

5. Pulmoner Hipertansiyonda Egzersiz Testlerinin Rolü: Tanı ve Yönetim

Doç. Dr. Berna AKINCI ÖZYÜREK¹, Prof. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI²

¹ SBÜ, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH) ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize, sağ ventrikül yetmezliğine yol açan ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Dispne ve egzersiz intoleransı en sık görülen semptomlarıdır. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinin ölçülmesi hastalığın rutin takibinde ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmekte olup egzersiz sırasında kardiyovasküler, solunum ve metabolik sistemlerin fonksiyonunu değerlendirmeye olanak sağlar. Ancak egzersize fizyolojik sınırlılıkları en doğru şekilde belirleyebilmek için hastanın maksimal eforu göstermesi gerekliliği, özel ekipman, deneyimli ve eğitimli personel ihtiyacı KPET'in PH hastalarında klinikte rutin kullanımını kısıtlamaktadır. Kolay, uygulanabilir, güvenilir ve tekrarlanabilir bir test olan altı dakika yürüme testi (6DYT) KPET'den farklı olarak, günlük fiziksel aktiviteler için gereken eforla daha uyumlu olan submaksimal egzersiz düzeyini yansıtır. Bu bölümde PH hastalarında KPET ve 6DYT'nin tanı, takip ve prognozdaki rolü gözden geçirilecektir.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg üzerinde olması ile tanımlanan egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesinde ve sağ kalımda azalmaya neden olan progresif bir hastalıktır (1).

Egzersiz PH, istirahat ve egzersiz arasında ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP)/kardiyak debi (CO) (mPAP/CO) eğiminin > 3 mmHg/L/min olmasıdır. mPAP/CO eğimi büyük ölçüde yaşa bağlıdır ve normalin üst sınırı sırtüstü pozisyonda 1,6-3,3 mmHg/L/dakika arasında değişir. mPAP/CO eğiminin > 3 mmHg/L/dakika olması 60 yaş altı bireylerde fizyolojik değildir ve 60 yaş üstü sağlıklı bireylerde ise nadiren olabilir (2). Egzersiz dispnesi olan ve çeşitli kardiyovasküler durumları olan hastalarda egzersiz sırasında pulmoner basınçta artış olması kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

PH'de hemodinamik tanımlar ve hemodinamik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

PH hastalarında 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 dönemlerinde egzersiz dispnesi en sık görülen semptomdur. Hastalık ilerlediğinde hemen hemen tüm hastalarda dispne görülür. Egzersiz sırasında görülen dispne üç şekilde açıklanabilir:

1. Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğundan dolayı yetersiz gaz değişimi (yüksek fizyolojik ölü boşluk),
2. Düşük iş yükünde laktik asidoz (egzersize düşük kardiyak debi yanıtı),
3. Egzersizle açığa çıkan hipoksemi (3).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonda hemodinamik tanımlar.

Tanım	Hemodinamik özellikler
PH	mPAP > 20 mmHg
Prekapiller PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
İzole postkapiller PH (IpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombine post ve prekapiller PH (CpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
Egzersiz PH	mPAP/CO istirahat ve egzersiz arasındaki eğim > 3 mmHg/L/min

CO: Kardiyak debi, mPAP: Ortalama pulmoner arteriyel basınç, PAWP: Pulmoner arteriyel wedge basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVR: Pulmoner vasküler direnç, WU: Wood ünitesi.

Pulmoner arter hipertansiyonunda kas yorgunluğuna yol açan en önemli mekanizma ise adenozin trifosfatın (ATP) aerobik rejenerasyon hızındaki azalmadır. Adenozin trifosfatın aerobik rejenerasyon hızında kötüleşme ile nispeten düşük iş yüklerinde daha çok anaerobik egzersiz yapılır (4).

Klinikte kardiyopulmoner egzersiz testinin (KPET), bisiklet ergometresi veya koşu bandı gibi kapsamlı cihazlar gerektirmesi, deneyimli personel ihtiyacı nedeni ile yüksek riskli olan bu hasta grubunda rutin

kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak altı dakika yürüme testi mesafesi (6DYTM), egzersiz kısıtlamasına neden olan fizyolojik durumları değerlendiremez ve PH tanısında duyarlı ve özgül bir test değildir. Klinik çalışmalarda uygulama kolaylığı olması nedeni ile 6DYTM tedavi etkinliğini değerlendirmek için primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir.

PH hastalarında risk sınıflandırması, özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyonda (idiyopatik, kalıtsal veya ilişkili formlar) uygun bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi için çok önemlidir. PH tanı ve tedavisine yönelik son ESC/ERS kılavuzuna göre, KPET'te VO_2 max ve VE/VCO_2 eğimi ile ve 6DYTM'ne göre hastalar mortalite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç grupta değerlendirilmektedir (Tablo 2).

Hastaların tedavi yanıtlarının izlenmesinde ve prognostik takipte de egzersiz testleri kullanılmaktadır. Egzersiz testlerinin tanı ve takipte uygulanma önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTLERİ

KPET, altın standart aerobik egzersiz testi değerlendirmesi olarak tanımlanır (5). Kardiyovasküler, solunumsal ve metabolik fonksiyonlarla birlikte kas-iskelet sistemi ile ve nörofizyoloji sistemlerini de değerlendirilmeye olanak sağlayan bir yöntemdir. PH egzersiz ve istirahatte hiperventilasyon, artmış fizyolojik ölü boşluk ve dinamik arteriyel oksijen desatürasyonu ile ilişkilidir (6). Ek olarak maksimal kardiyak debi sağ ventrikül fonksiyonu ve ciddi belirlen-

Tablo 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kapsamlı risk değerlendirmesi (üç katmanlı model).

Tahmini bir yıllık mortalite	Düşük Risk < %5	Orta Risk %5-20	Yüksek Risk > %20
KPET	Pik VO_2 > 15 mL/dakika/kg (> %65 tahmin edilen) VE/VCO_2 eğimi < 36	Pik VO_2 11-15 mL/dakika/kg (%35-65 tahmin edilen) VE/VCO_2 eğimi 36-44	Pik VO_2 < 11 mL/dakika/kg (< %35 tahmin edilen) VE/VCO_2 eğimi > 44
Altı dakika yürüme testi mesafesi	> 440 metre	165-440 metre	< 165 metre

Tablo 3. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların takibinde önerilen değerlendirme süreleri (1).

	Başlangıçta	Tedavi değişikliğinden üç- altı ay sonra	Stabil hastada her üç-altı ayda	Klinik durum kötüleştğinde
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Düşünülebilir	Düşünülebilir	Düşünülebilir	Düşünülebilir
Altı dakika yürüme testi	Yapılmalı	Yapılmalı	Yapılmalı	Yapılmalı

Tablo 4. Kardiyopulmoner egzersiz testinde yapılan ölçümler.

Kategori	Girişimsel olmayan	Girişimsel
İş	WR	
Metabolik gaz değişimi	VO ₂ , VCO ₂ , RER, AT	Laktat
Kardiyovasküler	HR, EKG, BP, O ₂ pulse	
Ventilatuar	VE, VT, f	
Pulmoner gaz değişimi	SpO ₂ , VE/VCO ₂ , VE/VO ₂ , PETO ₂ , PETCO ₂	PaO ₂ , SaO ₂ , P(A-a)O ₂
Asit-baz		pH, PaCO ₂ , HCO ₃
Semptomlar	Dispne, göğüs ağrısı, yorgunluk	

VO₂: Oksijen tüketimi, VCO₂: Karbondiyoksit çıkışı, VE: Dakika ventilasyonu, SpO₂: Oksijen saturasyonu, VE/VO₂, VE/VCO₂: O₂ ve CO₂ için ventilatuar ekivalan, PETO₂: End-tidal O₂ basıncı, PETCO₂: End-tidal CO₂ basıncı, P(A-a)O₂: Alveolo arteryel oksijen gradienti.

miş egzersiz kapasitesine bağlıdır. PH hastalarında pik oksijen alımında (VO₂) bir azalma ve ventilasyonda CO₂ üretim eğiminde (VE/CO₂) bir artış sıklıkla gözlenir (7,8). Tablo 4'te KPET'de yapılan ölçümler ve Tablo 5'te tanımlamalar gösterilmiştir.

KPET, hem etiyojisi bilinmeyen dispnesi olan hastalarda hem de PH'yi düşündüren semptom, bulgu, öykü ve ekokardiyografik bulguları olan hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanısını desteklemek için yararlıdır ve egzersiz sırasında tipik kardiyak ve ventilatuar paternlerin tanımlanmasına olanak tanır. Ayrıca, tanı sürecinde KPET, tedavi yönetiminin oluşturulması ve yönlendirilmesi için uygundur ve yakın zamanda hemodinamik bulguları öngördüğü gösterilmiştir. Ciddi egzersiz kısıtlaması olan hastalarda bile güvenli noninvasiv bir testtir. PH tanısı için spesifik olmamakla birlikte, sağ kalp kateterizasyonu yapılacak hastaları belirlemeye yardımcı olur PH tanısı konulan hastalarda egzersiz sınırlamasının şiddetini belirlemek için de yararlıdır. Tedavi yanıtları değerlendirilebilir. Egzersiz ilişkili PAH'da, KPET erken dönemde tanı koymak için yararlıdır (9). KPET sırasında elde edilen değişkenler ayrıca PAH ve Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)'i olan hastalarda prognostik bilgiler sağlar. PAH ve KTEPH'deki patofizyolojik özellikler arasında pulmoner arterlerin obliterasyonu ve obstrüksiyonu, vasküler inflamasyon ve remodelling ve endotel disfonksiyonu yer alır ve bunların tümü pulmoner arter direncinin artmasına ve pulmoner arter basıncının yükselmesine neden olur. İyi havalandırılmış alveollerin azalmış perfüzyonu nedeniyle ölü boşluk (VD/VT) ventilasyonu artar. Sonuç olarak VE/VCO₂ artar ya da PETCO₂ azalır. Egzersiz sırasında periferik kasların artmış oksijen ihtiyacına bağlı kardiyak debi (CO) artar. Egzersiz sırasında pulmoner kan akımının artışı vasküler adaptasyon meka-

Tablo 5. Kardiyopulmoner egzersiz testinde ölçülen parametrelerin tanımları.

VO₂ max: Maksimal fiziksel egzersizde ulaşılan oksijen taşınması ve kullanımının en yüksek oran

Oksijen Tüketimi (VO₂): Bir dakikada inspire edilen gaz karışımındaki oksijen miktarından, ekspire edilen havadaki oksijen miktarının çıkarılması ile elde edilen litre (L) cinsinde oksijen tüketimi

Karbondiyoksit Çıkışı (VCO₂): Bir dakikada ekspire edilen gaz hacminde L cinsinde karbondiyoksit miktarı

Dakika Ventilasyonu (VE): Solunum dakika volümü

Oksijen Nabız: Kardiyopulmoner oksijen taşınmasının dolaylı göstergesi (VO₂/KH ile hesaplanır)

Anaerobik Eşik (AT): Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asitin üretilmeye başladığı teorik bir değerdir

VD/VT: Ölü boşluk ventilasyon hacminin total ventilasyon hacmine oranı

VE/VO₂: 1 L O₂ tüketimi için gerekli olan solunum dakika volümü

VE/VCO₂: 1 L CO₂ eliminasyonu için gerekli olan solunum dakika volümü

VE/VCO₂ eğimi: CO₂ üretiminin bir fonksiyonu olarak dakika ventilasyonundaki değişiklikler

End tidal CO₂ basıncı (PETCO₂): Ekshalasyonun alveoler fazında ölçülen en yüksek CO₂ basıncı

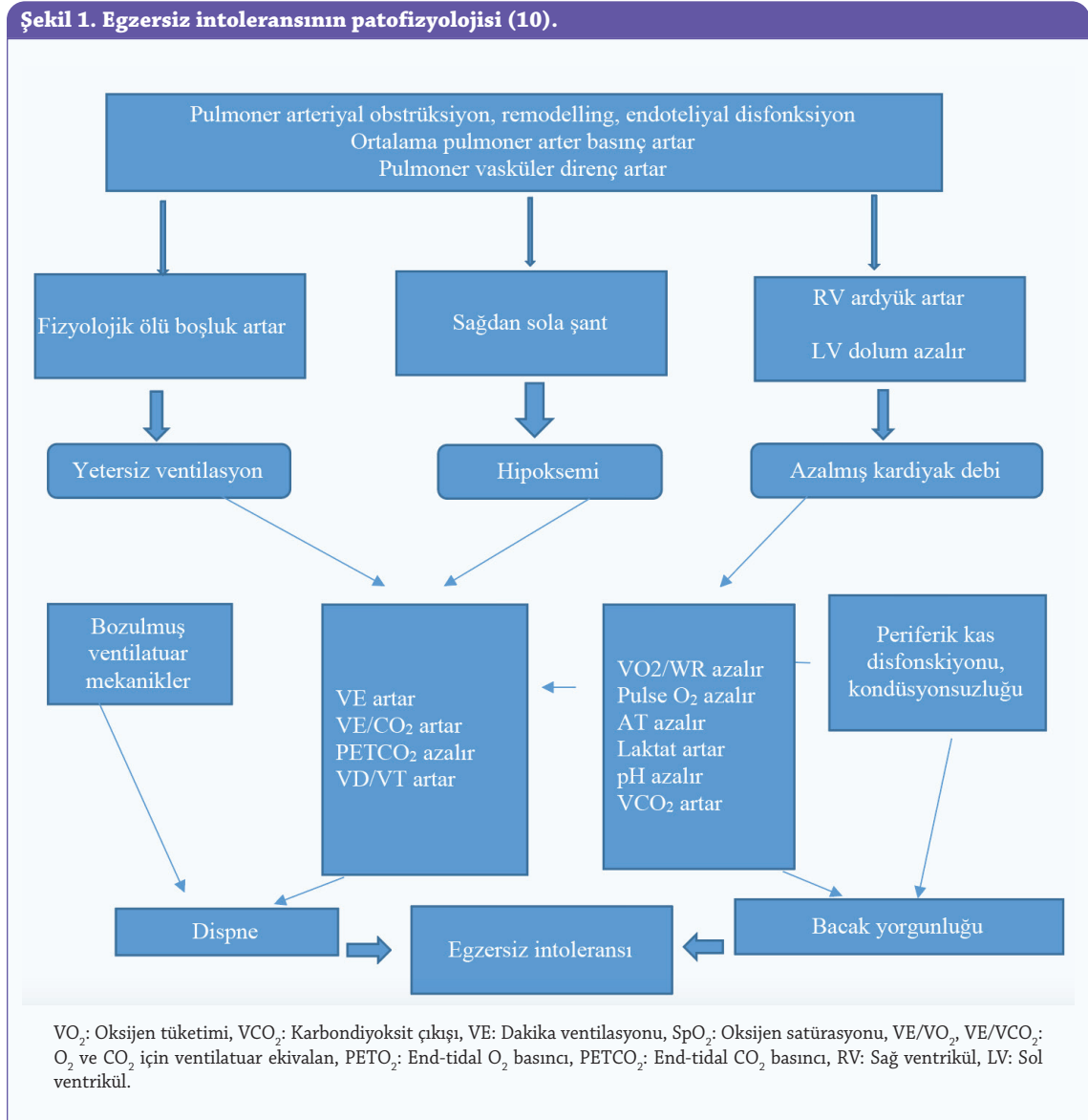
End-tidal O₂ basıncı (PETO₂): Ekshalasyonun alveoler fazında ölçülen en düşük O₂ basıncı (end-tidal O₂ basıncı)

nizmaları ile sağ ventrikül için düşük vasküler direnç sağlanarak oluşturulur. Pulmoner vasküler hastalık varlığında fizyolojik adaptasyon mekanizması bozulduğu için artmış vasküler direnç CO'nun ve ortalama PAB artışına yol açar. Ard yükteki artış sağ ventrikülün atım hacmini artırma yeteneğini kısıtlar ve egzersizde CO kalp hızına bağımlı hale gelir. Yüksek sağ ventrikül basıncı ve sağ ventrikül dilatasyonu ventriküler septal kaymaya neden olur, sol atriyuma pulmoner venöz dönüşün azalmasıyla birlikte sol ventrikül diyastolik dolumu ve CO azalır. $PikVO_2$ kardiyak debideki azalmaya bağlı olarak düşer. Hipoksemi, bozulmuş doku oksijen iletimini daha da şiddetlendirerek, laktik asidozun erken başlamasına ve düşük kalp debisi karşısında oluşan anaerobik eşğin (AT) azalmasına katkıda

bulunur. Ayrıca, hipoksemi, laktik asidoz ve anaerobik metabolizma sırasındaki yüksek VCO_2 , egzersiz sırasında ventilasyonun aşırı artmasına katkıda bulunur. Pulmoner vasküler hastalığı olanlarda bu mekanizmalara bağlı egzersiz intoleransı görülür. Egzersiz intoleransının patofizyolojisi. Şekil 1'de gösterilmiştir.

Pulmoner basınç arttıkça ve PAH hafiften şiddetliye doğru kötüleştiğinde KPET parametreleri giderek daha fazla bozulur. $PikVO_2$ ve $PETCO_2$ 'de progresif azalma ve VE/VCO_2 oranında ve eğiminde progresif artış izlenir. PAH'lı hastalarda oksijen saturasyonu tipik olarak düşüktür ve hastalık şiddeti arttıkça hipoksi derinleşir. Ayrıca, egzersiz sonrasında kalp hızında yeniden toparlanma hızı da bozulmuştur. Egzersiz

Şekil 1. Egzersiz intoleransının patofizyolojisi (10).



Tablo 6. Farklı PH formlarında KPET'in tanısal özellikleri (1).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Tanısal özellikler	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek VE/VCO₂ eğimi • Düşük PETCO₂, egzersiz sırasında düşer • EOY yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Hafif artmış VE/VCO₂ eğimi • Normal PETCO₂, egzersiz sırasında artar • EOY 	<ul style="list-style-type: none"> • Hafif artmış VE/VCO₂ eğimi • Normal PETCO₂, egzersiz sırasında artar 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek VE/VCO₂ eğimi • Düşük PETCO₂, egzersiz sırasında düşer • EOY yok
EOV: Egzersiz osilatuar ventilasyon, PETCO ₂ : Karbondiyoksitin end-tidal parsiyel basıncı, VE/VCO ₂ : Karbondiyoksit için ventilatuar ekivalanı.				

sonrası ilk dakikada 18 atım/dakikadan daha az olan daha yavaş kalp hızı iyileşmesi kötü prognoz göstergesi olup, azalmış pik VO₂, VO₂/WR ve VO₂/HR ile korele bulunmuştur (11).

Azalmış aerobik kapasite (pikVO₂), AT, VO₂/WR, pikHR ve VO₂/HR dolaşım bozukluğunu yansıtır ve NHYA fonksiyonel sınıflaması ve hemodinamik ciddiyetle korelasyon gösterir (4,12,13). AT'ye ulaşıldıktan sonra PAH'lı hastalarda VO₂/WR 10 mL/dakika/W'nin altına düşer, bu durum anaerobik metabolizmaya bağlı azalmış kalp debisi ve bozulmuş periferik kan oksijen kullanımına bağlıdır (4,13,14).

Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH hastalarında egzersiz sırasında pikVO₂ değeri 20 mL/kg/dk'nın altında saptanmıştır (4).

Ventilatuar yetersizlik (artmış VE/VCO₂) pulmoner vasküler hastalığı olanlarda belirgin bir anormalliktir. Artmış VE/VCO₂ eğiminin > 30 olması veya AT'de VE/VCO₂'nin 30'dan büyük olması pulmoner vasküler hastalık tanısı koyulma ihtimalini artırır (4, 15). PETCO₂ PAH'lı hastalarda sıklıkla istirahatte ve erken egzersiz döneminde ve KTEPH düşüktür (16). Aerobik eşikte PETCO₂'nin ≥ 38 mmHg olması PAH tanısından uzaklaştırırken, nedeni açıklanamayan dispne ≤ 30 mmHg olması pulmoner vasküler hastalık şüphesini artırır (17).

Düşük PETCO₂ değişmiş kemosensitivite, ventilatuar yetersizlik (artmış VE/VCO₂) ve VD/VT ile ilişkilidir. Düşük PETCO₂, PAP artışı ile ters orantılıdır ve bu düşüş ne kadar fazla ise hastalığın ciddiyeti ve egzersiz intoleransı o kadar fazladır (17).

Ventilasyon-perfüzyon eşitsizliğinin bir yansıması olan arteriyel-end-tidal PCO₂ gradyanı (P[a-ET]CO₂), istirahatte pozitifdir ve PAH, KTEPH ve pulmoner venooklüzif hastalığı (PVOD) olan hastalarda artar oysa sağlıklı bireylerde P(a-ET)CO₂ azalır ve genellikle pik egzersizde negatiftir (18-20).

PAH'lı hastalarda periferik kas disfonksiyonu egzersiz intoleransının diğer nedenlerinden biridir, alt ekstremitelerde kaslarında fonksiyonel anormallik mevcuttur. Periferik kas disfonksiyonu çoğunlukla düşük CO, vazokonstriksiyon, kondüsyon eksikliği ve iskelet kaslarında mikrosirkülasyona bağlıdır. Günlük pratikte PH'nin etyolojisine yönelik KPET ile ayırıcı tanı yapılabilir. Tablo 6'da farklı PH gruplarında parametrelerde görülen değişiklikler gösterilmiştir.

Deneyimli merkezlerde yapılan KPET'in PH hastalarında tanı koymada, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takipte kullanımı ile hastalığın şiddeti ve prognozunu öngörmek olasıdır.

ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ

6DYT egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için PH merkezlerinde en sık kullanılan testtir. 30-50 metrelik koridor dışında ekipman ya da deneyimli personel gerektirmeyen pratik bir testtir. Sert bir düz zemin üzerinde hastanın altı dakika boyunca yürüme mesafesinin ölçümü esasına dayanır. Yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ek hastalıklar, oksijen ihtiyacı, öğrenme eğrisi ve motivasyondan etkilenmektedir. Günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan ve hastanın fonksiyonel performansını objektif olarak belirlemeye yarayan bir testtir. Hastaya KPET'e göre daha az rahatsızlık verebilir. Test sonuçları tahmin edilen değer yüzdesi yerine mutlak değer (metre) olarak verilmelidir. Hastanın fonksiyonel evresini belirlemek ve buna göre tedaviye başlamak için tedavi öncesinde, hem de tedavi yanıtını değerlendirmek için takip sürecinde periyodik olarak yapılmaktadır. 6DYTM'deki değişim PAH klinik çalışmalarında primer sonlanım noktası, anahtar sekonder sonlanım noktası veya klinik kötüleşmenin bileşeni olarak en sık kullanılan parametrelere biridir (21). Mortalitenin öngördürücüsüdür (22). Yakın zamanlı bir araştırmada bir senelik mortalite ve bir senelik sağ kalım için en iyi mutlak eşik değerler sırasıyla 165 metre ve 440 metre olarak belirtilmiştir (23). Çalışmalar 6DYTM'nin sağka-

lımın da belirleyicisi olduğunu göstermiştir. 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. Yürüme mesafesinin ≤ 300 m olması ile mortalite riskinin 2,4 kat arttığı, her ilave 50 m'lik yürüyüşle ölüm riskinin %18 azaldığı bildirilmiştir (24). Daha düşük yürüme mesafesi olan hastalarda hem kas kuvveti azalmış hem de yaşam kalitesi belirgin derecede kötüleşmiştir (25).

6DYTM ile NYHA fonksiyonel sınıflaması arasında negatif ilişki mevcuttur. Ayrıca, 6DYTM ile kardiyak debi, total pulmoner direnç, maksimal VO_2 , maksimal oksijen nabız ve VE/VCO_2 eğimi arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur (26). Anahtar klinik sonuçlar üzerinde (mortalite ve sağ kalım) 6DYTM'deki düzelme bozulmadan daha düşük tahmin edici değere sahiptir ancak tek bir eşik değerin tüm hastalara uygulanması mümkün değildir. Test sırasında pulse oksimetre ile saturasyon ölçümü ve kalp hızı yanıtının eklenmesinin prognostik önemi arttırabileceği konusunda bazı çalışmalar mevcuttur (27). 6DYT sırasında gözlemlenen desaturasyon durumunun daha kötü sağ kalım ile ilişkili olması konusunun da büyük çok merkezli çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir. ERS ve ATS kılavuzlarında hastalıktan bağımsız olarak 6DYTM için tedavi sonrası minimal klinik anlamlı değişim (25 m ve 33 m) izlenmiştir (28,29). 26 randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde, 3519 PAH' lı hastalarda yapılan 6 DYTM'de, endotelin reseptör antagonistleri ile 46 m (%95 CI 38-54 m), prostasiklin analogları ile 35 m, (%95 CI 17-53 m), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile 34 m (%95 CI 25-43 m) düzelme saptanmış, her üç ilaç grubu içinde ortalama 38 m (%95 CI 30-47 m) iyileşme görülmüştür (30). PAH'ta kullanılan prostasiklinler (epoprostenol, treprostini, iloprost, beraprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, sitaxentan, ambrisentan) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) ile yaklaşık 12 haftalık tedavi sonucunda 6DYTM'de 10 ile 84 m (%3-21) arasında anlamlı düzelmeler olduğu gözlenmiştir (31). PAH'a spesifik yeni ilaçlar olan Masitentan, selexipag, riociguat ve imatinib ile yapılan son beş yıldaki faz III çalışmalarda da 6DYTM'de benzer düzelmeler görülmüştür (32).

Güney Afrika'da 2011-2018 yılları arasında retrospektif olarak 93 PH tanısı olan [%75'i Grup 1 (n= 70), %2'si Grup 3 (n= 11), %13'ü Grup 4 (n= 12)] ve tedavi alan hastaların (2/3'ü sildenafil) değerlendirildiği çalışmada hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 6DYTM'lerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme (sırasıyla 291 m, 408 m) saptanmıştır (33).

Sonuç olarak 6DYT PH'li hastaların prognozunu ve tedavi yanıtını değerlendirmede günlük pratikte kullanılması gerekli kolay uygulanabilir bir testtir.

İnkremental mekik yürüme testi ise PAH hastalarının değerlendirilebilmesi için kullanılabilen alternatif maksimal testtir, ancak bu testin PAH alanı konusundaki deneyimi de kısıtlıdır (1). Efor kaynaklı desaturasyonları saptamakta daha iyi bir testtir. Özellikle prekapiller PH'li hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır (34). Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Aug 26; ehac237.
2. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise a systematic review. *Eur Respir J* 2022; 2: 103181
3. Sietsema KE, Stringer WW, Sue DY, Ward SA. Exercise testing and interpretation. In: Wasserman&Whipp's Principles of exercise testing and interpretation. 6th ed. China: Wolters Kluwer; 2021. p. 1-8.
4. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
5. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012; 126(18): 2261-74.
6. Systrom D, Warren A, Naeije R. The role of exercise testing in pulmonary vascular disease: diagnosis and management. *Clin Chest Med*. 2021; 42(1): 113-123, doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.003
7. Giuggioli D, Bruni C, Cacciapaglia F, et al. Pulmonary arterial hypertension: guide- lines and unmet clinical needs. *Reumatismo*. 2021; 72(4): 228-46,
8. Shaikh F, Anklesaria Z, Shagrani T, et al. A review of exercise pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2019; 4(3): 225-37.
9. Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, et al. Detection of exerciseinduced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin Cardiol*. 2012; 35: 548-553.
10. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(Supplement_1): S84-S92
11. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, et al. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J*. 2012;163(4):580-8.

12. D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, et al. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 92: 57-62.
13. 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
14. Potus F, Malenfant S, Graydon C, et al. Impaired angiogenesis and peripheral muscle microcirculation loss contribute to exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 318-28
15. McCabe C, Deboeck G, Harvey I, et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132: 659-65.
16. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;140: 1284-91
17. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun X-G, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-46.
18. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 578-87.
19. Laveneziana P, Montani D, Dorfmann P, et al. Mechanisms of exertional dyspnoea in pulmonary veno-occlusive disease with EIF2AK4 mutations. *Eur Respir J* 2014; 44:1069-72
20. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J* 2012; 39: 119-24.
21. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1192-1201.
22. Farkhooy A, Bellocchia M, Hedenström H, et al. Lung function in relation to six-minute walk test in pulmonary hypertension. *Eur Clin Respir J*. 2020 Apr 7;7(1):1745492.
23. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018;107: 460-470.
24. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001 Apr;17(4):647-52.
25. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, et al. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009; 39:495-501.
26. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, 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 Feb;161(2 Pt 1):487-92.
27. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2018;13: e0191869.
28. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1447-78.
29. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1428-46.
30. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J*. 2010 Feb;159(2):245-57.
31. Demir R, Küçüköğlü MS. Evaluation of exercise capacity in pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010; 3.
32. Galie N, Ghofrani AH. New horizons in pulmonary arterial hypertension therapies. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 503-14.
33. Dahim M, Mitha M, Connolly C, Nyamande K. Pulmonary hypertension: Spectrum of disease, clinical presentation and treatment outcomes at the main respiratory pulmonary hypertension clinic in KwaZulu-Natal Province, South Africa. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2021 Mar 9;27(1):10.7196/AJTCCM. 2021. v27i1.118.
34. Vieira EB, Ota-Arakaki JS, Dal Corso S, et al. Incremental step test in patients with pulmonary hypertension. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020 Jan;271:103307.