi (33), ve RV Doppler indeksidir (35, 36). Triküspit yetersizlik akımı üzerinden hesaplanan sistolik PAB'nın prognostik önemi yoktur (33). Triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesinin (TAPSE, tricuspid annular plane systolic

**Tablo 4. Pulmoner vazoreaktivite testi sırasında kullanılan ilaçların uygulama yolu, yarılanma ömrü, doz aralığı, doz artırımı ve uygulama süresi**

İlaç	Yol	Yarılanma ömrü	Doz aralığı	Doz artırımı	Süre
Epoprostenol	İntravenöz	3 dakika	2-12 ng/kg/dakika	2 ng/kg/dakika	10 dakika
Adenozin	İntravenöz	5-10 saniye	50-350mikrogram/kg/dakika	50 mikrogram/kg/dakika	2 dakika
Nitrik oksit	İnhale	15-30 saniye	10-20 p.p.m	-	5 dakika

(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)

**Tablo 5. Sağ kalp kateterizasyonu için öneriler**

Sağ Kalp Kateterizasyonu	Sınıf	Kanıt Düzeyi
SKK tüm PAH hastalarında tanı için ve hastalık şiddetini değerlendirmek için PAH'a özgü ilaç tedavisi düşünüldüğünde endikedir	I	C
PAH'a özgü ilaç tedavisinin etkinliğini doğrulamak için SKK endikedir	IIa	C
Klinik durumda kötüleşme olduğunda veya bir üst basamak tedavisine çıkmadan önce ve/veya kombinasyon tedavisinin etkisini değerlendirmede endikedir	IIa	C

PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, SKK - sağ kalp kateterizasyonu  
(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)

**Tablo 6. Vazoreaktivite testi için öneriler**

Vazoreaktivite Testi	Sınıf	Kanıt Düzeyi
İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımı ile bağlantılı PAH'ta yüksek doz KKB tedavisi uygulanabilecek hastaların saptanmasında endikedir	I	C
Teste pozitif yanıt, kalp debisinin arttığı veya değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde $\geq 10$ mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin $\leq 40$ mmHg olmasıdır	I	C
Test yalnızca sevk merkezlerinde yapılmalıdır	IIa	C
Testte vazodilatör olarak sadece nitrik oksit kullanılmalıdır	IIa	C
Test diğer PAH tiplerinde de yapılabilir	IIb	C
Test i.v. poprostenol veya i.v. adenozin ile yapılabilir	IIb	C
Akut vazoreaktivite testinde oral veya i.v. KKB kullanılması önerilmemektedir	III	C
Diğer PAH gruplarında KKB uygulanabilecek hastaları belirlemek amacı ile akut vazoreaktivite testinin yapılması önerilmemektedir	III	C

KKB- kalsiyum kanal blokeri, PAB - pulmoner arteriyel basınç, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon  
(Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)

**Tablo 7. Ekokardiyografik PH tanısı, semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanı olasılığı**

PAH tanısı düşük olasılık	Sınıf	Kanıt düzeyi
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptom yok: Ek değerlendirme önerilmez	I	C
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptomlar ve risk faktörleri var: ekokardiyografik izlem önerilir	I	C
Ekokardiyografik tanı PH olası değil, semptomlar var ancak, PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Diğer nedenlerin araştırılması önerilir	I	C
<b>PAH tanısı orta olasılık</b>		
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar ve PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Ekokardiyografik izlem önerilir	I	C
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar var ve PAH'ı düşündüren risk faktörleri var: SKK düşünülebilir	IIb	C
Ekokardiyografik tanı PH mümkün, semptomlar var ancak, PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: Diğer tanılara yönelinir ve ekokardiyografik olarak izlenir, semptomlar en az orta şiddette ise SKK önerilir	IIb	C
<b>PAH tanısı yüksek olasılık</b>		
Ekokardiyografik olarak PH mümkün, semptomlar var ve PAH'u düşündüren risk faktörleri var veya yok: SKK önerilir	I	C
Ekokardiyografik olarak PH mümkün, semptomlar yok ve PAH'u düşündüren risk faktörleri var veya yok: SKK önerilir	IIa	C
PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH - pulmoner hipertansiyon, SKK - sağ kalp kateterizasyonu (Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)		

**Tablo 8. PAH tanısı ile ilgili tavsiyeler**

Tavsiye	Sınıf	Kanıt düzeyi
Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH' u dışlamak için V/Q sintigrafisi önerilir	I	C
KTEPH hastalarında değerlendirme amacı ile kontrastlı BT anjiyografi önerilir	I	C
Bütün PAH hastalarında rutin biyokimya, hematoloji, immünoloji ve tiroid fonksiyon testleri gerekir	I	C
Portal hipertansiyon tanısı için batin USG yapılmalıdır	I	C
PH' ılı tüm hastalara yüksek çözünürlüklü BT önerilir	IIa	C
KTEPH hastalarında pulmoner anjiyografi önerilir	IIa	C
PAH hastalarına akciğer biyopsisi önerilmemektedir	III	C
BT - bilgisayar tomografisi, KTEPH - kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH - pulmoner hipertansiyon, V/Q - ventilasyon/perfüzyon oranı, USG - ultrasonografi (Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-537)		

excursion) prognostik önemi vardır (37). Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen hemodinamik değerler olan PA oksijen saturasyonu, sağ atriyum basıncı, kalp debisi, PVD ve vazoreaktivite yanıtının prognoz üzerine etkileri vardır. PAB' nin da prognostik önemi olmasına karşın, ileri hastalık evrelerinde RV yetersizliğine bağlı olarak düşer ve güvenilirliği azalır. Wensel ve ark.nın (38) yapmış oldukları bir çalışmada, arteriyel oksijen saturasyonunda azalma, düşük sistolik kan basıncı ve kalp hızında artışın prognoz üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

#### **Pulmoner arteriyel hipertansiyonda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi**

PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilmektedir. Altı dakikalık yürüme testi (6DYT), teknik olarak basit ve ucuz bir testtir (39). Bu test esnasında yürünen mesafe, efor dispnesi ve oksijen saturasyonu ölçülmektedir. Efor dispnesi Borg ölçeğine göre değerlendirilmektedir. PAH'da 332 metrenin (40) veya 250 metrenin altında yürüme mesafeleri (41) ve %10'un

üzerinde oksijen saturasyonunun düşmesi (42) olumsuz prognoz göstergeleridirler. Miyamoto ve ark.nın (39) 43 adet primer pulmoner hipertansiyon hastası üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, 6DYT sırasında yürünen mesafe ile kardiyak atım hacmi arasında pozitif ilişki, total pulmoner direnç ile arasında negatif bir ilişki saptanmıştır fakat ortalama pulmoner arter basıncı ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada uzun mesafe yürünenler ( $\geq 332$  m) ve kısa mesafe yürünenler ( $< 332$ ) arasında sağ kalım açısından belirgin fark görülmüştür. 6DYT, boy, kilo, yaş, cinsiyet ve hasta motivasyonundan etkilenmektedir, fakat yine de PAH hastalarında, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir test olarak kabul edilmektedir.

Kardiyopulmoner egzersiz testinde her basamakta gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. PAH' da doruk egzersizde O<sub>2</sub> kullanımı hastalığın şiddeti ile orantılı olarak azalmaktadır. Wensel ve ark.nın (37) yapmış oldukları bir çalışmada, İPAH hastalarında doruk O<sub>2</sub> kullanımının 10.4 ml O<sub>2</sub>/kg/dak değerinin altında ve egzersiz sırasında doruk sistolik arter basıncının 120 mmHg'nın altında bulunmasının bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu

gösterilmiştir. PAH'da 6DYT ve kardiyopulmoner egzersiz testinin sonuçlarının birbirleriyle bağlantılı olduğu kabul edilmektedir.

### Pulmoner arteriyel hipertansiyonda prognozun değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal göstergeler

PAH hastalarında RV fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılan birkaç biyokimyasal parametre mevcuttur. Serum ürik asit düzeyi, bilindiği gibi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun bir belirteçidir. Miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda ve siyanotik konjenital kalp hastalıklarında kan düzeyi yükselmektedir. İskemik kalp hastalığında serum ürik asit düzeyinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (43, 44). Hiperüriseminin aterosklerotik olaylar için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (45). Voelkel ve ark.larının (46) yapmış oldukları bir çalışmada, 191 ciddi PAH hastasında serum ürik asit düzeyleri ile ortalama RA basıncı arasında pozitif, güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Beyin natriüretik peptid (BNP) ventriküller tarafından salgılanan bir kardiyak hormondur. BNP LV disfonksiyonunun bir göstergesidir ve sol kalp yetersizliği bulunan hastalarda prognozun belirleyen parametrelerden biridir (47). BNP'nin PH hastalarında, RV disfonksiyonuna paralel olarak artış gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (48). Nagaya ve ark.larının (49) yapmış oldukları bir çalışmada, baş-

langıçtaki medyan BNP değerine göre prognozun iyi ya da kötü olarak ayrılabilirliğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada tedavi sürerken, bakılan BNP düzeylerinin yüksek oluşunun uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yüksek plazma kardiyak troponin T ve troponin I düzeyleri miyokart hasarını göstermektedirler, akut koroner sendromda ve akut pulmoner embolide prognozu gösterirler. Torbicki ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada kronik prekapiller PH hastalarında kardiyak troponin T'nin artmış plazma düzeyleri ile mortalite riski arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (50).

PAH hastalarında prognoz açısından önemleri olan yukarıda bahsedilen parametrelerin, tedavi etkilerinin izlenmesi açısından ölçümleri önerilebilir. PAH hastalarının düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde klinik değerlendirme, egzersiz testleri, ekokardiyografik değerlendirme, hemodinamik değerlendirme ve biyokimyasal göstergeler beraber ele alınmalıdır. PAH' da hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler Tablo 10' da görülmektedir.

## Sonuç

Pulmoner hipertansiyon artmış pulmoner vasküler direnç nedeni ile sağ kalp yetersizliğine ilerleyen, prognozu kötü bir hastalıktır. PAH tanısı geç konulmaktadır, fakat yüksek riskli kişi-

**Tablo 9. Pulmoner hipertansiyon işlevsel sınıflandırması**

Sınıf I	PH olan ancak fiziksel aktivitesinde kısıtlanma olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissine neden olmamaktadır
Sınıf II	PH olan ve hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Dinlenmede rahat olan hastalar, olağan fiziksel aktiviteler sırasında dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissi yaşarlar.
Sınıf III	PH olan ve belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Dinlenmede rahat olan hastalar, olağandan hafif fiziksel aktiviteler sırasında beklenenin üzerinde dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve bayılma hissi yaşarlar
Sınıf IV	PH olan ve fiziksel aktiviteleri ileri derecede kısıtlı olan hastalardır. Sağ kalp yetersizliği bulguları vardır, dinlenmede dahi şikayetleri vardır
PH - pulmoner hipertansiyon (Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu' ndan uyarlanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37: 1-46. ve European Heart Journal 2009; 30: 2493-2537)	

**Tablo 10. Primer PAH'da hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler**

Prognoz olumlu	Prognozu belirleyen etkenler	Prognoz olumsuz
Yok	Klinik RV yetersizliği	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I,II	DSÖ-FS	VI
Daha uzun (>500 m)	6DYT	Daha kısa (<300 m)
Doruk O <sub>2</sub> tüketimi >15 ml/dk/kg	Kardiyopulmoner egzersiz testi	Doruk O <sub>2</sub> tüketimi<12 ml/dk/kg
Normal veya normale yakın	BNP/NT-proBNP düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Perikart efüzyonu yok TAPSE >2 cm	Ekokardiyografik bulgular	Perikart efüzyonu var, TAPSE<1.5 cm
RAB<8 mmHg ve KI≥2.5 L/dk/m <sup>2</sup>	Hemodinamikler	RAB>15 mmHg veya KI≤2.0 L/dk/m <sup>2</sup>
6DYT - 6 dakika yürüme testi, BNP - beyin natriüretik peptid, DSÖ-FS - Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması, KI - kardiyak indeks, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, RAB - sağ atriyal basınç, RV - sağ ventrikül, TAPSE - triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi (50. kaynaktan uyarlanmıştır)		

lerin belirlenmesi ve taranması ile erken tanı sağlanabilmektedir. PAH tanısına yaklaşımdaki izlenmesi gereken yol, tanının konulmasından hemen sonra sınıflandırmanın yapılması ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi olmalıdır. Erken tanı sayesinde bu hastaların yaşam sürelerinde belirgin uzama elde edilmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
3. 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;doi:10.1183/09031936.00145608.
4. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-6.
5. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 10 (Suppl.1): 9-15.
6. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary artery hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Cabalero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
8. 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.
9. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5-12.
10. Galié N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
11. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios f, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-6.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
13. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
14. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 32-42.
15. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
16. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-41.
17. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. 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: 183-8.
18. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839-44.
19. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. 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). *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-537.
20. 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.
21. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension (published erratum appears in *Lancet* 1999; 353: 74). *Lancet* 1998; 352: 719-25.
22. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127-32.
23. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.
24. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.
25. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
26. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750-7.
27. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
28. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RI. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122: 1668-73.
29. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579-83.
30. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
32. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
33. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
34. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.



35. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
36. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
37. Porfía PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston- Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
38. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
39. 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.
40. 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.
41. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-88.
42. 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: 647-52.
43. Mace SE, Newman AJ, Leibman J. Impairment of urate excretion in patients with cardiac disease. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1067-70.
44. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-65.
45. Newland H. Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease: an explanation. *Med Hypotheses* 1975; 1: 152-5.
46. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
47. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
48. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
49. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
50. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.