

TC.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF
AKCİĞER HASTALIĞI ATAĞI İLE BAŞVURAN HASTALARDAKİ
GÖRÜLME ORANI, ATAK SIKLIĞINA VE ŞİDDETİNE ETKİSİ**

DR.ÖZGÜR ATLI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. METİN AKGÜN

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM - 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	5
3.1.1. Tanım.....	5
3.1.2. Epidemiyoloji.....	6
3.1.3. Risk Faktörleri.....	6
3.1.3.a. Konakçı İle İlgili Faktörler.....	7
3.1.3.b. Çevresel Maruziyet.....	8
3.1.4. Patoloji.....	10
3.1.5. Patogenez.....	10
3.1.5.a. İnflamasyon.....	11
3.1.5.b. Oksidatif Stres.....	12
3.1.5.c. Proteaz/Antiproteaz Dengesi.....	12

3.1.6. Fizyopatoloji.....	12
3.1.7. Tanı.....	14
3.1.8. Tedavi.....	15
3.1.8.a. Risk Faktörlerinin Azaltılması.....	15
3.1.8.b. Stabil KOAH'ın Tedavisi.....	15
3.1.8.c. Atakların Tedavisi.....	16
3.2. KOAH Atağı.....	17
3.2.1. Tanım.....	18
3.2.2. KOAH Atak Nedenleri.....	20
3.2.3. KOAH Atak ve Kalp Yetmezliği.....	20
3.3. Kalp Yetmezliği.....	21
3.3.1. Tanım.....	21
3.3.2. Etiyoloji.....	23
3.3.3. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği.....	23
3.3.4. Tanı.....	24
3.3.4.a. Semptomatoloji.....	25
3.3.4.b. Fizik Muayene.....	25
3.3.4.c. Laboratuvar.....	26
3.4. 'Brain Natriuretic Peptid' (BNP).....	30
3.4.1. Moleküler Özellikler.....	31
3.4.2. BNP Sekresyonu.....	31
3.4.3. BNP'nin Fizyolojik Etkileri.....	32
4. MATERYAL VE METOD.....	34
4.1. Çalışma Grubu.....	34

4.2. Yapılan İşlemler.....	34
5. BULGULAR.....	36
6. TARTIŞMA.....	45
7. KAYNAKLAR.....	56

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığınca araştırma görevlisi Dr. Özgür ATLI'ya 05.06.2009 tarih ve 110 sayılı yazıyla verilen “ Konjestif Kalp Yetmezliğinin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Atağı ile Başvuran Hastalardaki Görülme Oranı, Atak Sıklığına ve Şiddetine Etkisi ” adlı tez konusunun incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 12.06.2009 tarih ve 5 nolu oturumunun 194 nolu kararı ile uygun görülmüştür. Çalışma ayrıca Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 05.11.2009 tarihli ve 6 nolu oturumunun 103 nolu Bölüm Kurul Kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hoşgörülü ve titiz hekimliği, araştırmacı ve yenilikçi akademisyenliğiyle örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER'e,

Tez konumun belirlenmesi ve hazırlanması aşamasında her konuda desteğini gördüğüm, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, azim ve çalışkanlığıyla örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Metin AKGÜN'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, hoşgörülü ve sıcak bir ortamda bizlere çalışma imkânı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Leyla SAĞLAM, Doç. Dr. Hasan KAYNAR ve Doç. Dr. Mehmet MERAL'e,

Asistanlıklarında ve akademisyenliklerinin ilk yılında birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, disiplin ve çalışkan özellikleriyle örnek aldığım Yrd. Doç. Dr. Elif Yılmazel UÇAR ve Yrd. Doç. Dr. Ömer ARAZ'a,

Sıcak ve hoşgörülü bir ortamda birlikte çalışma şansı bulduğum değerli doktor arkadaşlarım; Aysel TURAN, Ali TABARU, Esra Ekbiç KADIOĞLU, Ravza BAYRAKTAR, Nafiye YILMAZ, Didem PULUR, Nazlı KELERCİOĞLU, Esin SONKAYA, Fikriye ACARBAY ve Deniz ÖZTÜRK'e

Asistanlığım süresince çalışma arkadaşlığının ötesinde yakınlık ve desteklerini gördüğüm başta sorumlu hemşiremiz Ayşe KABUL olmak üzere, diğer tüm hemşireler ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Kliniğinden değerli hocam Doç. Dr. Fuat GÜNDOĞDU'ya, doktor arkadaşlarım Eftal Murat BAKIRCI ve Hüsni DEĞİRMENCİ'ye,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları, İç Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim Dallarındaki saygıdeğer hocalarım ve değerli doktor arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla hayatıma anlam ve renk katan sevgili eşim Seval ve kızlarım Havin ile Hivda'ya,

Manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Hastanemize KOAH atakla başvuran hastalarda konjestif kalp yetmezliği sıklığını ve konjestif kalp yetmezliğinin KOAH atak sıklığına ve şiddetine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya hastanemize KOAH atakla başvuran toplam 56 hasta alındı. Kalp yetmezliği ekokardiyografik inceleme ile belirlendi. Hastaların demografik verileri ve atak sayılarını belirlemek için standart bir anket uygulandı. BNP, SFT ve diğer laboratuvar tetkiklere bakıldı.

Bulgular: Olguların 34'ü (%60,7) erkek, 22'si (39,3) kadındı. Olgular 40-86 yaş arasında olup, yaş ortalaması 66 ± 9 yıl idi. Hastaların 21'inde (%37,5) izole diyastolik, 6'sında (%10,7) izole sistolik ve 2'sinde (%3,6) kombine tip (diyastolik+ sistolik) olmak üzere toplam 29'unda (%51,8) sol kalp yetmezliği gözlemlendi. Kalp yetmezliğinin atak sıklığı ve şiddetine etkisi bulunmadığı ancak hastanede yatış süresini uzattığı görüldü ($p=0,804$).

Sonuç: KOAH atakla başvuran olgularda özellikle sol kalp diyastolik disfonksiyonu sık görülmektedir. Hastaların hastanede yatış süresi uzamaktadır. Bu nedenle benzer etiyoloji ve semptomlara sahip olan bu hastalarda olası bir kalp yetmezliği tanısının atlanmaması için ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: KOAH atak, kalp yetmezliği, BNP

ABSTRACT

Objective: We aimed to assess the rate of congestive heart failure and its effects on the COPD exacerbation frequency and severity, in COPD patients admitted to our hospital with exacerbation.

Study Design: Totally 56 patients involved to the study, admitted to our hospital with COPD exacerbation. Heart failure was determined by echocardiographic assessment. To determine the demographic characteristics and exacerbation frequency a standard questionnaire was performed. PFT, BNP and other laboratory tests were done.

Results: 34 (60.7%) of the cases were male and 22 (39.3%) were female. The cases were between the ages of 40 and 86, mean age was 66 ± 9 years. 21 (37.5%) of the patients had isolated diastolic, 6 (10.7%) had isolated systolic, 2 (3.6%) had both systolic and diastolic; and totally 29 (51.8%) of them had left heart failure. The heart failure did not have an effect on exacerbation frequency and severity, but it was related to longer duration of the stay at hospital ($p=0.804$).

Conclusion: Especially left heart diastolic dysfunction is common in patients who applied to the hospital with COPD exacerbation. The duration of the stay at hospital prolongs in these patients. For this reason, echocardiographic evaluation should be performed to those patients, because they have similar etiology and symptoms, not to underestimate the diagnosis of a probable heart failure.

Key Words: COPD Exacerbation, Heart Failure, BNP

KISALTMALAR

AAT-1:	Alfa Bir Anti Tripsin
ACE:	Anjiyotensin Konverting Enzim
AKG:	Arter Kan Gazı
ATS:	American Thoracic Society
BHR:	Bronşiyal Hiperreaktivite
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
BNP:	Brain Natriuretic Peptide
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CD:	Cluster of Differentiation
CO:	Karbon Monoksit
CRP:	C Reaktif Protein
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DT:	Deselerasyon Zamanı
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO:	Ekokardiyografi
ERS:	European Respiratory Society
FEV1:	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GM-CSF:	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GOLD:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim
IgE:	Immunglobulin E
IL:	İnterlökin
IVRT:	İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L:	Litre
LLN:	Normalin Alt Sınırı
LTB:	Lökotrien B

LVDD:	Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
LVSD:	Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
MMRC:	Modifiye Medical Research Council
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa β
NO₂:	Nitröz Oksit
NYHA:	New York Heart Association
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PaCO₂:	Arteryel Karbondioksit Basıncı
PaO₂:	Arteryel Oksijen Basıncı
PMNL:	Polimorfonükleer Lökosit
SO₂:	Kükürt Dioksit
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TGF:	Transforming Growth Factor
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör Alfa
V/Q:	Ventilasyon Perfüzyon Oranı

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil – 1:** Sol Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayan Olgularda
BORG Dispne Dereceleri.....40
- Şekil – 2:** Sol Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayan Olgularda
MMRC Dispne Skalasına Göre Dispne Dereceleri.....40

TABLO LİSTESİ

Tablo – 1:	KOAH’da Patolojik Değişiklikler.....	10
Tablo – 2:	KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Mediyatörler.....	11
Tablo – 3:	KOAH’ta Spirometrik Sınıflandırma.....	14
Tablo – 4:	Stabil KOAH Tedavisi.....	16
Tablo – 5:	KOAH Atak Nedenleri.....	20
Tablo – 6:	Kalp Yetersizliğinde Plazma Seviyeleri Yükselen Nöroendokrin Faktörler.....	27
Tablo – 7:	Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Disfoksiyon Tanı Kriterleri.....	35
Tablo – 8:	Olguların Demografik Özellikleri.....	36
Tablo - 9:	Olguların Başvurularındaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	37
Tablo – 10:	Eşlik Eden Hastalıklar.....	42
Tablo – 11:	Muhtemel KOAH Atak Nedenleri.....	42
Tablo – 12:	Olgularda Düzenli İlaç Kullanımı.....	43
Tablo – 13:	Olgularda Sol Kalp Yetmezliği Sıklığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	43

Tablo – 14: Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayanlarda Anthonisen Kriterlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo – 15: KOAH' lı Hastalarda Sol Kalp Yetmezliği İle İlgili Yapılan Çalışmalar.....	48

1. GİRİŞ

KOAH hastalığının şiddetine katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkilerle birlikte, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğer bileşeni, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı partikül ya da gazlara anormal enflamatuar yanıtıyla ilişkilidir (1).

Hastalık akciğer fonksiyonlarında %50'ye ulaşan kayıplar gerçekleştirinceye kadar genellikle asemptomatik, subklinik bir seyir gösterir, daha sonra semptomlar gelişince genellikle düşük düzeydeki egzersizlerde bile ortaya çıkan ilerleyici bir dispne, gaz değişim anormalliği ve solunum yetmezliği ile seyreden bir seyir gösterir. Sonuçta ya solunum yetmezliğinden ya koroner arter hastalığı ya da akciğer kanseri gibi birlikte bulunan hastalıklardan ölüm gelişebilir.

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH dünyada mortalite nedenleri arasında 5.sıradadır. Her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir.

KOAH tanısında hangi spirometrik ölçütün kullanılacağı konusu günümüzde henüz çözümlenememiştir. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış oluşu, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra ATS/ERS tarafından da kabul edilen sabit bir ölçütün ($FEV_1/FVC < \% 70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir. 2005'de ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiksel olarak daha uygun bir yöntem olan Normalin Alt Sınırı (LLN: beklenen değer $\%5$ persantil altında bulunan değer) kullanımı önerilmiştir. 2009 yılında yayımlanan GOLD rehberinde ise, post bronkodilatör FEV_1 'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara acil gereksinim olduğu ve bu yapılanaya kadar sabit oranın kullanımı önerilmiştir.

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Başlıca risk faktörleri şunlardır: genetik yapı, partiküllere maruziyet (tütün dumanı, mesleki tozlar, iç ortam hava kirliliği, dış ortam hava kirliliği), akciğerin büyümesi ve gelişmesi, oksidatif stres, cinsiyet, yaş, solunumsal enfeksiyonlar, sosyoekonomik durum, beslenme ve ek hastalıklar. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri karmaşık bir şekilde birbirleriyle ilişkilidir ve bu ilişkilerin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Etyopatolojik faktörler KOAH gelişimine neden olan inflamasyonu başlatır. İnflamasyon proteaz-proteaz inhibitör dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, artmış bronş aşırı duyarlılığı, aşırı mukus sekresyonu, otoimmünite KOAH patogeneğinde rol alan başlıca unsurlardır.

KOAH gibi bir hastalığın sistemik etkileri, primer hastalığın özellikleri ile ilişkili olarak akciğer dışı yapı ve organlarda ortaya çıkan yapısal ya da biyokimyasal değişimleri ortaya koyar. KOAH'ın sistemik etkileri; sistemik inflamasyon, nutrisyonel anormallikler, iskelet disfonksiyonu ve diğer potansiyel sistemik etkiler (kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, iskelet sistemi) olmak üzere dört ana başlık altında toplanabilir.

KOAH'lı olgularda başlıca semptomlar öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığıdır. Genel nefes darlığı ölçümünde *Modifiye Medical Research Council (MMRC)* skalası, egzersizde oluşan nefes darlığı ölçümünde Borg skalaları ve tedaviye yanıtı değerlendirmede ise Transisyonel Dispne İndeksi en sık olarak kullanılanlardır.

KOAH tanısında hastanın şikâyetleri ve doktorun muayenesi sonucu elde ettiği bulgular son derece önemli olmakla birlikte, KOAH tanısı kesin olarak objektif solunum fonksiyonları ölçümleri ile konabilir. KOAH'ta spirometri aracılığı ile ölçülen post bronkodilatör FEV₁/FVC oranının 0,7'nin altında olması gerekir. Bu oran 0,7'nin üzerinde ise KOAH teşhisi, istisnalar dışında kolaylıkla dışlanabilir. Bununla birlikte ciddi astımlı, bronşektazili, kistik fibrozisli, bronşiyolitisi obliteranslı ve akut alt solunum yolu enfeksiyonları geçirenlerde bu oran 0,7'nin altında bulunabilir. GOLD 2009'da KOAH 4 evreye ayrılmıştır. FEV₁/FVC < 0,7 olmak şartıyla; FEV₁ beklenen değerinin %80'inden yüksek veya eşit ise hafif (evre 1), %50-80'i ise orta şiddette (evre 2), %30-50'si ise ağır (evre 3) ve %30'unun altında ise çok ağır (evre 4) kabul edilir.

KOAH'ta tedavi planı, hastalığın derecesi ve eşlik eden hastalıklar ile bireysel yanıtla göre düzenlenir. Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi temel alınarak farmakolojik ve non farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Non farmakolojik tedavi yaklaşımları sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, beslenmenin düzenlenmesi ve akciğer volüm azaltıcı cerrahidir. Farmakolojik tedavi spirometri ile belirlenen hastalık evresine göre belirlenir. Hastaların tedaviye yanıtları değişkendir, bu nedenle tedaviler yakından takip edilmeli ve tedaviler ile ilgili yeni ayarlamalar yapılmalıdır.

2. AMAÇ

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) sıklığı ve önemi tüm dünyada giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı verilerine göre dünyada en sık öldüren hastalıklar arasında 4. Sırada yer alırken 2020 yılında 3. Sıraya yükseleceği beklenmektedir. Hastalık ataklarla seyretmekle ve atakların tedavilerine yönelik direkt ve indirekt maliyetler hastalığın mali yükünü çok arttırmaktadır. KOAH'da bu kötü tablonun oluşmasında hastalığa eşlik eden komorbiditelerin rolü büyüktür. Çünkü komorbiditeler yaşam kalitesini, tanıyı, tedavi seçeneklerini, prognozu geniş ölçüde etkilemektedir. Tahmin edileceği üzere KOAH'da eşlik eden hastalıkların sık görülmesi çoğu zaman sigara içimi ve yaşlanma etkisine bağlanmaktadır.

KOAH'lı hastalarda komorbiditelerin atak sayısını arttırdığı bilinmektedir. KOAH'a en sık eşlik eden hastalıklardan biri de kalp yetmezliğidir. Ancak her iki hastalığın da ileri yaş hastalığı olması, benzer etiyoloji ve semptomlarının olması nedeniyle KOAH hastalarında kalp yetmezliği tanısı ve kalp yetmezliği olan hastalarda da KOAH tanısı atanabilmektedir. Bu nedenle kalp yetmezliği olduğu bilinen hastaların solunum fonksiyon testlerinin, KOAH olduğu bilinen hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarının rutin olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada hastanemizin acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine KOAH atakla başvuran hastalarda kalp yetmezliği sıklığını ve bu hastalarda kalp yetmezliğinin KOAH atağının sıklık ve şiddetine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

3.1.1. Tanım

KOAH, hastalığın şiddetine katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkilerle birlikte, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğer bileşeni, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı partikül ya da gazlara anormal enflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (1).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına, görece katkıları kişiden kişiye değişen küçük havayolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) bileşimi neden olur. Kronik enflamasyon yapısal değişikliklere ve küçük hava yollarında daralmaya yol açar. Akciğer parankiminin yine enflamatuvar süreçle harap olması küçük hava yollarına alveoler tutamaların kaybına ve akciğerde elastik geri çekilme basıncının azalmasına yol açar; sonuç olarak bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında daha erken kapanmasına neden olur. Hava akımı kısıtlanması en iyi spirometriyle ölçülür; spirometri, en yaygın kullanılan, tekrarlanabilir akciğer fonksiyon testidir (1).

Birçok KOAH tanımı, 'amfizem' ve 'kronik bronşit' terimlerini vurgulamaktadır. Amfizem ya da akciğerin gaz değişim yüzeylerinin harap olması, KOAH'lı hastalarda birkaç yapısal anormallikten sadece birini anlatan patolojik bir terimdir ve sıklıkla yanlış olarak klinik bir terim olarak kullanılır. Birbirini izleyen iki yılda ve her yıl en az 3 ay boyunca öksürük ve balgam çıkarmak kronik bronşit olarak tanımlanır ve klinik ve epidemiyolojik olarak yararlı bir terim olma özelliğini korumaktadır. Ancak, KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlanmasının morbidite ve mortalite üzerindeki büyük etkisini yansıtmaz. Ayrıca, öksürük ve balgam çıkarmanın hava akımı kısıtlanması gelişiminden önce görülebileceğini bilmek de önemlidir; tersine, bazı hastalarda önemli hava akımı kısıtlanması gelişirken, kronik öksürük ve balgam çıkarma yoktur (1).

3.1.2. Epidemiyoloji

KOAH'da, herkes tarafından kabul görmüş bir tanımlama ve akciğer fonksiyon test kriterinin bulunmaması nedeniyle, halen birçok ülkede yeterince tanı konulamayan veya yanlış tanı konulan bir hastalık olarak kalmıştır (2). Tanı konulmuş olan KOAH'ın spirometrik tanımla çok az ilişkisi vardır (3). Güney Amerika'nın beş şehrinde yapılan >40 yaş kişilerde KOAH prevalansını araştıran PLATINO çalışmasında, KOAH'lı hastaların % 88,7'sinin daha önce KOAH tanısı almadığı ve daha önce KOAH olarak takip edilen hastaların sadece % 36'sının bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < 0,70 olduğu saptanmıştır (2). 1990-2004 yılları arasında yayımlanan çalışmaların metaanalizinde 40 yaş ve üzerinde KOAH prevalansı % 10 olarak bulunmuş iken son yıllarda yapılan PLATINO ve BOLD çalışmalarında bu oranın çoğu ülkede % 20 civarında olduğu, yaş ve sigara içme yoğunluğu ile bu oranın arttığı bildirilmiştir (2,4). Türkiye'de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının % 13,6 olduğu (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) bildirilmiştir.(5) BOLD çalışmasının Adana ilindeki kolunda KOAH prevalansının 40 yaş üzerinde % 19,1 (erkeklerde % 29,3, kadınlarda % 9,9) olduğu bildirilmiştir (6). Yine BOLD çalışmasının Kocaeli ilindeki kolunda KOAH prevalansı %13,3 olarak saptanmıştır.

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir. Her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalite hızları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Hastalığın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulamaması nedeniyle mortalite ve morbidite verilerinin güvenilirliği etkilenmektedir. Ayrıca birincil ölüm nedeni olsa bile ölüm raporlarında 'katkıda bulunan neden' olarak belirtildiği için mortalite hızları olması gerekenden daha düşüktür (7).

3.1.3. Risk faktörleri

3.1.3.a. Konakçı ile ilgili faktörler

- Genetik faktörler
- Atopi, havayolu aşırı duyarlılığı (bronşiyal hiperreaktivite, BHR)
- Akciğer gelişimi

3.1.3.b. Çevresel maruziyet

- Sigara dumanı
 - Aktif sigara içimi
 - Pasif sigara içimi
 - Annenin sigara içimi
- Mesleki tozlar ve kimyasallar
- Hava kirliliği
 - Dış ortam
 - İç ortam
- Diyet
- Solunum sistemi enfeksiyonları

3.1.3.a. Konakçı ile ilgili faktörler

- **Genetik faktörler**

En iyi kanıtlanmış genetik risk faktörü, nadir görülen kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Şiddetli AAT eksikliği bulunan kişilerde erken ve hızlı panlobüler amfizem gelişimi ve akciğer fonksiyonlarında azalma görülür. Sigara içimi bu hastalarda KOAH gelişme riskini belirgin derecede artırır (8,9).

Alfa -1 antitripsin eksikliğinin araştırılması gereken durumlar (10)

- i. Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
- ii. Risk faktörü olmaksızın bronşiektazi
- iii. Elli yaşın altında başlayan KOAH
- iv. Bazal amfizem görünümü
- v. Özellikle 50 yaşın altında düzelmeyen astım
- vi. Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
- vii. Risk faktörü olmaksızın siroz

- **Atopi, havayolu aşırı duyarlılığı (Bronşiyal hiperreaktivite, BHR)**

Atopi ve BHR'nin KOAH gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Atopi ve yüksek IgE varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sigara içimi, IgE, deri testleri ve BHR ile semptomlar arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. Sigara içimi ve atopi arasında ilişki gözlenmezken, sigara içicilerde IgE'nin ve periferik kan eozinofil

sayısının hafif arttığı bildirilmiştir. Yüksek düzeydeki IgE ile FEV1 düzeyi arasında ilişki bulunurken, atopi ile FEV1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. BHR'nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörü mü olduğu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak BHR'nin geliştiğini belirlemek güçtür.

Yapılan birçok çalışmada BHR varlığı ile FEV1'deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (11). "Akciğer Sağlığı" çalışmasında; erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip sigara içiciler arasında BHR insidansı oldukça yüksek bulunmuştur (erkek sigara içicilerde % 59, kadın sigara içicilerde % 85). Mevcut kanıtlar, BHR ile KOAH gelişimi arasında temeli henüz bilinmeyen bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir (11).

- **Akciğer gelişimi**

Akciğer gelişimi, gebelik sırasındaki süreçlerle, doğum ağırlığı ile ve çocukluk dönemindeki maruziyetle ilişkilidir (12, 13). İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnütrisyon gibi olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar (10).

3.1.3.b. Çevresel maruziyet

- **Sigara dumanı**

Yapılan çalışmalarda KOAH gelişimi ve sigara içiciliği arasında ilişki kuşkuya yer bırakmayacak şekilde kanıtlanmıştır. Sigaranın etkileri içiciliğin yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket / yıldan fazla sigara içimi öyküsü saptanır. Sigara içicilerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı KOAH gelişir. Bu durum kişisel duyarlılıkların farklı oluşu ile açıklanmaktadır (14).

- **Mesleki tozlar ve kimyasallar**

İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan kişilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri, fırınlarda, ulaşımda, odun kâğıt işlerinde, inşaat beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Populasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda bu riskin daha

yüksek olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ve çevresel, mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar. Sosyoekonomik durum da bu etkileşime katkıda bulunan bir diğer faktör olarak görülmektedir (15).

- **Hava kirliliği**

Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava KOAH morbiditesini artıran risk faktörleridir. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu açıkça bilinmese de 10 µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir. Havada SO₂, NO₂, CO düzeyleri arttıkça atakla acil servislere başvurular artmaktadır.

Evlerin içindeki solunabilir partiküller dış ortama göre iki-dört kat daha konsantredir. Havalanması iyi olmayan evlerde, "biomass" yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için iritan özelliكتedir. Nitrik oksit, karbon monoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, karbon vs. üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunurlar (10).

- **Diyet**

Yapılan çalışmalarda, diyetle antioksidan (A,C,E) vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınımının, KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Balık yağından zengin diyetin ise KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Fakat diyetin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemek için henüz erkendir (16).

- **Solunum sistemi enfeksiyonları**

Çocukluk çağında özellikle yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluştururlar. Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virus) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir.

Adenovirüs gibi latent viral enfeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde de kronik adenoviral enfeksiyonların, sigara dumanı ile indüklenen inflamasyonu ilerlettiği görülmüştür. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum enfeksiyonları da fonksiyonel

bozulmayı hızlandırabilir. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu infeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilmektedir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır (10).

3.1.4. Patoloji

KOAH'da rol oynayan temel patoloji, kronik tekrarlayan inflamasyon, havayollarının hasarlanması, yeniden yapılanma ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarıdır. KOAH patolojisinde gözlenen temel değişiklikler Tablo 1'de özetlenmektedir (1).

Tablo 1. KOAH'da Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal havayolları (trakea, bronş ve çapı >2 mm havayolları)	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofaj • CD8 T lenfosit • Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) • Eozinofil 	<ul style="list-style-type: none"> • Goblet hücre hiperplazisi • Submukozal bezlerde büyüme • Skuamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı<2mm havayolları)	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofaj • T lenfositler (CD8⁺ >CD4⁺) • B Lenfositleri, lenfoid foliküller • Fibroblastlar • Az sayıda PMNL • Eosinofil 	<ul style="list-style-type: none"> • Hava yolu duvarında kalınlaşma • Peribronşiyal fibrozis • Luminal inflamatuvar eksuda • Havayolu daralması (obstrüktif bronşiolit) • Enflamatuvar yanıtta ve eksudada artış
Akciğer parankimi (respiratuvar bronşiyoller ve alveoller)	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofajlar • CD8⁺ T lenfositler 	<ul style="list-style-type: none"> • Alveol duvar hasarı • Epitelyal ve endotelyal hücrelerde apoptoz • Sentrilobüler amfizem • Panasiner amfizem
Vasküler yapı	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofajlar • T lenfositler 	<ul style="list-style-type: none"> • İntimal kalınlaşma • Endotel hücre disfonksiyonu • Düz kas hiperplazisi • Pulmoner hipertansiyon

3.1.5 Patogenez

KOAH'lı hastalarda gözlenen inflamasyon, sigara ve diğer kronik iritanlara karşı normalde oluşan cevabın şiddetlenmiş halidir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz anlaşılammıştır; ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Bazı hastalarda sigara içmedikleri halde KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın

niteliği bilinmemektedir. Akciğerlerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz fazlalığı ile artmaktadır. Bu üç mekanizma KOAH'ın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır(1). Ek olarak bronş aşırı duyarlılığı, kronik aşırı mukus sekresyonu, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, genetik faktörlerin de patogenezde etkili olduğu belirtilmiştir. Patogenezde rol oynayan hücre ve mediyatörler Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

Tablo 2. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Mediyatörler

İnflamatuvar Hücreler	Mediyatörler
<ul style="list-style-type: none">• Makrofajlar• Nötrofiller• T lenfositler• B lenfositler• Eosinofiller• Epitelyal hücreler	<ul style="list-style-type: none">• LTB4• TNF-α• IL-8, IL-1β, IL-6• GM-CSF, TGF β

3.1.5.a. İnflamasyon

KOAH son yıllarda inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon ve sonuçları akciğerin tüm dokularında olduğu gibi sistemik özellikler de göstermektedir (17). Akciğerdeki inflamasyon; periferik havayollarında, parankimde ve pulmoner damarların duvarında bulunmaktadır. KOAH'da akciğerlerdekine benzer inflamatuvar yanıt sistemik dolaşımda da izlenmektedir (18). Sistemik inflamasyonun kaynağı açık değildir, ancak birkaç mekanizma öne sürülmüştür (19). Bunlar;

a) Akciğer parankiminden kaynaklanan proinflamatuvar moleküller (TNF- α , IL-1, IL-6), akciğerlerden sistemik dolaşıma geçerek farklı inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monosit, lenfosit) aktivasyonuna katkıda bulunur.

b) Kemik iliği, karaciğer, iskelet kasları gibi organların eşit oranda proinflamatuvar sitokin üreterek sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır.

c) KOAH'ın asıl risk faktörü olan sigara sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Sigara'nın KOAH oluşmadığında bile inflamasyonda önemli rol oynadığı bildirilmiştir.

Stabil KOAH olgularında sistemik dolaşımda nötrofil, CD-8 T lenfositler ve monositlerin arttığı gösterilmiştir(20-22). Stabil KOAH'da inflamatuvar hücreler ile birlikte TNF- α , TNF- α reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75), IL-1, IL-6, IL-8, CRP, LPS

bağlayıcı protein, Fas ve Fas-L gibi inflamatuvar sitokinlere periferik kanda da rastlanmaktadır. Sistemik olarak artan TNF- α , CRP, lökositler akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu mediyatörler ise kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (23).

3.1.5.b. Oksidatif Stres

Hava kirliliği, sigara dumanı, organizmanın metabolik aktiviteleri ve fagositoz fonksiyonları oksidanlar oluşturur. Normalde solunum yolları ve parankimdeki antioksidanlar (serum albümin, laktoferrin, transferrin, müsin, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) oksidan yükü karşılamaya yeterlidir. Oksidanlar akciğerde inflamasyonun sürmesine, bronkokonstrüksiyona, aşırı mukus salgılamasına yol açar. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli sorundur. Bu dengesizlik proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde destrüksiyon ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar (17).

3.1.5.c. Proteaz/Antiproteaz Dengesi

Solunum yollarına zararlı gaz ve partiküller ulaştığında α 1-antitripsin, α 1-kimotripsin ve α 2-makroglobulin ve epitelyum kaynaklı lökoproteaz inhibitörü (SLPI), doku metalloproteaz inhibitörü (TMPI) devreye girer. İnflamatuvar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar oksidan ve proteazları serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda büyüme faktörlerini de serbestleştirir. Sigara içen KOAH'lılarda bir yandan parankim harabiyeti, diğer yandan da fibrozis gelişir(17). Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde ana rolü olduğuna inanılmaktadır. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz 2 (MMP)-2 ekspresyonu artmıştır ve akciğer fonksiyonunda progresif olarak bozulma ve amfizemde artış gösterilmiştir. Bu olay, MMP-2'nin şiddetli KOAH'ta doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir (24).

3.1.6. Fizyopatoloji

KOAH'ta meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması, hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, silyer disfonksiyon, mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sistemik bulgular olarak sıralanabilir (25). Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma,

egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı, depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

KOAH'da tespit edilen en temel fizyopatolojik değişiklik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava yolu içerisindeki inflamasyon, ödem, fibrozis, parankim harabiyeti nedeniyle hava yolu açıklığının korunamaması ve ekspiratuar itici gücün azalması hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur. Solunum fonksiyon testinde obstrüksiyonla uyumlu bulgular tespit edilir. Yani hastaların FEV1 ve FEV1/FVC değerleri azalır. Erken dönemde hastalarda FVC korunmuştur(26). Hava yolu darlığı, alveollerin hava yoluna uyguladıkları elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) ve ekspiratuar itici güçte azalma inspirasyonla alınan havanın ekspiryumda tamamıyla dışarı atılmamasına yani hava hapsine neden olur. Hava hapsi, egzersiz başta olmak üzere solunum frekansının arttığı durumlarda daha belirgin hale gelir (dinamik hiperenflasyon). Hava hapsinin KOAH'lı hastalarda erken dönemde geliştiği ve egzersiz dispnesinden sorumlu olduğu düşünölmektedir (25,26). İleri dönem KOAH'da aşırı artmış rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) nedeniyle, diyafragma disfonksiyonu meydana gelir ve inspiratuar akımlarda kısıtlanma tespit edilebilir(26).

KOAH olgularında hipokseminin en önemli nedeni ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle azalmış ventilasyon, damar yatağında destrüksiyon, aşırı şişkin alveollerin mekanik basısı ve hipoksemik vazokonstrüksiyon nedeniyle azalmış perfüzyon V/Q dengesizliğinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir(26). İlerlemiş hastalarda, solunum kas gücsüzlüğü nedeniyle meydana gelen alveoler hipoventilasyon ise hiperkapninin en önemli nedenidir (25).

Sigara dumanı ve diğer iritanlara bağlı olarak submukozal bezlerde genişleme ve goblet hücre sayısındaki artış mukus hipersekresyonuna neden olur. Hastalarda kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmasının bulunduğu kronik bronşit ile ilişkilidir, her zaman hava akımı kısıtlanması ile birlikte olmayabilir. KOAH patogenezinde rol oynayan birçok mediyatör ve proteaz mukus sekresyonunda artışa neden olabilir (25).

KOAH'lı hastalarda pulmoner arter basıncının artışına neden olabilecek birçok faktör vardır fakat bunlardan en önemlisi hipoksemiye bağlı gelişen pulmoner vazokonstrüksiyondur. KOAH'da inflamasyonun sadece hava yollarına sınırlı olmadığı, damar yatağında var olan lenfositten zengin inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve

intimada fibrozise yol açarak damar lümeninde daralmaya ve sonuçta pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bunların dışında, amfizemde meydana gelen parankimal destrüksiyon, damar yatağında harabiyete neden olarak; hipoksemiye bağlı polisitemi, kanın viskozitesini artırarak; adezyon moleküllerinin artışı, mikroembolileri ve trombüs gelişimini kolaylaştırarak; hiperkapni ve asidoz, damar düz kasında kontraksiyona yol açarak pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur (26). Pulmoner arter basıncının yükselmesi, hastalığın ileri dönemlerinde sağ ventrikül hipertrofisine ve sağ kalp yetersizliğine (kor pulmonale) neden olur (25).

3.1.7. Tanı

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruziyeti olan hastalarda KOAH akla gelmelidir ve tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. Dispne, genellikle egzersizde artar, ilerleyicidir ve hergün vardır. Kronik öksürük ise genellikle ilk semptomdur; balgamlı veya balgamsız olabilir. Genellikle akciğer fonksiyonları bozulana kadar hava akım kısıtlanmasının fiziksel belirtileri yoktur, saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (1). KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometri ile doğrulanması konusunda ortak görüş söz konusudur. Ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeye çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV1/FVC<0,70 şeklinde tanımlanır (Tablo 3). Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (1).

Tablo 3. KOAH'ta Spirometrik Sınıflandırma

Evre I: Hafif	FEV1/FVC<0,70 FEV1 ≥%80 (beklenenin)
Evre II: Orta	FEV1/FVC<0,70 %50 ≤ FEV1 <%80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	FEV1/FVC<0,70 %30 ≤ FEV1 <%50 (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	FEV1/FVC<0,70 FEV1 <%30 (beklenenin) ya da FEV1 <%50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği*

* PaO2<55 mmHg) ve/veya hiperkapni (PaCO2>45 mmHg)

KOAH'ta akciğer grafisi tanı koydurucu değildir; ancak bu yöntem alternatif tanıların dışlanması ve kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ile büyük-cerrahi müdahale gerektirecek bulguların saptanması açısından faydalıdır. KOAH ile ilgili olarak aşırı havalanma, pulmoner hipertansiyon ve 'kor pulmonale' bulguları gözlemlenebilir(1).

İlerlemiş KOAH'ta FEV1 < % 50 olan stabil hastalarda veya solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren klinik durumlarda hasta oda havası solurken kan gazı ölçümü yapılmalıdır(1).

KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir(1).

3.1.8. Tedavi

KOAH'da tedavinin hedefleri; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını arttırmak, yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi, alevlenmelerin tedavisini içermektedir.

3.1.8.a. Risk faktörlerinin azaltılması: Akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın engellenmesinde tek etkili girişim sigara içiminin bırakılmasıdır. Bunun yanında mesleki maruziyetin kontrolü, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi konusunda da özel gayret sarfedilmelidir.

3.1.8.b. Stabil KOAH'ın tedavisi: Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, atak tablosunun özellikleri, kendi başına yapması gerekenler, doktora ne zaman başvurması gerektiği, egzersizin önemi ve hastalığın seyrinde oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir (1).

Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek

FEV1'de artışa ve ekspiratuar akımda iyileşmeye neden olurlar. Bu iyileşme; hava yollarının genişlemesine bağlı oluşur ve akciğerin elastik recoilinde oluşan herhangi bir değişiklikle ilişkili değildir. Bu ilaçlar, akciğerlerin ekspiryum sırasında boşalmasını sağlayarak dinlenme ve egzersiz esnasındaki dinamik hiperinflasyonu azaltırlar. Böylece egzersiz kapasitesini artırırlar. Bronkodilatör ilaçlar; β 2-agonistler, antikolinergikler ve metilksantinleri içerir. İn hale ve oral glikokortikosteroidlerin KOAH'daki etkileri astımda olduğu kadar iyi değildir ve stabil KOAH'ta kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. Oral glikokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıtların yetersizliği ve yan etkileri konusundaki kanıtlardan dolayı KOAH'da uzun süre kullanımları önerilmemektedir. İn hale glikokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV1'deki düşüş üzerine etkili değildir. Sadece FEV1 < % 50 (beklenenin) ve tekrarlayan atakları olan KOAH hastalarına önerilmektedir. Bu tedavinin, atak sıklığını azalttığı ve sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α 1-antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitusifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar (18). Stabil KOAH tedavisi, Tablo 4'te özetlenmiştir (1).

Tablo 4. Stabil KOAH Tedavisi

Evre-1:Hafif	Evre-2:Orta	Evre-3:Ağır	Evre-4:Çok Ağır
FEV1/FVC<0,70 FEV1≥%80 (beklenenin)	FEV1/FVC<0,70 %50≤FEV1<%80 (beklenenin)	FEV1/FVC<0,70 %30≤FEV1<%50 (beklenenin)	FEV1/FVC<0,70 FEV1<%30(beklenenin) ya da FEV1<%50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği
Risk faktörlerinden uzaklaşma; influenza aşısı			
Gerektiğinde kısa etkili β 2 agonist			
		Gerektiğinde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi ekle; Rehabilitasyon ekle	
		Tekrarlayan ataklar varsa inhale steroid ekle	
			Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen ekle; Cerrahi tedavileri düşün

3.1.8.c. Atakların tedavisi: KOAH atak tanımı; hastalığın doğal seyri sırasında bazal dispne, öksürük, balgam şikayetlerinde gün içindeki değişimlerden farklı olarak, ek ilaç gerektirecek derecede akut başlangıçlı artmasıdır. Atak, KOAH hastalarının en sık morbidite ve mortalite sebebidir. Hastalığın şiddeti arttıkça, atak sıklığı da artar ve sağlık sistemi üzerine büyük yük getirirler. Atağa sıklıkla trakeobronşiyal ağacın

enfeksiyonu ve hava kirliliği neden olur. Ancak ağır atakların 1/3'ünün sebebi bulunmamaktadır. KOAH atağının tedavisinde, oksijen, inhale bronkodilatörler ve oral glikokortikosteroidler kullanılmaktadır. Nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış semptomlarından en az ikisinin bulunması, bakteriyel havayolu enfeksiyonunu düşündürür ve bu hastalar antibiyotik tedavisinden fayda görebilirler. Atak esnasında noninvaziv mekanik ventilatör kullanımı; solunumsal asidozu düzeltir, endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltır, nefes darlığını, solunum hızını, arteriyel CO₂ basıncını (PaCO₂), hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltır (1).

3.2. KOAH ATAĞI

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen ekzaserbasyonlar (alevlenme, atak) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ataklar hastane tedavisine gereksinim gösterebilir ve hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı KOAH'lı hastalarda atak sıklığı daha fazladır, ancak bunun nedenleri iyi bilinmemektedir. Ayrıca, alevlenmeye yatkın hastalarda atak gelişimini, şiddetini veya süresini belirleyen faktörlerin neler olduğu konusunda da yeterli bilgi bulunmamaktadır. Son çalışmaların sonuçları hava yolu inflamasyonundaki artışın atak sıklığı üzerinde rolü olduğunu düşündürmekteyse de bunun sebep mi, sonuç mu olduğu açık değildir (27).

Hastalık tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre günümüzde 600 milyon KOAH'lı hasta vardır ve her yıl bunların üç milyonu ölmektedir (28). Hastalığa ikincil morbidite ve mortalitenin önümüzdeki yıllarda ileri derecede artması beklenmektedir.

KOAH'lı hastalarda hastalıkla ilgili semptomların genellikle kış aylarında şiddetlendiği gözlenmektedir. KOAH'ta alevlenme olarak tanımlanan bu durum, hastaların hastaneye veya acil servislere başvurularında ve günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasında en önemli nedendir (29).

KOAH'ta alevlenme oldukça yaygındır. Fakat hastaların, muhtemelen semptomlarında oluşan sık değişikliklere uyum sağlamalarından ötürü, geçirdikleri alevlenmelerin sadece %50'sini hekimlerine bildirdikleri gösterilmiştir (30). KOAH'lı hastalarda yapılan popülasyon çalışmalarında, hafif KOAH'lı hastalarda (FEV₁>%50 beklenenin) önemsiz sayıda alevlenme geliştiği, buna karşılık orta-şiddetli KOAH'a

sahip hastalarda alevlenme sayısının hasta başına yılda 1,5-2,5 olduğu bildirilmiştir. KOAH'lı hastaların bazılarında alevlenmelerin daha sık görülmesinin nedeni henüz bilinmemektedir (31).

KOAH alevlenmeleri, hastaların yaşam kalitelerini ileri derecede bozmakla kalmamakta, entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ile sonuçlanan birçok fizyolojik bozulmalara da yol açmaktadır. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılanlarda mortalite oranı %10-30 arasında değişmekte, mekanik ventilasyona gereksinim gösterenlerde bu oran artmaktadır (32, 33).

KOAH alevlenmelerinde, semptomlar ortalama 7 günde iyileşmekteyken; zirve akım hızı (peak flow) ortalama 6 günde yükselmeye başlamaktadır. Fakat, alevlenmenin 35. gününde zirve akım hızı alevlenmelerin sadece %75'inde alevlenme öncesi değerlerine dönmekte, 91. günde ise hastaların %7,1'inde henüz zirve akım hızının bazal düzeylere dönmediği görülmektedir(34). Alevlenmenin başlangıcında artmış dispne ve soğuk algınlığı semptomlarının varlığı iyileşme süresini uzatmaktadır. Bu sürenin uzamasında viral infeksiyonlar kadar alevlenme nedenine yönelik tedavinin yetersizliği veya alevlenme nedeninin sürekliliği de rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada virüs dışı nedenlerle oluşan alevlenmelerin ortalama 6 günde, viral nedenlere bağlı olanların ise ortalama 13 günde iyileştiği, viral infeksiyonların şiddetli ve sık alevlenmelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (35).

KOAH alevlenmeleri, sağlık kuruluşları üzerinde büyük bir iş yükü oluştururken, çok ciddi sağlık harcamalarına da yol açmaktadır. ABD'de birinci basamak sağlık kuruluşlarına KOAH ve alevlenme nedeniyle her yıl 14 milyon kişi başvurmaktadır. Bu ülkede KOAH, hastalık nedeniyle işe gidememenin en önemli ikinci nedeni, evde bakım hizmetlerinin ise üçüncü en önemli nedenidir. Dolaylı harcamalar da göz önüne alındığında maliyeti yüksek bir hastalıktır (36).

3.2.1. Tanım

Atağı tanımlayan ekzaserbasyon kelimesi Latince "acerbus" kelimesinden kaynaklanmaktadır. Bu kelime sert, acı, keskin gibi anlamlar taşır. KOAH ekzaserbasyonu teriminin anlamı ise çelişkilidir. Bu terimle hastalığın şiddetlenmesi mi, daha kötü seyretmesi mi yoksa tamamen farklı bir tablonun mu kastedildiği belirsizdir.

KOAH atağı sıklıkla akut solunum yetmezliğine neden olmakla birlikte, KOAH'ta görülen her solunum yetmezliğinin sebebi atak değildir(37).

Günümüzde KOAH alevlenmesinin, herkesçe kabul edilen açık veya standardize edilmiş bir tanımlaması bulunmamaktadır. KOAH konusunda şimdiye kadar yayınlanan ulusal ve uluslararası tanı-tedavi rehberlerinde de net tanımlamalar yapılmamıştır. Şimdiye kadar yapılan tanımlamalar, alevlenmenin etiyojisine (infektif-noninfektif), semptomlardaki artmaya veya sağlık hizmetlerinden yararlanmaya göre yapılmıştır. Bunların içinde en çok bilineni, Anthonisen ve arkadaşlarınca 1987'de yapılan bir çalışmada kullanılandır (38).

KOAH alevlenmesinde antibiyotik tedavisinin etkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada KOAH alevlenmesi; dispnede, balgam miktarında ve balgam pürülansındaki artış gibi infeksiyöz etiyojiiyi işaret eden terimlerle tanımlanmıştır. Oysa çok değişik semptomlar bulunmakta, balgam miktarı ve/veya pürülansında artış olması veya olmaması resmin sadece bir bölümünü yansıtmaktadır. Böyle bir tanımlama, alevlenmenin diğer semptomlarına sahip hastaları dışlamaktadır. KOAH alevlenmesinde uygun bir tanımlama oluşturmaları için 1999'da Aspen Akciğer Konferansı'ndan sonra ABD'li ve Avrupalı birçok hekimden oluşan bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu, KOAH'lı hastalarda gözlenen semptomlardaki dalgalanmalar ve ek hastalıkların rolü nedeniyle standart bir tanımlama yapmakta oldukça zorlanmıştır.

Çünkü her KOAH'lı hasta semptomlarında, akciğer fonksiyonlarında ve genel durumunda günlük dalgalanmalar yaşamaktadır. Alevlenmeyi tanımlarken, beklenen bu günlük değişikliklerin ötesinde bir bozulmayı dikkate almak gerekmektedir. Daha da ötesi, hastalarda alevlenme döneminde gözlenen farklı semptom ve bulguların altında alevlenme etiyojisi ve patofizyolojisindeki farklılıklar da rol oynamaktadır. Ek hastalıkların varlığı da durumu karıştıran bir diğer faktör gibi görünmektedir. Çünkü bu hastalıklar da solunumsal semptomlara neden olabilmekte ve KOAH ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkileri etkileyebilmektedir. O nedenle hekimlerin KOAH alevlenmesi ile bu alevlenmeleri tetikleyebilen ek hastalıkları (pnömoni, kalp yetmezliği, pulmoner emboli) ayırt etmesi gerekmektedir (39).

Aynı çalışma grubu, KOAH alevlenmelerinin şiddetini sağlık hizmetlerini kullanma temelinde aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır:

a. Hafif alevlenme: Hastanın artan tedavi gereksinimini kendi normal ortamında (ev, işyeri) karşıladığı alevlenmeler

b. Orta şiddetli alevlenme: Hastanın artan tedavi gereksinimi için bir tıbbi yardım aradığı alevlenmeler (doktoruna veya hastane polikliniğine başvuru)

c. Şiddetli alevlenme: Hasta veya yakınının hastalığındaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastane tedavisini gerektiren alevlenmeler

Anthonisen ve arkadaşları ise kendi özgül alevlenme tanımlamaları içinde; dispne, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış gibi temel semptomlardan üçünün varlığını şiddetli alevlenme (**tip 1**), ikisinin varlığını orta şiddetli alevlenme (**tip 2**) ve sadece birinin varlığını hafif alevlenme (**tip 3**) olarak tanımlamışlardır (38).

3.2.2. KOAH atak nedenleri

KOAH ataklarının yaklaşık yarısı, solunum yolu infeksiyonlarına bağlı oluşmaktadır. Bazı kaynaklarda primer nedenler olarak sınıflanan bu infeksiyonlar, bakteriyel olabileceği gibi viral de olabilmektedir. Çevresel faktörler, özellikle de hava kirliliği her 10 hastadan birini etkiyebilmektedir. KOAH ataklarında her 3 hastadan birinde ise, altta yatan nedene ulaşamamaktadır. Çoğunlukla sekonder nedenler olarak sınıflanan bir diğer grupta ise kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, spontan pnömotoraks ve aritmiler KOAH atağının nedeni, eşlik edeni ya da sonucu olabilmektedir (Tablo-5) (1, 40, 41).

Tablo 5. KOAH Atak Nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Primer<ul style="list-style-type: none">-Trakeo bronşiyal infeksiyon, hava kirliliği• Sekonder<ul style="list-style-type: none">-Pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, kot fraktürü, göğüs travması, sedatif, narkotik, beta blokör kullanımı, metabolik bozukluklar (diyabet, elektrolit dengesizliği), diğer patolojiler (GİS kanama vb...)• 1/3 olguda sebep bilinemez
--

3.2.3. KOAH atak ve kalp yetmezliği

KOAH ve ataklarında en çok etkilenen akciğer dışı sistem kardiyovasküler sistemdir. Esasen KOAH ve konjestif kalp yetmezliği %30'a varan oranlarda birlikte görülebilir (42). Atak sırasında bilinen kalp yetmezliği tanısı olmayan hastalarda da kalp yetmezliği semptom ve bulguları görülebilir. Kardiyak sistemin KOAH atağına bir başka

etkisi ise, altta yatan sol kalp yetmezliği olan KOAH ataklı hastalarda görölür. Sol kalp yetmezliği olan KOAH ataklı hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı doğduğunda, mekanik ventilasyondan ayrılma süreleri sol kalp fonksiyonları normal olan hastalara göre daha uzun olmaktadır. Ayrıca diyastolik disfonksiyonu olan KOAH'lı hastaların atak sonrası hastane yatış sıklıkları ve sürelerinin daha uzun olduğu bilinmektedir. Diyastolik disfonksiyon ve buna bağlı sol ventriköl dolum basıncındaki yükselme, KOAH atağında sıktır. Buna bağlı olarak, bu grup hastada hastane yatış sıklığı yüksektir (43,44). Ciddi atakta oluşabilen hipoksemi, kardiyak sistem üzerine etkili bir başka faktördür. Hipoksemi ile birlikte oluşan pulmoner arter vazokonstrüksiyonu ile sağ kalp etkilenebilir ve dilatasyon oluşabilir. Bu da sağ kalp disfonksiyonu, sağ kalp yetmezliğine kadar giden bir tabloya sebep olabilir (45). Yine hipoksemiye sekonder koroner arter vazospazmı ve myokard hasarı oluşabilir (46). Hipoksemi, ayrıca refleks taşikardi ile taşiaritmiler oluşturarak da KOAH atağının kardiyak sistemi etkilemesine sebep olabilir (47,48).

3.3. KALP YETMEZLİĞİ

3.3.1. Tanım

Kalp yetmezliği hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Kalp yetmezliği dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Kalp yetmezliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır. Tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görölmektedir. Framingham çalışmasına göre; 50-59 yaş arası her 1000 erkekte 3, 1000 kadında 2, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27, 1000 kadında 22 hastada kalp yetmeliği saptanmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur. Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetmezlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır (49,50).

Tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen kalp yetmezliğinin prognozu hala kötüdür (51). Bununla birlikte kalp yetmezliği klinik bir sendromdur ve bu açıdan bakıldığında hekimlerin dikkati birincil olarak bu sendroma yol açan etyolojilerin çok sayıda olmasına rağmen klinik görünümleri çok az değişen hastaların bakımına

yönelmektedir. Kalp yetmezliği için yıllar boyunca birçok tanım ileri sürülmüştür fakat hiçbiri genel olarak tatmin edici değildir. Bu durum kardiyak debide azalma ve venöz dönüşte artış ile karakterize olan ve yetmezlik içindeki kalbin progresif olarak kötüleşmesine ve büyük olasılıkla prematür miyosit hücresi ölümüne yol açan moleküler anormalliklerin eşlik ettiği bir sendromun kompleksliğini yansıtır (51). Kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki bozulmanın başlangıcı ile bundan haftalar, aylar veya yıllar sonra görülen kalp yetmezliğinin klinik bulguları arasında sıklıkla önemli bir zaman süresi vardır (52).

Kalp yetersizliği, kalbin dokuların ihtiyacı olan yeterli miktarda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği bir tablodur. Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve/veya kontraktıl yetersizliğe bağlı meydana gelebilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetmezliği hızlı ilerleme göstermektedir(50).

Klinisyene sendromu tanımlatan kardiyomegali, efor dispnesi ve dolaşım konjesyonu gibi klinik belirti ve bulgular olsa da klinisyen, hastadaki rahatsızlığın dispne ve dolaşım konjesyonu gibi belirti ve bulguların gelişmesinden çok daha önce başlayan bazı temel yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan köken aldığını bilir. Kalp yetmezliği hala büyük ölçüde klinik veya yatakbaşı bir tanıdır. Anamnez (nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu) ve fizik muayene (akciğer konjesyonu, genişlemiş boyun venleri, taşipne, galo ritmi ve sıvı tutulumu) tanı koymaya yardımcı olur. Yapısal kalp hastalığına ilişkin direkt kanıtlara da ihtiyaç vardır. Ve bu konuda en faydalı yöntem ekokardiografidir. Tanı dikkatlice yapılan bir yatakbaşı muayene ile konulmakta ve göğüs röntgeni ve ekokardiografi ile doğrulanmaktadır (52).

Çoğu hastada Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) ve anormal dolaşım konjesyonu hem kalp yetmezliğinin kendisinin, hem de sonradan oluşan ve sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği periferik dolaşım değişikliklerinin sonucu olarak gelişir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı klinik KKY olan çoğu hastada kalp (pompa) yetmezliğinden önce hiçbir semptom olmayabilir veya çok az düzeyde olur (53,54).

3.3.2. Etiyoloji

Kalbin herhangi bir yapısal, mekanik veya elektriksel anormalliği kalp yetersizliğine neden olabilir. Benzer şekilde, kalp yetersizliği, iskemik, infektif, inflamatuvar, immün, endokrin, metabolik, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı olarak gelişebilir, kalbin yetersiz gelişiminden veya gebelikten kaynaklanabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık bir neden iken, gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir. Miyokard infarktüsü geçirmiş olmak, kişisel olarak kalp yetersizliği gelişimi açısından hipertansiyondan daha önemlidir fakat toplum bazında hipertansiyonun getirdiği riskler muhtemelen daha fazladır (55). Birden fazla nedenin bir araya gelmesi, kalp yetersizliği riskini oldukça artırır. Etiyoloji olarak hipertansiyon, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati, sistolik fonksiyonu azalmış olan olguların %15-20'sini oluşturur. Bunların patogenezinde pek çok neden vardır ve gittikçe daha fazla genetik neden saptanmaktadır. Nedeni açıklanamayan bir dilate kardiyomiyopati olgusuyla karşılaşıncı, viral infeksiyon geçirme, geçmişte veya halen aşırı alkol kullanımı, kemoterapötik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet gibi nedenler akla gelmelidir. Eğer koroner arter hastalığını dışlamak amacıyla anjiyografi yapılmazsa idiyopatik dilate kardiyomiyopati tanısı doğru olmaz. Trypanosoma cruzi'nin neden olduğu Chagas Hastalığı da sistolik disfonksiyona yol açar. Diyabetin sistolik ve diyastolik disfonksiyona olan katkısı çok iyi anlaşılammıştır (56). Diyabetik hastalarda kalp yetersizliği prevalansı daha yüksektir. Diyabet çoğunlukla hipertansiyona eşlik eder ve koroner ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Doğrudan kardiyomiyopatiye neden olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Atriyal fibrilasyon, atriyumun kalp debisine katkısının kaybolması ve taşikardi nedeniyle diyastolik dolumun azalması sonucu doğrudan kalp yetersizliğine neden olabilir (57). Yapısal veya fonksiyonel kalp hastalığı olan hastalar, atriyal fibrilasyonun başlamasıyla yukarıda belirtilen etkilerle kalp yetersizliği gelişimine yatkın olurlar. Tam olarak mekanizması anlaşılmasa bile atriyal fibrilasyonun dilate kardiyomiyopatiye neden olduğu ve persistan taşikardinin bir rolü olabileceği düşünülmektedir (58). Kalp yetersizliğinin şiddetiyle doğru orantılı olarak atriyal fibrilasyon gelişimi riski artar.

3.3.3. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliği kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik fonksiyonda veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu meydana gelebilir. Klasik

kalp yetmezliği kasılma fonksiyonunda bozulma sonucudur. Diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomyopatiye görülebilir. Sistolik kalp yetmezliğinin klinik bulguları uygunsuz kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır, diyastolik kalp yetmezliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte bulunmaktadır. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Tanıda öykü, fizik muayene, biyokimyasal inceleme, tele, elektrokardiyografi, ekokardiyografik inceleme, koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Ancak buna rağmen ayırım zor olabilir. Özellikle minimal sistolik disfonksiyonla birlikte görülen diyastolik disfonksiyon gibi durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

3.3.4. Tanı

Kalp yetmezliği hem ABD'de hem de tüm dünyada sık rastlanan bir hastalıktır ve hastane yatışlarının sık bir nedenidir. ABD'de 4 milyonun üzerinde insanda kalp yetersizliği vardır. 65 yaşında ve üzerinde olanlarda tahmini küresel prevalans bu popülasyonun 30-130/1000'dur (59). Kalp yetmezliği tedavisindeki sürekli ilerlemelere rağmen mortalite oranları yüksek kalmaktadır (60). Kalp yetmezliğinin görece yüksek prevalansının ekonomik etkileri de vardır. ABD'de her yıl yaklaşık 1 milyon hospitalizasyona neden olduğu ve kalp yetersizliği tedavisinin yıllık maliyetinin 15 milyar dolar ile 40 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir (61,62). İngiltere'de kalp yetmezliği hastalarının 1 yıllık maliyeti 337 milyon paunddur. Bunun %65'i hastanede yatış masraflarıdır (63,64). Olası veya kesin kalp yetmezliği hastasının ilk değerlendirilmesinin birkaç amacı vardır:

- 1- Tanı doğrulanmalıdır
- 2- Sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir
- 3- Bazı hastalarda miyokard iskemisini de içeren spesifik geri döndürülebilir nedenler tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir

4-Özellikle kardiyak transplantasyon veya araştırma yaklaşımları için aday olabilecek hastalarda prognozun değerlendirilmesine olanak verecek bilgiler toplanmalıdır (65).

3.3.4.a. Semptomatoloji:

Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomlar aşağıdaki şekilde kategorize edilebilir:

- Pulmoner ödeme bağlı olanlar
- Sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar
- Düşük kardiyak debiye bağlı olanlar

Kalp yetmezliğinde belirtiler etkilenen kalp boşluğu ve yetmezliğin ciddiyeti ile doğru orantılı olarak meydana gelir. Nefes darlığı kalp yetmezliğinin en sık semptomudur. Egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne hastalığın çeşitli derecelerinde görülen semptomlardır. Dispneye hemen her zaman öksürük ve hırıltılı solunum da eşlik etmektedir. Sol kalp yetersizliğinin ileri dönemlerinde ve sağ kalp yetersizliğinde konjestif semptomlar görülmektedir. Hepatik konjesyon, splenomegali ve asit, künt karın ağrısına; pretibial ödem ve alt ekstremitedeki şişlikler görülebilir. Egzersiz intoleransı (sistolik sol ve sağ kalp yetersizliğinde meydana gelen düşük kardiyak output, iskelet kaslarının fonksiyonu için gerekli metabolitlerin yeterli miktarda taşınamamasına ve dokulardan uzaklaştırılmamasına neden olmaktadır) ve musküler atrofi meydana gelebilir. Solunum kaslarında oluşan kondüsyon eksikliği de egzersiz intoleransını arttırmaktadır. Kardiyak kaşeksi kalp yetmezlikli hastaların % 15'inde ve daha sık olarak yüksek *New York Heart Association* (NYHA) fonksiyonel kapasitedeki hastalarda görülür ve artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir. Gece saatlerinde supin pozisyonda kanın kalbe dönüşü kolaylaşır dolayısıyla preload artar ve bu da kardiyak outputu artırarak glomerüler filtrasyonu hızlanır ve noktüri oluşabilir. İleri dönem kalp yetersizliğinde kardiyak outputun ciddi azalması sonucunda ise oligüri meydana gelebilir. Özellikle ileri dönem kalp yetersizliğinde yaşlı hastalarda konfüzyon, hafıza bozukluğu, anksiyete, uykusuzluk ve nörotik bozukluklar görülebilir. Sağ kalp yetmezliğine bağlı konjesyon sonucu sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve distansiyon gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilir.

3.3.4.b. Fizik Muayene:

İnspeksiyon: Anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı soğukluk ve terleme, bacaklarda ve

karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, *Cheyne-Stokes* solunumu.

Palpasyon: Kalp tepe atımının yer değiştirmesi, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, A-V fistüle bağlı tril.

Perküsyon: Asit, plevral efüzyon, kardiyomegali.

Oskültasyon: S3, S4 varlığı, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller.

3.3.4.c. Laboratuvar:

Tam Kan Sayımı: Kan hemoglobin, hematokrit değerleri kalp yetmezliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Elektrolitler: Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anomalileri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi ve hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi: Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom, kalp yetmezliğine benzer semptomlarla neden olabilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik anjiyotensin konverting enzim-1 (ACE-I) kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Konjestif karaciğer sirozu sonrasında kan bilirubin düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

Endokrinolojik Değerlendirme: Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Özellikle bayan hastalarda diyabet önemli bir kalp yetmezliği sebebidir. Dislipidemi de diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Egzersiz sırasında

konjestif kalp yetmezlikli tüm hastalarda plazma norepinefrin seviyeleri yükselmektedir. Yirmi dört saatlik saatlik idrarda norepinefrin salınımı kalp yetmezliğinin ciddiyetiyle korele olarak yükselmektedir. Deneysel kalp yetmezliği modellerinde kardiyak sempatik sinir stimülasyonuna kalp hızı ve kontraktilite yanıtı azalmıştır. Norepinefrin, anjiyotensin II ve arginin vazopressin damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstüksiyona sebep olur ayrıca konjestif kalp yetmezliğinde kötü prognozla ilişkilidir. Miyokard infarktüsü sonucu oluşturulan kalp yetmezliği deneysel modelinde endotelin reseptör blokeri Bosentan hemodinamiyi iyileştirmiş ve yaşam beklentisini artırmıştır. Plazma *Brain Natriuretic Peptide* seviyeleri, kalp yetmezliğinde yaşam beklentisinin altın standart prediktörü olarak bilinen ejeksiyon fraksiyonuna göre daha üstün görülmektedir ve kalp yetmezlikli hastaların teşhis, risk değerlendirmesi ve takibinde faydalı bir biyokimyasal parametredir. Natriüretik peptidler kalp yetmezliği tanısında yardımcı olarak kullanılabilirler. Kalp yetmezliği tanısında önerilen değerler, brain natriüretik peptid >100pg/ml, NT-proB tip natriüretik peptid >125pg/ml (<75 yaş), 450pg/ml (>75 yaş) dir. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanması çok daha değerlidir(66). Kalp yetmezliğinde birtakım sitokinlerin aşırı yapımı da önemli rol oynar. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNFalfa) ve interlökin-1 (IL1) seviyeleri artmıştır (67). Akut kalp yetmezliğinde sempatoadrenal aktivasyon adaptif bir mekanizma olsa da kronik kalp yetmezliğinde ek miyokard hasarına neden olur. Bristow ve arkadaşları kalp yetersizliğinde beta-1 adrenerjik reseptörlerin down-regüle olduğunu göstermiştir. Bu durum yetersizlikli kalbin sempatik sinir uyarısına azalmış duyarlılığını göstermektedir. Sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu periferik vazokonstrüksiyona sebep olur. Alfa-blokaj ve ACE inhibisyonu egzersiz sırasındaki normal kan akımını sağlayamaz. Nitrik oksit üzerinden işleyen asetilkolin bağımlı ve akım aracılıklı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Bu anomaliler aterosklerotik riski olmayan hastalarda da görülmektedir.

Tablo 6. Kalp Yetersizliğinde Plazma Seviyeleri Yükselen Nöroendokrin Faktörler

<i>Norepinefrin</i>	<i>Nöropeptid Y</i>	<i>Endotelin</i>	<i>Nörokinin A</i>
<i>Epinefrin</i>	<i>Vazoaktif intestinal peptid</i>	<i>B-Endorfin</i>	<i>Substans P</i>
<i>Renin aktivitesi</i>	<i>Prostoglandinler</i>	<i>Kalsitonin geni ile ilgili peptid</i>	<i>Adrenomedüllin</i>
<i>Anjiyotensin II</i>	<i>Atriyal natriüretik faktör</i>	<i>Growth hormon</i>	<i>BNP ve NT-proBNP</i>
<i>Aldosteron</i>	<i>Interlökin-1</i>	<i>Kortizol</i>	<i>Interlökin-6</i>
<i>Arginin vazopressin</i>		<i>TNF-alfa</i>	

Akciğer Grafisi: Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nin üzerinde olan hastaların %46'sında tespit edilen en sık radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, interstisyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon konjestif kalp yetmezliğinin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca PA akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir.

Elektrokardiyografi: Kalp yetmezliğinde altta yatan etiyolojik sebebi belirlemede önemlidir. EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Kaba ve ince dalgalı AF embolizasyon açısından medikal tedavi seçiminde önemlidir. Elektrolit anomalilerinde meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır.

Akciğer Fonksiyon Testleri: Kalp yetmezliği ve akciğer hastalıkları genelde birlikte seyrettiği için bu hasta grubunda rutin akciğer fonksiyon testleri önerilmemektedir. Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve semptomların kardiyak kaynaklı olmadığı düşünülen hasta grubunda faydalıdır.

Egzersiz Testi: Egzersiz testi, pik egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti, fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi ve EKG yanıtının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp transplantasyonu için belirleyici olarak düşünülebilir.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografik inceleme kalp yetmezliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, etkinliği ve zararsız ultrason dalgası teknolojilerinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp yetmezliğinin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Dobutamin stres ekokardiyografi, hibernasyon ve bozulmuş sol

ventrikül sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanı ve tedavi planlamasında faydalı bir tetkiktir.

Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon: Koroner arter hastalığı kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. Etiyolojik faktörler arasında iskeminin tespiti önemlidir. Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

Elektrofizyolojik Monitörizasyon: Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. Kalp yetmezliği hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter monitörizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde *Implantable cardioverter defibrillator* (ICD) kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

Endomiyokardiyal Biyopsi: Sistemik hastalık nedenli kardiomyopatiden şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi: Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve BT/MRG gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir. Ekokardiyografide en sık

kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada diyastolik dolumun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolumda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte sol ventrikülün pasif dolumunda daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur. Bu noktada diyastolik akım hızlarının yüksek oranda yaşa bağlı olduğunu hatırlamak çok önemlidir. Birey yaşlandıkça, sol ventrikül sertleşir ve daha az kompliyansa sahip olur ve bu nedenle ventrikül pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar. Diyastolik dolum atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir. Dolum hızı şekilleri hastalığın derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Birinci derece diyastolik disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası, artmış deselerasyon zamanı ile karakterize relaksasyon değişiklikleri olur. İkinci derece diyastolik disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize pseudonormalizasyon paterni vardır. Üçüncü derece ya da restriktif dolum paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastaların prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür.

3.4. BRAIN NATRIURETIC PEPTİD (BNP)

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. B tip natriüretik peptid diğer üyeleri atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (68).

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (69). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (70).

Bir diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP), kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği

düşünülmektedir. ANP, BNP, CNP öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır (71). ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasit yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (72, 73).

3.4.1. Moleküler Özellikler

BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar-ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N terminal fragmandır "NT-proBNP". Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler.

Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (72).

3.4.2. BNP sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyozitler olmakla beraber, kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir.

Brain natriüretik peptidin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyarıcı, basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyozit gerilimidir (74). Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilir (75, 76). Ayrıca glukokortikoidler, tiroid hormonlar, endotelin 1 ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T= timin, A= adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yüküyle orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (77). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri, bu hastalıkların tanısında "klinik marker" olarak kullanılabilir.

Yaklaşık 22 dakikalık yarılanma ömrü olan BNP, her iki saatte bir, pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri doğrulukla yansıtır. BNP, reseptör aracılığıyla hücre zarından granüller halinde alınıp stoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan, çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (78). İnaktif form olan NT proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (79, 80).

3.4.3. BNP Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptidler NPR A ve NPR B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp, cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken, CNP NPR B'ye bağlanır (78). NPR C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (80).

Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse, vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Peptidlerin N terminal pro halleri nötral endopeptidazlara direçlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler (81, 82).

Biyolojik etkileri ise şöyledir;

-Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar (83).

-Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar(84, 85).

- Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (86,87).

-Renin, anjiotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (88, 89).

-BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (90, 91).

Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu, çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (92, 93). Sağ ventrikülün basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilerine bağlı olarak; kor pulmonale, pulmoner emboli, primer pulmoner hipertansiyon ve sekonder pulmoner hipertansiyonda plazma BNP düzeyi artar (94-96).

ANP ve BNP'nin pulmoner vasküler sistemdeki etkileriyle ilgili yapılan bir çalışmada; ANP ve BNP' nin invivo pulmoner vazorelaksan aktiviteyi etkilediği gösterilmiştir. Özellikle BNP'nin, açık olarak anjiotensine ortalama pulmoner arter basıncının delta yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, BNP ve ANP'nin renin anjiotensin sistemiyle ilgili aktivasyonun olduğu patolojik pulmoner vazokonstrüksiyonda, karşı düzenleyici hormonlar olarak önemli bir rol oynuyor olabilir (97). ANP ve BNP'nin pulmoner vazorelaksan aktiviteye sahip olması ve anjiotensin 2 antagonisti olması, kor pulmonalede renin anjiotensin sisteminin harekete geçtiği olasılığını da ortaya çıkarmaktadır (98).

4.MATERYAL METOD

4.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Ağustos 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve GOLD 2009 rehberinde belirtilen postbronkodilatör FEV1/FVC oranı ≤ 70 olup KOAH atakla gelen ve hastaneye yatış kriterlerini (semptomların şiddetinde belirgin artış, altta yatan ağır KOAH, yeni gelişen fizik muayene bulguları, alevlenmenin başlangıç ilaç tedavisine yanıt vermemesi, önemli komorbiditeler, sık alevlenmeler, yani ortaya çıkan aritmiler, tanı belirsizliği, ileri yaş, yetersiz ev desteği) taşıyan toplam 56 hasta alındı.

KOAH atak hastaları Anthonisen kriterlerine göre belirlendi. Buna göre hastaların nefes darlığında artış, balgam miktarında ve/veya pürülansında artış olup olmadığı sorgulandı. Bir veya daha fazla semptomu olan hastalar KOAH atak olarak kabul edildi.

4.2. Yapılan işlemler

Hastalara yatışlarının ilk gününde anamnezleri alınıp ayrıntılı FM yapıldı. Hemogram, geniş biyokimya, CRP, D-Dimer, fibrinojen, PA akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG), BNP, SFT ve EKO tetkikleri, taburcu olduklarında ve taburcu olduktan 3 ay sonra CRP, AKG, BNP ve SFT tetkikleri istendi.

Spirometrik değerlendirmeler V Max 22 (Sensor Medix, Solna, California) SFT cihazı ile yapıldı. Ölçümler GOLD rehberi göz önünde bulundurularak postbronkodilatör sonrası en az üç kez tekrarlandı ve en iyi değerler seçildi.

Çalışmaya alınan olgulardan arter kan gazı örnekleri radial arterden arter kan gazı analizi için özel hazırlanmış heparinize enjektörler ile alındı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında kan gazı analizöründe (Cobas b 221, Mannheim, Germany) iyon selektif elektrod metodu ile pO₂, pCO₂, pH ve sO₂ ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya alınan olguların transtorasik ekokardiyografik incelemesi iki ayrı kardiyolog tarafından GE Vivid 7 Dimension cihazı (Vingmend Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ve 2,5 MHz frekanslı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, C- Doppler ve akım doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Kayıtlar sırasında olgulara elektrokardiyografi (EKG) ve solunum monitörizasyonu uygulandı.

Transmitral akım doppleri incelemelerinde aşağıdaki parametrelere bakıldı:

1-E dalgası pik hızı (cm/sn): Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.

2- A dalgası pik hızı (cm/sn): Geç diyastolde pik transmitral atrial dolum hızı.

3- Deselerasyon zamanı (ms): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi.

4- Izovolumetrik relaksasyon zamanı (ms): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süre.

Tablo 7. Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Disfoksiyon Tanı Kriterleri (99).

	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu		
		1.derece	2.derece	3.derece
EF [*]	≤55			
E ^{**} /A ^{***}	-	<1	1-1,5	>1,5
DT [#] (msn)	-	>240	160-200	<160
IVRT [¥] (msn)	-	>90	<90	<70

* Ejeksiyon fraksiyonu

** Erken diyastolik pik transmitral dolum hızı

*** Geç diyastolik pik transmitral dolum hızı

Deselerasyon zamanı

¥ Izovolumetrik relaksasyon zamanı

Hastalardan BNP düzeyi için uygun tüpe kan numuneleri ayrıldı. Numuneler hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında uygun kitler kullanılarak (BNP Triage), Fluorescence Immunoassay ölçüm tekniği ile Biosite (California USA) cihazında çalışıldı.

İstatistiksel analizler SPSS Statistics 17.0 kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik verileri için ortalama değerler ve standart sapma hesaplandı. Ki-kare ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Karşılaştırılan verilerde p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya Ağustos 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Acil polikliniğine KOAH atakla başvuran 56 hasta alındı. Olguların 34'ü (%60,7) erkek, 22'si (39,3) kadındı. Olgular 40-86 yaş arasında olup, genel yaş ortalaması 66,0±9,2 yıl idi. Hastaların 21'inde (%37,5) izole diyastolik, 6'sında (%10,7) izole sistolik ve 2'sinde kombine tip (diyastolik+ sistolik) olmak üzere toplam 29'unda (%51,8) sol kalp yetmezliği gözlemlendi. Başka bir deyişle 8 hastada (%14,3) sistolik, 23 hastada (%41,0) diyastolik kalp yetmezliği belirlendi. Sol kalp yetmezliği olanlarda yaş ortalaması 65,5±8,7 iken olmayanlarda yaş ortalaması 66,5±9,9 olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri

	Sol Kalp Yetmezliği Olanlar (n:29)	Sol Kalp Yetmezliği Olmayanlar (n:27)	p
Cinsiyet			
Erkek	17 (30,4)	17 (30,4)	0,740
Kadın	12 (21,4)	10 (17,9)	
Yaş	65,5 (8,7)	66,5 (9,9)	0,658
KOAH*			
Evre 1	2 (3,6)	4 (7,1)	0,561
Evre 2	12 (21,4)	7 (12,5)	
Evre 3	12 (21,4)	12 (21,4)	
Evre 4	3 (5,4)	4 (7,1)	
Sigara			
Hiç içmeyenler	13 (%23,2)	10 (%17,9)	0,742
Halen içenler	7 (%12,5)	6 (%10,7)	
Bırakanlar	9 (%16,1)	11 (%19,6)	
Tandır yakanlar	12 (%21,4)	8 (%14,3)	
Sigara anamnezi (paket yılı)	25,1 (31,6)	26,6 (27,7)	0,70
Şikâyetlerin süresi(yıl)	7,5 (8,2)	10,3 (8,1)	0,153
Doktora ilk başvuru zamanı (yıl)	5,9 (7,5)	10,1 (7,3)	0,019
İlk başvurudaki en önemli şikâyet			
Nefes darlığı	21 (37,5)	25 (44,6)	0,267
Öksürükte artma	2 (3,6)	1 (1,8)	
Balgam miktarında artma	1 (1,8)	-	
Balgam pürülansında artma	-	1 (1,8)	
Halsizlik	1 (1,8)	-	
Göğüs ağrısı	2 (3,6)	-	
Bacaklarda şişlik	2 (3,6)	-	
Son 24 ay içerisinde			
Doktora başvuru sayısı	2,0 (2,8)	4,8 (4,6)	0,013
En son yatış zamanı (ay)	8,4 (8,0)	5,1 (5,6)	0,172
Hastaneye yatış sayısı	1,38 (1,6)	2,59 (3,5)	0,482
Hastanede en uzun yatış süresi(gün)	18,7 (15,7)	15,0 (6,0)	0,804

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 9. Olguların Başvurularındaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Sol Kalp Yetmezliği Olanlar (n:29)	Sol Kalp Yetmezliği Olmayanlar (n:27)	p
Dispne skalası			
BORG	4,55 (1,88)	5,26 (1,70)	0,140
MMRC*	3,07 (0,99)	3,19 (0,92)	0,582
FEV1 (L)	1,20 (0,43)	1,16 (0,54)	0,517
FEV1 (%)	51,5 (17,2)	49,7 (21,8)	0,501
FVC (L)	2,33 (0,65)	2,32 (0,87)	0,594
FVC (%)	79,2 (19,3)	76,7 (25,7)	0,380
FEV1 / FVC	52,1 (12,4)	50,3 (12,3)	0,790
AKG**			
pH	7,41 (0,41)	7,42 (0,04)	0,280
PaO2	51,9 (11,8)	54,0 (12,7)	0,330
PaCO2	40,1 (8,1)	40,1 (9,1)	0,980
sO2	84,2 (10,1)	84,7 (11,7)	0,40
PAB***	54,4 (25,5)	37 (15,7)	0,008
BMI#	29,3 (8,6)	27,7 (6,9)	0,718
D- Dimer	1627(1941)	817 (899)	0,003
CRP	3,7 (3,9)	3,3 (4,4)	AD ^φ
BNP	489 (662)	108 (188)	0,019
Fibrinojen	405 (167)	421 (134)	AD ^φ
Hb	15,4 (2,3)	15,6 (2,2)	AD ^φ
Hct	48,2 (7,5)	47,6 (7,2)	AD ^φ
BUN	27,2 (14,3)	19,2 (6,7)	0,039
Kreatin	1,0 (0,4)	0,9 (0,2)	AD ^φ
Na	138 (4,2)	139 (2,6)	AD ^φ
K	4,7 (0,5)	4,4 (0,5)	0,034
AST	47,6 (77,9)	25,8 (15,1)	AD ^φ
ALT	68,2 (188)	27,9 (33)	AD ^φ
LDH	338 (109)	322 (167)	AD ^φ
Total bilirubin	0,7 (0,5)	0,5 (0,2)	AD ^φ
Direkt bilirubin	0,3 (0,2)	0,2 (0,1)	AD ^φ

* Modifiye Medical Research Council

** Arter Kan Gazı

***Pulmoner Arter Basıncı

Vücut Kitle İndeksi

φ İstatiksel olarak anlamlı değil

Hastalar KOAH evreleri yönüyle GOLD 2009 rehberi göz önünde bulundurularak sınıflandırıldı. Kalp yetmezliği olan grupta 2 olguda (%3,6) Evre 1, 12 olguda (%21,4) Evre 2, 12 olguda (%21,4) Evre 3 ve 3 olguda (%5,4) Evre 4 düzeyinde KOAH tespit edildi. Kalp yetmezliği olmayan grupta ise 4 olguda (%7,1) Evre 1, 7 olguda (%12,5) Evre 2, 12 olguda (%21,4) Evre 3, 4 olguda (%7,1) Evre 4 düzeyinde KOAH tespit edildi. Kalp yetmezliği olan olgular daha erken evrelerde idi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,561$) (Tablo 8).

Hastaların 23'ünün (%41,1) hiç sigara içmediği, 13 hastanın (%23,2) aktif sigara içicisi olduğu ve 20 hastanın (%35,7) ise sigarayı bırakmış oldukları öğrenildi. Tandır yakmaya bağlı biomass maruziyeti ise 20 kadın hastada (%35,7) saptandı. Kalp yetmezliği olan grup 13'ü (%23,2) hiç sigara içmeyen, 7'si (%12,5) aktif içen, 9'u (%16,1) sigarayı bırakan ve 12'si (%21,4) tandır yakma öyküsü olan hastalardan oluşurken kalp yetmezliği olmayan grupta bu sayılar sırasıyla 10 (%17,9), 6 (10,7), 11 (%19,6) ve 8 (%14,3) idi. Ortalama sigara tüketimi kalp yetmezliği olanlarda $25,1\pm 31,6$ paket yılı iken kalp yetmezliği olmayanlarda $26,6 \pm 27,7$ paket yılı olarak saptandı. Gruplar arasında sigara içme durumu ve biomass maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,742$).

Kalp yetmezliği olan grupta şikâyetlerin ortalama $7,5\pm 8,2$ yıl, yetmezliği olmayan grupta ise ortalama $10,3\pm 8,1$ yıl önce başladığı saptandı. Yetmezliği olan grupta ilk doktora başvuru zamanı ortalama $5,9\pm 7,5$ yıl iken yetmezliği olmayan grupta $10,1\pm 7,3$ yıl olarak saptandı. Son 24 ay içerisinde sol kalp yetmezliği olan grubun KOAH atakla hastaneye ortalama $1,38\pm 1,6$ kez yattıkları, en uzun yatış sürelerinin ortalama $18,7\pm 15,7$ gün olduğu ve en son hastaneye ortalama $8,4\pm 8$ ay önce yattıkları görülürken bu değerlerin kalp yetmezliği olmayanlarda sırasıyla $2,6\pm 3,6$ kez, $15,0\pm 6$ gün ve $5,2\pm 5,7$ ay olduğu saptandı.

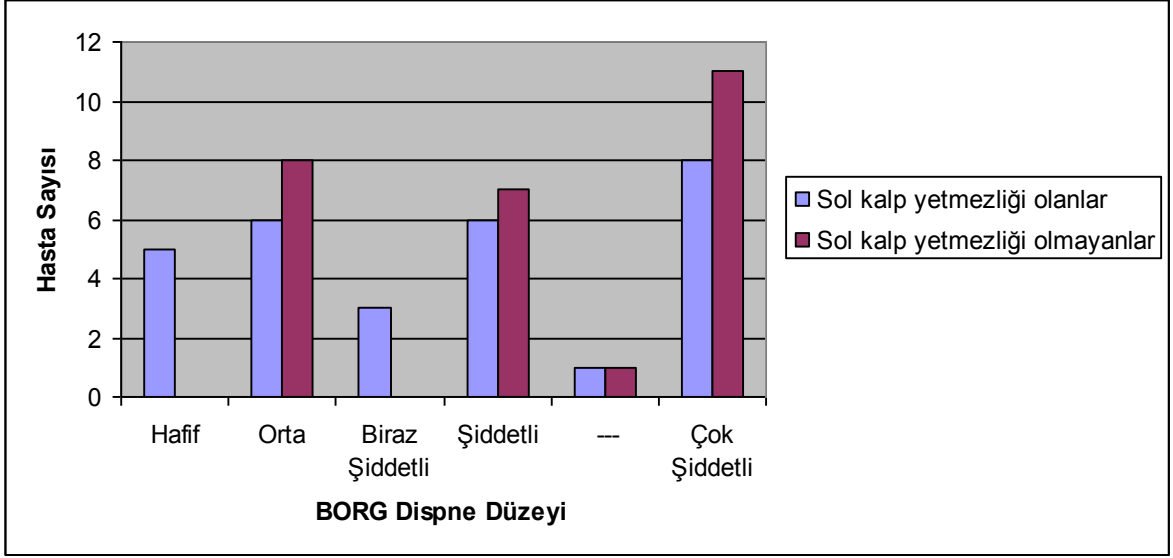
Nefes darlığının her iki hasta grubunda doktora başvurmadaki en önemli semptom olduğu görülürken kalp yetmezliği olanların 21 'inde (%37,5), kalp yetmezliği olmayanların ise 25'inde (%44,6) doktora başvurmadaki en önemli semptom olduğu gözlemlendi (Tablo 8).

Kalp yetmezliği olan gruptaki olguların 24'ü (%82,7) son beş yılda pnömokok ve grip aşılı olmalarına rağmen, 2 olgunun (%6,8) bir önceki sonbaharda grip aşısı, 1 olgunun (%3,4) son 5 yıl içinde Pnömomokok aşısı ve 2 olgunun (%6,8) her iki aşığı da olduğunu gözlemledik. Kalp yetmezliği olmayan olgular arasında hiç aşı yaptırmayanların sayısı

20 (%74,0), bir önceki sonbaharda grip aşısı yaptıranların sayısı 4(%14,8), her iki aşığı yaptıranların sayısı 3 (%11,1) olarak bulunurken bu grupta pnömokok aşısı yaptıran olmadığını gözlemledik. İki grup arasındaki aşılama oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p=0,540).

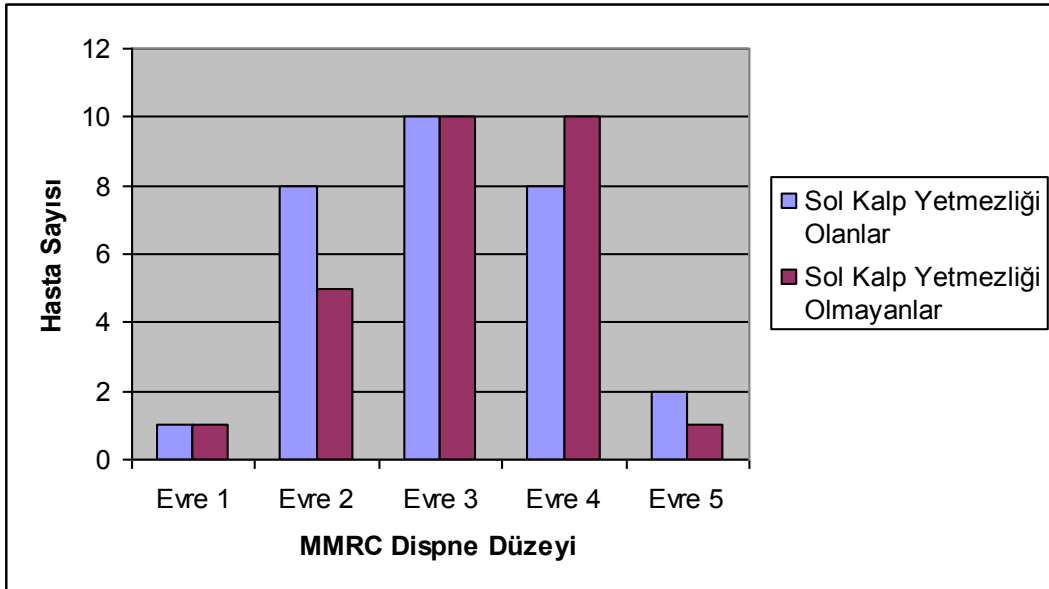
Dispne şiddetini belirlemek amacıyla hastalara Modifiye Borg Dispne Skalası ve Modifiye *Medical Research Council* (MMRC) dispne skalası anketleri uygulandı. BORG dispne skalasına göre kalp yetmezliği olan grupta dispne derecesi ortalama $4,5 \pm 1,8$ iken kalp yetmezliği olmayan grupta $5,7 \pm 1,7$ idi (p= 0,140). MMRC dispne skalasına göre kalp yetmezliği olan grupta dispne derecesi $3,1 \pm 1,0$ iken, olmayan grupta $3,2 \pm 0,9$ idi (p=0,582). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. BORG dispne skalasına göre hastaların nefes darlığı derecesi 5 hastada (%8,9) hafif, 14 hastada (%25) orta, 3 hastada (%5,4) biraz şiddetli, 13 hastada (%23,2) şiddetli, 2 hastada (%3,6) şiddetli-çok şiddetli arası ve 19 hastada (%33,9) çok şiddetli olarak saptandı. MMRC dispne skalasına göre olguların 2'sinde (%3,6) evre 1, 13'ünde (%23,2) evre 2, 20'sinde (%35,7) evre 3, 18'inde (%32,1) evre 4 ve 3'ünde (%5,4) evre 5 şiddetinde dispne gözlemlendi.

Kalp yetmezliği olan gruptaki olguların dispne dereceleri BORG dispne skalasına göre 5 olguda (%8,9) hafif, 6 olguda (%10,7) orta, 3 olguda (%5,4) biraz şiddetli, 6 olguda (%10,7) şiddetli, 1 olguda (%1,8) şiddetli-çok şiddetli arası ve 8 olguda (%14,3) çok şiddetli düzeyde olduğu gözlemlendi. Kalp yetmezliği olmayan grupta 8 olguda (%14,3) orta, 7 olguda (%12,5) şiddetli, 1 olguda (%1,8) şiddetli-çok şiddetli arası ve 11 olguda (%19,6) çok şiddetli düzeyde dispne gözlemlendi. Sol kalp yetmezliği olan ve olmayan olgularda BORG dispne skalasına göre dispne dereceleri şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sol Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayan Olgularda BORG Dispne Dereceleri

Kalp yetmezliği olan gruptaki olguların dispne dereceleri MMRC dispne skalasına göre 1 olguda (%1,8) Evre 1, 8 olguda (%14,3) Evre 2, 10 olguda (%17,9) Evre 3, 8 olguda (%14,3) Evre 4 ve 2 olguda (%3,6) Evre 5 düzeyinde dispne olduğu gözlemlendi. Kalp yetmezliği olmayan grupta ise 1 olguda (%1,8) Evre 1, 5 olguda (%8,9) Evre 2, 10 olguda (%17,9) Evre 3, 10 olguda (%17,9) Evre 4 ve 1 olguda (%1,8) ise Evre 5 düzeyinde dispne olduğu gözlemlendi. Sol kalp yetmezliği olan ve olmayan olgularda MMRC dispne skalasına göre dispne dereceleri şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Sol Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayan Olgularda MMRC Dispne Skalasına Göre Dispne Dereceleri

Kalp yetmezliğinin eşlik ettiği KOAH hastaları ile izole KOAH hastaları arasında başvuru spirometrik parametreler ve arter kan gazı değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 9). Kalp yetmezliği olan grupta ortalama FEV1 değeri 1,2 (%51,5) L, FVC değerleri 2,3 (%79,2) L iken, kalp yetmezliği olmayan grupta FEV1 değerleri 1,15 (%49,5) L ve FVC değerleri 2,3 (%76,3) L olarak ölçüldü. Kalp yetmezliği olan grupta ortalama pH: 7,41 PaO₂: 51,9 mmHg PaCO₂: 40,1 mmHg ve SaO₂: %84,2 olduğu gözlenirken kalp yetmezliği olmayan grupta bu değerler sırasıyla ortalama 7,42, 54,0, 40,1 ve 84,7 olarak ölçüldü.

Kalp yetmezliği olan grupta ortalama vücut kitle indeksi 29,3±8,6 iken kalp yetmezliği olmayan grupta bu değer 27,7±6,9 idi. İki grup arasında vücut kitle indeksi yönüyle anlamlı bir istatikselsel fark saptanmadı (p=0,718).

Kalp yetmezliği olan grupta ortalama pulmoner arter basıncı 54,4±25,5 mmHg olarak saptanırken, kalp yetmezliği olmayan grupta pulmoner arter basıncı ortalama 37±15,7 mmHg olarak saptandı. Aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı idi (p= 0,008).

Kalp yetmezliği olan grupta D-dimer düzeyi 1627±1941 iken yetmezliği olmayan grupta 817±899 olarak ölçüldü (p=0,003). BNP düzeyi yetmezliği olan grupta 489±662 olarak ölçülürken yetmezliği olmayan grupta 108±(188) idi (p=0,019). BUN değerleri yetmezliği olan grupta 27,2±14,3 iken yetmezliği olmayan grupta 19,2±6,7 idi (p=0,039). Potasyum değerleri yetmezliği olan grupta 4,7±0,5 iken yetmezliği olmayan grupta 4,4±0,5 olarak saptandı (p=0,034). Diğer biyokimyasal ve hemogram değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 9).

Nefes darlığınının 46 olgu (%82,1) ile hastaneye başvurmada en önemli semptom olduğu görüldü. Genel olarak, tüm olgularda nefes darlığı, 40 olguda (%71,4) halsizlik, 33 olguda (%58,9) balgam pürülansında artış, 30 olguda (%53,6) balgam miktarında artış, 26 olguda (%46,4) çarpıntı, 26 olguda (%46,4) baş ağrısı, 25 olguda (%44,6) göğüs ağrısı, 25 olguda (%44,6) iştahsızlık, 24 olguda (%32) öksürükte artış ve 18 olguda (%32,1) kilo kaybı şikâyetleri vardı.

Kalp yetmezliği olan grupta 21 olguda (%37,5) nefes darlığı, 2 olguda (%3,6) öksürükte artma, 2 olguda (%3,6) göğüs ağrısı, 2 olguda (%3,6) bacaklarda şişlik, 1 olguda (%1,8) halsizlik ve 1 olguda (%1,8) balgam miktarında artmanın hastaneye

başvurmalarındaki en önemli neden olduğu görüldü. Kalp yetmezliği olmayan grupta ise, 25 olguda (%44,6) nefes darlığında artma, 1 olguda (%1,8) öksürükte artma ve 1 olguda (%1,8) balgam pürülansında artma hastaneye başvurularındaki en önemli neden olduğu görüldü.

Hastaların 7'sinde (%12,5) diyabet, 9'unda(%16,1) koroner arter hastalığı, 11'inde (%19,6) hipertansiyon, 6'sında (10,7) guatr, 1'inde (%1,8) aritmi, 1'inde (%1,8) glokom, 5'inde (%8,9) benign prostat hipertrofisi, 2'sinde (%3,6) hepatit C ve 1'inde (%1,8) aort darlığı tespit edilirken 3 hastada (%5,4) tüberküloz öyküsü vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Eşlik Eden Hastalıklar

	<i>n</i>	%
Tip 2 diyabet	7	12,5
Koroner arter hastalığı	9	16,1
Hipertansiyon	11	19,6
Guatr	6	10,7
Aritmi	1	1,8
Glokom	1	1,8
BPH	5	8,9
Hepatit C	2	3,6
Aort darlığı	1	1,8
Geçirilmiş tbc öyküsü	3	5,4

KOAH atak nedenlerine bakıldığında 15 hastada (%26,8) viral enfeksiyon, 14 hastada (%25) pnömoni, 25 hastada (44,6) yetersiz veya düzensiz ilaç kullanımı, 6 hastada (%10,7) yetersiz oksijen kullanımı, 1 hastada (%1,8) pulmoner emboli, 1 hastada (%1,8) sedatif ilaç kullanımı, 2 hastada (%3,6) elektrolit bozukluğu, 1 hastada (%1,8) rakım değişikliği ve 3 hastada (%5,4) unregüle diyabet muhtemel atak nedeni olarak belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Muhtemel KOAH Atak Nedenleri

	<i>n</i>	%
Viral enfeksiyon	15	26,8
Pnömoni	14	23
Uygunsuz ilaç kullanımı	25	44,6
Yetersiz oksijen kullanımı	6	10,7
Pulmoner emboli	1	1,8
Sedatif ilaç kullanımı	1	1,8
Elektrolit bozukluğu	2	3,6
Rakım değişikliği	1	1,8
Kontrolsüz diyabet	3	5,4

Hastalar düzenli bronkodilatör, inhaler steroid ve kardiyak ilaç kullanımı yönüyle değerlendirildiğinde 38 hastanın (%67,9) düzenli olarak en az bir bronkodilatör kullandığı, 33 hastanın (%58,9) inhaler steroid kullandığı ve 3 hastanın (%5,4) ise düzenli olarak kardiyak ilaç kullandığı saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Olgularda Düzenli İlaç Kullanımı

	<i>n</i>	%
Bronkodilatör ilaç	38	67,9
İnhaler steroid	33	58,9
Kardiyak ilaç	3	5,4

Sol kalp yetmezliği saptanan hastalar kalp yetmezliklerinin sistolik veya diyastolik olmasına göre sınıflandırıldı. Diyastolik kalp yetmezliği olanlar birinci derece diyastolik disfonksiyon, ikinci derece diyastolik disfonksiyon ve üçüncü derece diyastolik disfonksiyon olarak sınıflandırıldı. Yirmi dokuz hastada (%51,8) sol kalp yetmezliği saptandı. Kalp yetmezliği olan hastaların 21'inde (%72,4) izole diyastolik yetmezlik, 6 hastada (%20,7) izole sistolik yetmezlik ve 2 hastada (%6,8) ise diyastolik ve sistolik kalp yetmezliğinin birlikte olduğu gözlemlendi. Hastaların 12'sinde (%41,4) birinci derece, 9'unda (%31,0) ikinci derece ve 2'sinde (6,8) üçüncü derecede diyastolik disfonksiyon tespit edildi. Sol kalp yetmezliği saptanan hastaların 17'si (%58,6) erkek, 12'si (%41,4) kadın idi (Tablo 13).

Tablo 13. Olgularda Sol Kalp Yetmezliği Sıklığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	<i>Erkek</i>		<i>Kadın</i>		<i>Toplam</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
İzole sistolik yetmezlik	5	17,2	1	3,4	6	20,7	0,094
İzole diyastolik yetmezlik	10	72,4	11	38,0	21	72,4	0,145
Evre 1	4	13,7	8	27,6	12	41,4	0,022
Evre 2	6	20,7	2	6,8	8	27,6	0,240
Evre 3	-	-	1	3,4	1	3,4	0,730
Sistolik+diyastolik yetmezlik	2	6,8	-	-	2	6,8	0,740
Toplam	17	58,6	12	41,4	29	100	

Kalp yetmezliği olanlarda öksürükte artış şikayeti 15 hastada (%51,7) gözlenirken kalp yetmezliği olmayanların 17'sinde (%63) öksürükte artış vardı ($p=0,396$). Kalp yetmezliği olanlarda balgam miktarındaki artış 16 hastada (%55,2)

gözlenirken kalp yetmezliği olmayanların 14'ünde (%51,9) balgam miktarında artış saptandı (p=0,803). Balgam pürülansında artış kalp yetmezliği olan hastaların 16'sında (%55,2) saptanırken kalp yetmezliği olmayanların 17'sinde (% 63) saptandı (p=0,554). Olgularda kalp yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında Anthonisen sınıflamasında belirtilen semptomlar açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kalp Yetmezliği Olan ve Olmayanlarda Anthonisen Kriterlerinin Karşılaştırılması

	<i>Sol kalp Yetmezliği Olanlar</i>		<i>Sol Kalp Yetmezliği Olmayanlar</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Öksürükte artış	15	51,7	17	63	0,396
Balgam miktarında artış	16	55,2	14	51,9	0,803
Balgam pürülansında artış	16	55,2	17	63	0,554

Kalp yetmezliği olan grupta ortalama yatış süresi $7,6 \pm 4,2$ gün iken, kalp yetmezliği olmayan grupta bu değer $7,1 \pm 4,9$ gün olarak saptandı. Kalp yetmezliği olan grupta 28 (%96,6) olgu şifa ile taburcu edilirken 1 (%3,4) olgu ex oldu. Kalp yetmezliği olmayan grupta 25 olgu (%92,6) şifa ile taburcu olurken, 2 olgu (%7,4) kendi isteği doğrultusunda taburcu oldu.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemize KOAH atakla başvuran hastalarda konjestif kalp yetmezliği sıklığına ve konjestif kalp yetmezliğinin atak sıklığı ve şiddetine etkisine baktık. Olguların 29'unda (%51,8) sol kalp yetmezliği saptandı. Yirmi bir hastada (%37,5) izole diyastolik yetmezlik, 6 hastada (%10,7) izole sistolik yetmezlik ve 2 hastada (%3,6) ise diyastolik ve sistolik kalp yetmezliğinin birlikte olduğu saptandı. Diyastolik disfonksiyon saptadığımız hastaların 12'sinde (%21,4) birinci derece, 9'unda (%16,1) ikinci derece ve 2'sinde (%3,6) üçüncü derecede diyastolik disfonksiyon vardı.

Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastaların dışlanmadığı çalışmamıza alınan olguların GOLD 2009 KOAH rehberine göre 6'sında (%10,7) evre 1, 19'unda (%33,9) evre 2, 24 hastada (%42,8) evre 3 ve 7 hastada (%12,5) evre 4 KOAH tespit ettik. KOAH'ın evresiyle kalp yetmezliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamamıza rağmen sol kalp yetmezlikli hastaların büyük çoğunluğunun Evre 2 KOAH hastası olduğunu gözlemledik.

Son iki yıl içerisinde hastaneye yatış sayısı kalp yetmezliği olanlarda ortalama $1,4\pm 1,6$ kez iken kalp yetmezliği olmayanlarda $2,6\pm 3,5$ idi ($p=0,482$). Kalp yetmezliği olan gruptaki hastaların hastaneye son yatışlarından bu yana geçen süre $8,4\pm 8,0$ ay iken, kalp yetmezliği olmayanlarda $5,1\pm 5,6$ ay olarak saptandı ($p=0,172$). Kalp yetmezliği olan gruptaki hastalar son 2 yıl içinde doktora ortalama $2,0\pm 2,8$ defa başvururken, kalp yetmezliği olmayan gruptaki hastalarda bu sayının $4,8\pm (4,6)$ olduğu gözlemlendi ($p=0,013$). İlk gruptaki hastaların hastanede en uzun yatış süreleri ortalama $18,7\pm 15,7$ iken, diğer grupta $15,0\pm 6,0$ olarak gözlemlendi ($p=0,804$). Kalp yetmezliği olan grupta toplam yatış süresi $7,6\pm 4,2$ gün iken, diğer grupta $7,1\pm 4,9$ gün olarak gözlemlendi ($p=0,320$). Kalp yetmezliği olan gruptaki hastaların hastaneye yatış sayısının ve doktora başvuru sayısının kalp yetmezliği olmayanlara göre daha az olduğu, hastanede toplam yatış sürelerinin ise daha uzun olduğu gözlemlendi. Doktora başvuru ve hastaneye yatış sayılarındaki azlık hastaların daha erken evre KOAH olmalarıyla açıklanabilir. Benzer şekilde hastaneye yatış süresinin uzaması da iki hastalığın birlikte bulunması nedeniyle olabilir.

Önceki çalışmalara bakıldığında ağırlıklı olarak KOAH'lı hastalarda sistolik kalp yetmezliğinin araştırıldığı görülmektedir. Olguların çoğunluğunu stabil olan şiddetli

KOAH hastasının oluşturduğu, koroner arter öyküsü olanların dışlandığı dokuz çalışmada sol kalp yetmezliği prevalansına bakılmış. Bu dokuz çalışmanın dördünde (n=98) sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu (EF)<%40-50) saptanmamış (99-102). Diğer beş çalışmada ise (n=283) sol ventrikül sistolik disfonksiyon prevalansı %3,8-16 arasında bulunmuş (103-107).

Yine koroner arter öyküsü olan hastaların dışlandığı ancak KOAH atak durumunda olan hastalarla yapılan üç çalışma incelendiğinde, çalışmaların birinde (n=10) sol ventrikül sistolik disfonksiyon prevalansı %0 olarak görülmüş (108). Diğer iki çalışmada (n=99) ise prevalans %23 ve %32 oranlarında görülmüş (109,110).

Hikayesinde koroner arter hastalığı olanların dışlanmadığı, hastaların yaş aralığının 59-74 olduğu ve sol ventrikül sistolik disfonksiyon kriteri olarak ejeksiyon fraksiyonununun %≤45 olarak kabul edildiği altı çalışma incelendi. Altı çalışmanın beşindeki olgular ağırlıklı olarak hafif ve stabil KOAH iken diğer bir çalışmaya atak durumundaki KOAH veya astım hastalığı olanlar alınmış. Beş çalışmada (111-115) sol ventrikül sistolik disfonksiyon prevalansı %10 (n=27) ve %46 (n=37) aralığında saptanırken atak halindeki KOAH veya astım hastalarının alındığı diğer çalışmada sol ventrikül sistolik disfonksiyon (LVSD) (LVEF<%45) prevalansı %21 olarak görülmüş (116).

F.H. Rutten ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 65 yaş ve üzerindeki 405 hastada KOAH ve sol kalp yetmezliği birlikteliği araştırılmış. Daha önce kalp yetmezliği tanısı, şiddetli psikiyatrik hastalık tanısı olan, immobil veya terminal dönemdeki hastalar çalışma dışı bırakılmış. Olguların 83'ünde (%20,5) kalp yetmezliği tespit edilmiş. Bunun 33'ünde sadece kalp yetmezliği varken, 50 hastada (12,3) kalp yetmezliğine KOAH'ın eşlik ettiği görülmüş. 83 hastanın 42'sinde (%50,6) sol ventrikül sistolik disfonksiyon olduğu, 41'inde (%49,4) izole diyastolik kalp yetmezliği olduğu görülmüş (117).

Render ML ve ark. atak ile başvuran ve obstrüksiyon derecesine göre orantısız dispne şikayeti olan 77 KOAH hastasında, radyonüklid ventrikülografi yöntemi ile sol kalp yetmezliği araştırmışlar. Hastaların 25'inde (%32,5) sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu<%40) saptanmış (118).

M. Büyüksirin ve ark. ileri evre KOAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarını araştırmışlar. Bu çalışmaya 4'ü kadın olmak üzere toplam 38 hasta alınmış. Yaş ortalaması $65,87 \pm 9,99$ olan hastaların KOAH dereceleri GOLD'a göre evrenmiş. 22 hastada evre 4, 16 hastada evre 3 KOAH tespit edilmiş. Hastaların 24'ünde pulmoner hipertansiyon saptandığı belirtilen çalışmada sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gözlenmezken 32 hastada (%84,2) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gözlenmiş (119).

Boussuges ve ark. daha önce kalp yetmezliği öyküsü olmayan 34 orta ve ağır evrelerdeki KOAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişler. Bu çalışmada KOAH hastalarında sol ventrikül doluşunun bozulmuş olduğu dolayısıyla sağlıklı kontrol grubuna göre sol ventrikül diyastolik disfonksiyon sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmişler (120).

Söz konusu çalışmalarda diyastolik disfonksiyon oranlarının bizim çalışmamıza oranla daha fazla olması, çalışmaya alınan olguların ileri evre (Evre 3 ve Evre 4) KOAH hastası ve buna bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin daha fazla olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmaların çoğuna paralel olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyon görülme sıklığının sol ventrikül sistolik disfonksiyon sıklığından daha fazla olduğunu gördük. Bu durum KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyon görülme sıklığının fazla olması (121) ile açıklanabilir.

Curkendall ve ark. KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların (aritmi, angina, akut myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme, pulmoner emboli) prevalansını ve KOAH'a etkisini araştırmak amacıyla retrospektif bir araştırma yapmışlar. Çalışmaya 1997-2000 yılları arasında 40 yaş ve üstü KOAH tanısı almış 11.493 hasta alınmış. Hastalar KOAH ve astım hastalığı olmayanlar ile karşılaştırılmış. Sonuçta KOAH'ı olan grupta kardiyovasküler hastalık prevalansının daha fazla olduğu, KOAH'lı hastalar içerisinde ise kardiyovasküler sistem hastalığı olan grubun hastaneye yatma oranlarının daha fazla olduğu görülmüş (122).

Bizimki de dahil olmak üzere çalışmaların çoğunda KOAH'lı hastalarda sol kalp yetmezliğinin sık olduğu görülmektedir (Tablo 15). Bu bulgular doğrultusunda benzer semptomları ve ortak etiyolojik faktörleri olması nedeni KOAH'ı bulunan hastalarda

olası bir kalp yetmezliğinin atlanmaması için hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi gerekir.

Tablo 15. KOAH' ılı Hastalarda Sol Kalp Yetmezliği İle İlgili Yapılan Çalışmalar

	Yaş ortalaması	Olgu sayısı	Çalışma grubu	LVSD*	LVDD* *	Yöntem	Dışlama kriteri
Olvey (99)	61	18	KOAH	%0 LVEF***<%50	-	RVG ^Φ	KAH
Yamaoka (100)	60	15	Stabil KOAH	%0 LVEF<%50	-	RVG+ sağ VG [¥]	KAH, HT
Schena (101)	62	30	KOAH-Kor pulmonale	%0 LVEF<%50	-	EKO [#] + sağ VG	KAH, HT
Boussuges (102)	60	34	Şiddetli KOAH	%0 LVEF<%50	-	EKO	KAH, HT
Christianson (103)	54	30	KOAH	%16 LVEF<%45	-	Sol VG	KAH, HT, DM
Matthay (104)	53	30	KOAH	%10 LVEF<%50	-	RVG	KAH, HT
Slutsky (105)	52	37	KOAH	%11 LVEF<%45	-	RVG	-
Song (106)	64	29	KOAH-Kor pulmonale	%7 LVEF<%50	-	RVG	KAH, HT
Vizza (107)	54	168	Şiddetli KOAH	%3,8 LVEF<%45	-	EKO+RVG+Sağ VG	KAH
Jardin (108)	68	10	KOAH, PHT	%0 LVEF<%45	-	EKO	KAH
Incalzi (109)	63	22	KOAH	%23 LVEF<%50	-	RVG	KAH, HT, DM,
Render (110)	66	77	KOAH	%32 LVEF<%40	-	RVG	KAH
Kline (111)	62	27	KOAH	%10 LVEF<%40	-	EKO+RVG	-
Zema (112)	61	37	KOAH	%46 LVEF<%50	-	RVG	KAH
Steele (113)	60	120	Şiddetli KOAH	%21 LVEF<%40	-	RVG	-
Berger (114)	67	36	Stabil KOAH	%14 LVEF<%40	-	RVG	KAH
MacNee (115)	59	45	Hipoksik KOAH	%36 LVEF<%50	-	RVG	KAH
McCullough (116)	62	417	KOAH ve Astım atak	%21	-	Klinik	-
Boudestein (140)	78	244	KOAH	%11,1 LVEF<45	%23	EKO	-
Macchia (141)	60	218	KOAH	%13,7 LVEF<40	%3,2	EKO	-
Abroug (142)	68	148	KOAH atak	%11,4 LVEF<45	%32,4	EKO Klinik	KAH
Çalışmamız	66	56	KOAH atak	%14 LVEF<%55	%41	EKO	-

* Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
 ** Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
 *** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 Φ Radyonüklid ventrikülografi
 # Ekokardiyografi
 ¥ Ventrikülografi

Myokard enfarktüsü sol kalp yetmezliği gelişiminde en önemli faktörlerden biridir (123). KOAH' a bağlı hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda artmış sistemik inflamasyon

ve buna bağlı olarak artmış ateroskleroz riski vardır. Sonuçta bu hastalarda myokart infarktüs sıklığı artmıştır. Gelişen miyokart infarktüsü nedeniyle ölüm riskinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve bunun yaş, cinsiyet ve sigara içim öyküsünden bağımsız olduğu görülmüştür (124,125).

KOAH'ta çeşitli mekanizmalar sonucunda pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyona yol açan en önemli faktör alveoler hipoksidir. Hipoksi sonucunda pulmoner damarlarda vazokonstrüksiyon meydana gelir. Zamanla pulmoner vasküler yatakta yapısal değişiklikler ve yeniden yapılanmaya bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişir (126). KOAH'ndaki sistemik inflamasyon, bu hastalardaki iskemik kalp hastalığının ve aterosklerozun patogenezinde sorumlu tutulmuştur (125). Değişik mekanizmalar KOAH'lı hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu açıklayabilir. PH nedeniyle sağ ventrikül hipertrofisi ile ventrikül daha kompliant hale gelir, diyastolik fonksiyon azalır ve sonuçta sağ ventrikül dilate olur. Bu durumda erken diyastol esnasında ventriküler septum sol ventriküler kaviteye doğru yer değiştirir. Sonuçta sol ventriküler konfigürasyon bozulur. Bu da sol ventrikül doluşunu bozar.

Sol kalp yetmezliği olan grupta ortalama pulmoner arter basıncının ($54,4 \pm 25,5$) sol kalp yetmezliği olmayan gruba ($37 \pm 15,7$) göre daha yüksek olduğunu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p=0.008$) gözlemledik.

Funk GC ve ark. 22 KOAH hastası ile yaptığı bir çalışmada 13 hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapmışlar. Bu çalışmada pulmoner hipertansiyon varlığında sol ventrikül diyastolik disfonksiyon daha belirgin olmakla birlikte pulmoner hipertansiyon olsun ya da olmasın KOAH'da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir (127).

Yılmaz R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmoner hipertansiyon ve sol kalp fonksiyonları arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmaya 24 sağlıklı kişi, 24 KOAH'ı olup pulmoner hipertansiyonu olmayan hasta ve 20 KOAH ve pulmoner hipertansiyonu olan hasta alınmış. Ekokardiyografi ile sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi hesaplanmış. Sonuçta pulmoner hipertansiyonu ve KOAH'ı olan grupta sol ventrikül miyokardiyal performans indeksinin diğer iki gruba oranla daha yüksek olduğunu dolayısıyla pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda sol ventrikül fonksiyonlarında da etkilenmenin olduğunu saptamışlar (128).

KOAH ve sol kalp yetmezliği yaşlı hastalarda görülen dispnenin en sık iki nedenidir ve gün geçtikçe her iki hastalıkta da artış olmaktadır (129-133). Çalışmamızda sadece KOAH'ı olanlar ve sol kalp yetmezliğinin eşlik ettiği KOAH'lı olgularda doktora ilk başvurmadaki en sık semptomun dispne olduğu gözlemledik. Dispne dışında öksürükte artma, balgam miktarında ve balgam pürülansında artma, halsizlik, göğüs ağrısı ve bacaklarda şişliğin diğer doktora başvurma nedenleri olduğunu gözlemledik. Doktora ilk başvuru semptomu göz önüne alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmezken mevcut şikyetler ile doktora ilk başvuru zamanı sorgulandığında kalp yetmezliği olmayan gruptaki hastaların daha önce doktora başvurduklarını gözledik.

KOAH ve sol kalp yetmezliği birlikteliğinin saptanması risk faktörlerinin ve semptomların ortak olması ve KOAH'lı hastalarda meydana gelen hiperinflasyon nedeniyle ekokardiyografik incelemenin optimal yapılamaması nedeniyle zor olmaktadır (134-135).

Dispne şiddetinin daha objektif olarak tespit edildiği MMRC ve BORG dispne skalaları kullanılarak yapılan dispne düzeyi tespitinde kalp yetmezliği olmayan grupta dispnenin daha şiddetli olduğunu ancak istatiksel olarak bir fark olmadığını gözledik. Sonuçta dispne düzeyinin KOAH'lı hastalarda kalp yetmezliği tanısını destekleyici yönde bir ayırt ediciliğinin olmadığı sonucuna vardık.

BNP acil servise dispne ile başvuran hastalarda dispnenin KOAH'a veya sol kalp yetmezliğine mi bağlı olduğunu belirlemede faydalı bir testtir (136,137). Bununla birlikte akut hipoksemik KOAH ataklarında, muhtemelen sağ ventriküldeki basınç ve/veya volüm yüklenmesine bağlı olarak da BNP seviyesinde artış olabilir. Ancak bu artış sol kalp yetmezliğindeki kadar belirgin değildir (138).

Çalışmamızda kalp yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında BNP seviyeleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da ortalama BNP seviyeleri normal seviyenin üzerinde bulundu. KOAH atağa sol kalp yetmezliğinin eşlik ettiği grupta ortalama BNP seviyesi (489±662) sadece KOAH atağı olanlara göre (108±188) istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (p=0.019). Kalp yetmezliği olan grup diyastolik ve sistolik yetmezlik olarak kendi arasında BNP yönünden karşılaştırıldı. İzole sistolik yetmezliği olan grupta ortalama BNP seviyesi 812,6±807,3 iken, izole diyastolik yetmezliği olan

grupta ortalama BNP seviyesi 316,1±551 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,049$). İzole diyastolik yetmezliği olan grubun ortalama BNP seviyesinin (316,1±551), sol kalp yetmezliği olmayanların BNP seviyesine (108±188) oranla daha fazla idi.

McCullough PA. ve ark. yaptığı bir çalışmaya acil servise KOAH veya astım atağı ile başvuran ve daha önce kalp yetmezliği öyküsü olmayan 417 hasta alınmış. 87 olguda (%20,9) sol kalp yetmezliği tespit edilmiş. Kalp yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında BNP düzeyi karşılaştırılmış. Sonuçta kalp yetmezliği olan grupta ortalama BNP düzeyi 587±426, diğer grupta ise ortalama BNP düzeyi 108,8±221,3 olarak ölçülmüş. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,0001$) (116).

Rutten ve ark. yaptığı bir çalışmaya pratisyen hekimler tarafından KOAH tanısı konulan toplam 200 stabil KOAH hastası alınmış. Semptom ve SFT bulguları göz önüne alındığında hastaların 118'inde KOAH olduğu saptanmış. GOLD kriterlerine göre hastalar gruplandırıldığında 37 hastanın (%31,4) hafif, 64 hastanın (%54,2) orta ve 17 hastanın (%14,4) ağır KOAH olduğu gözlenmiş. Çalışmaya alınan hastalar arasında 29'u (%14,5) sistolik, 22'si (%11) izole diyastolik olmak üzere toplam 51 (%25,5) hastada sol kalp yetmezliği gözlenmiş. KOAH evresi ile sol kalp yetmezliği arasında herhangi bir korelasyon bulunmamış. Yine hastalar BNP seviyeleri yönünden karşılaştırılmış. Sistolik kalp yetmezliği olanlarda BNP seviyesinin diyastolik kalp yetmezliği olan gruba göre daha yüksek olduğu gözlenmiş (139).

Morrison ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya acil servise nefes darlığı ile başvuran 65 hasta alınmış. Daha önce pulmoner hastalığı öyküsü olan fakat nefes darlığındaki artma sebebinin sol kalp yetmezliği olduğu tespit edilen hastaların ($n=54$) BNP seviyesinin (731 pg/ml), daha önce kalp yetmezliği bulunan ancak nefes darlığının artma sebebinin KOAH olduğu tespit edilen hastaların ($n=11$) BNP seviyelerinden (47 pg/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış (129).

Boudestein ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya pratisyen hekimler tarafından tanı konulmuş 65 yaş ve üstü toplam 405 stabil KOAH hastası alınmış. Hastalar GOLD kriterleri ve semptomlarına göre tekrar gözden geçirilmiş ve 244 hastada KOAH olduğu, yaş ortalamasının ise 78,2±5,1 olduğu gözlenmiş. Bu hastalara yapılan ileri

tetkikler sonucunda 27'si (%11,1) sistolik, 23'ü (%9,4) izole diyastolik olmak üzere toplam 50 (%20,5) hastada sol kalp yetmezliği tespit edilmiş. Ortalama 4,2±1,4 yıl takip edilen hastalarda sol kalp yetmezliğinin KOAH'ın prognozuna nasıl etki ettiği araştırılmış. Bu amaçla KOAH tanısı pratisyen hekimler tarafından konulan hastalar arasında ölüm oranları, hastaneye başvuru sayıları ve KOAH akut atak oranları karşılaştırılmış. Kalp yetmezliği olan gruptaki hastalardan %40,3'ü takip süresi içerisinde en az bir kez hastaneye başvururken, kalp yetmezliği olmayan grupta bu oran %24,8 olarak saptanmış. Yine takip süresinde iki grup arasında KOAH alevlenme oranlarında bakıldığında kalp yetmezliği olmayan grupta atak geçirme oranının daha fazla olduğu gözlenmiş (%37,9 - %32,9) (140).

Macchia ve ark.(141) KOAH hastalarında sol ventrikül disfonksiyon prevalansını ve sol ventrikül disfonksiyonunun KOAH'ın prognozuna nasıl etki yaptığını göstermek amacıyla prospektif bir çalışma yapmışlar ve hastaları 2 yıl boyunca takip etmişler. Çalışmaya ayaktan takip edilen ve tanılarının GOLD kriterleri göz önüne alınarak, kliniği uyumlu olanlarda yapılan solunum fonksiyon testi sonrasında konulduğu toplam 218 KOAH hastası alınmış. Hastaların 55'inde (%25,2) evre 1, 112'sinde (51,4) evre 2, 35'inde (%16) evre 3 ve 16'sında (%7,3) evre 4 KOAH olduğu saptanmış. Tüm hastalara sol ventrikül fonksiyonlarını belirlemek amacıyla EKO yapılmış. ESC kriterleri göz önüne alınarak sol ventrikül disfonksiyonu tanımlanmış ($EF \leq 40$). Çalışmanın sonucunda 218 hastanın 30'unda izole sistolik sol ventrikül disfonksiyonu ve 7'sinde diyastolik disfonksiyonun eşlik ettiği sol ventrikül disfonksiyonu olmak üzere toplam 37 hastada (%17) sol ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiş. Hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler risk taşıyıp taşımadığı (HT, DM, yüksek kolesterol düzeyi), laboratuvar değerleri ve hangi KOAH evresinde oldukları ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanmamış. 37 hastanın 26'sının Evre 3 KOAH (n=16) ve Evre 4 KOAH (n=10) hastası olduğu görülmüş. Sadece daha önce koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre sol ventrikül disfonksiyonunun anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüş ($p < 0,0001$). İki yıllık takip süresi içerisinde sol ventrikül disfonksiyonun eşlik ettiği ve etmediği KOAH'lı olgularda hastaneye yatırılma gereksinimi açısından çalışmamıza paralel olarak gruplar arasında fark olmadığı ancak sol ventrikül yetmezliğinin eşlik ettiği grupta ölüm oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiş ($p=0,013$).

Çalışmamıza KOAH atak durumundaki hastaları almamız ve sol kalp sistolik yetmezliği kriterimiz olan ejeksiyon fraksiyonunun ≤ 55 olması, hasta sayımızın ve takip süremizin daha az olması söz konusu çalışma ile olan farklılıklarımızdı.

Abroug ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya (142) KOAH atakla hastaneye başvuran, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi olan ve KOAH atak nedeninin pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks olduğu düşünülenler ile ekojenitenin kötü olması nedeniyle ekokardiyografik incelemenin optimal yapılamadığı hastaların dışlandığı 148 hasta alınmış. Çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili KOAH atağın tanısında NT-proBNP'nin tanısız duyarlılığı araştırılmış. 17 hastada (%11,4) izole sistolik, 48 hastada (%32,4) izole diyastolik ve 10 hastada (%6,7) hem sistolik hem de diyastolik olmak üzere toplam 75 hastada (%51) sol ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiş. KOAH atağın sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkisi 3 gruba ayrılmış. Birinci grupta KOAH atak nedeninin kesinlikle sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olduğu, ikinci grupta muhtemelen olabileceği ve üçüncü grupta bu ilişkinin olası olmadığı belirtilmiş. Birinci gruptaki hasta sayısının 46 (%31,1), ikinci gruptaki hasta sayısının 20 (%13,5) ve üçüncü gruptaki hasta sayısı ise 82 (%55,4) olduğu görülmüş. Doksan üç hastaya NİMV, 55 hastaya ise İMV desteği verilmiş. Doksan üç hastanın 27'sine daha sonradan İMV desteği verilmek zorunda kalınmış. Yirmi üç hastanın mekanik ventilasyondan ayrılması diğer hastalara göre daha zor olmuş. Bunların 10'unda zor ayrılmanın nedeninin sistolik disfonksiyona bağlı dekompanse akut sol kalp yetmezliği olduğu, 13 ünde ise nedenin diyastolik kalp yetmezliği olduğu düşünülmüş. Yazarlar tarafından KOAH tanısının sadece klinik olarak konulduğu ve KOAH tanısının SFT ile doğrulanmamasının bu çalışmanın eksik tarafı olduğu belirtilmiş.

Literatür taraması yapıldığında çalışmalara ağırlıklı olarak KOAH'lı hastalarda sağ kalp yetmezliği sıklığının konu edildiğini gördük. KOAH'lı hastalarda sol kalp yetmezliğinin araştırıldığı çalışmalara ise daha çok stabil KOAH hastalarının alındığı, KOAH atakla başvuran hastalarda yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görüldü. Yine söz konusu çalışmalarda ağırlıklı olarak sistolik yetmezlik prevalansına bakıldığını, diyastolik sol kalp yetmezliğinin göz ardı edildiğini gördük. Biz çalışmamıza KOAH atakla başvuran hastaları aldık ve sol kalp sistolik ve diyastolik yetmezlik sıklığını belirlemeye çalıştık. Sonuçta yapılan diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi biz de çalışmamızda sol kalp yetmezliğinin KOAH hastalarında beklenenden fazla olduğunu

gördük. Bizim çalışmamızda sistolik sol kalp yetmezliği sıklığının diğer çalışmalara paralel doğrultuda olması yanında özellikle sol kalp diyastolik disfonksiyonu oldukça yüksek oranda tespit edildi. Sol kalp yetmezliğinin eşlik ettiği KOAH hastalarının prognozunun, kalp yetmezliği olmayan KOAH'lılara oranla daha kötü olduğu vurgulanmasına rağmen biz çalışmamızda kalp yetmezliğinin eşlik ettiği grupta sadece hastanede yatış süresinin daha fazla olduğunu gözlemledik. Doktora başvuru sayısı ve hastaneye yatış oranları kalp yetmezliği olmayan gruba oranla daha yüksek idi. Bu durum kalp yetmezliği saptadığımız hastaların çoğunun erken evre KOAH hastası olması ile açıklanabilir.

BNP seviyesinin kalp yetmezliğinin eşlik ettiği KOAH olgularında, izole KOAH'lılara oranla diğer çalışmalarda bulunan sonuçlarla paralel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük. Yine de kalp yetmezliği tanısının BNP düzeylerinin özgüllüğünün yüksek olmamasına bağlı olarak ek incelemeler doğrultusunda desteklenmesi gerekir (116).

Pulmoner fonksiyonları bozuk olan kişilerde kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme riski artmıştır (143-146). Sadece kalp yetmezliği olup olmamasına göre sınıflandırdığımız KOAH hastalarında spirometrik parametreler ile kalp yetmezliği sıklığı arasında anlamlı bir fark gözlemlemedik. Hole ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada FEV1 ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Yaş aralığının 45-64 olduğu ve toplam 15.411 hastanın alındığı çalışmada FEV1 değerinin düştükçe iskemik kalp hastalığı ve inme riskinin sigara vb. faktörlerden bağımsız olarak arttığı görülmüş (146). İncalzi ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada kalp hastalıklarının KOAH nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardaki en sık komorbiditelerden biri olduğunu ve sağ ventrikül hipertrofinin bu hastaların prognozunda oldukça önemli bir faktör olduğunu belirtmişler (148).

Biz çalışmamızda FEV1 düzeyi ile kalp yetmezliği arasında anlamlı fark tespit etmedik. Hole ve ark.'nın FEV1 ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunduğu çalışmada olguların KOAH olması şartı aranmamış. Ayrıca çalışmamızdaki olgular henüz atak sonlanmamışken solunum fonksiyon testi ve ekokardiyografi ile değerlendirildi. Mevcut farklı bulguların belirtilen hususlardan dolayı ortaya çıktığı düşünüldü.

Atak halindeki KOAH hastasında yapılan spirometrik ve ekokardiyografik değerlendirme gerçekte olduğundan farklı sonuçlar elde etmemize neden olabilir. Elde edilen verilerin hastalar stabil hale geldikten sonra kontrol edilmelidir. Biz çalışmamızda spirometrik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri başvurudan sonraki ilk 48 saat içerisinde yaptık. Olgularımızda pulmoner hipertansiyon tanısını ekokardiyografi ile koyduk. İnvaziv bir işlem olması nedeniyle bu amaçla pulmoner anjiyografi yapmadık. Hastaların son 24 ay içerisinde doktora başvuru sayısını, hastaneye yatış süresini ve hastaneye yatış sayısını medikal kayıtlar kullanılarak değil de, hastaların kendi ifadeleri doğrultusunda kaydettik. Söz konusu hususlar çalışmamızın eksik yönleri olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yapılan tüm çalışmalar göz önüne alındığında KOAH hastalarında sol kalp yetmezliğinin sık olduğu görülmektedir. Benzer etiyoloji ve semptom olması nedeniyle KOAH tanısı konulan hastalarda olası bir sol kalp yetmezliğinin atlanmaması için gerekli incelemelerin yapılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009.
2. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131:60-67.
3. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30:232-239.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
5. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
6. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S, Ünalın T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstrac Issue):A543.
7. Kocabaş A. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008; 10-22.
8. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140
9. Mc Elvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2537-2553
10. Bartu Saryal S, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; s: 20-32.
11. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-310.
12. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998;16:117-20.
13. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997;52:895-9.

14. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur respir Rev* 1996;6:253-8
15. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Torax Kitapları. Sayı:2 Ed;Umut S, Erdinç E. Turgut Yayıncılık İstanbul 20;s:11-18.
16. Massaro GDC, Massaro D. Retinoik asit treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rates. *Nature Medicine* 1997; 3: 675-677.
17. Yıldırım, N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M,Umut S,Erdinç E.Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008: 36-52.
18. Agusti A. Thomas A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:478–81.
19. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4(7):522–525.
20. Noguero A, Sala E, Pons A. Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD. *Chest* 2004;125:1837-42.
21. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzales G. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with COPD. *Am J Resp Cri Care Med* 2000; 161:32-5.
22. De Godoy Donahoe M, Calhoun WJ. Elevated TNF- α production by peripheral monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Resp Cri Care Med* 1996; 153:633-7.
23. Don D. Sin, MD, MPH; S.F. Paul Man, MD. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* 2003; 107;1514-1519.
24. Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, Turato G, Garbisa S, Maestrelli P, Papi A, Miniati M, Fabbri LM, Zuin R. Matrix metalloproteinase-2 protein in pulmonary periphery is related to COPD progression. *Chest* 2007; 132:1733-1740.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009.
26. Yıldırım N. KOAH fi zyopatolojisi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 58-70.
27. Miravittles M. Exacerbations of COPD: When are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 36):9-19

28. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6. 253-258
29. Anderson HR, Esmail A, Hollowel J et al. Epidemiologically based needs assesment: Lower respiratory disease. Department of health, London, 1994
30. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422
31. Öztürk S, Şahin F, Kaşkir N, Dodurgalı R, Can H, Atabey F, Poluman A. KOAH'ta supplemental O2 uygulamasının etkinliğinin araştırılması. *Türkiye Hastanesi Tıp Dergisi* 53(1-2): s:14-16; 1999
32. Connors AF, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967
33. Şahin F, Öztürk S, Kaşkir N, Dodurgalı R, Atabey F, Can H, Poluman A. İV ve oral teofilin uygulamasının KOAH'lı olgularda serum teofilin ve kan gazlarına olan etkilerinin araştırılması. *Türkiye Hastanesi Tıp Dergisi* 53(1-2): s:11-13; 1999
34. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-1613
35. Seemungal T, Harper-Qwen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflamatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-1623
36. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: s:5-s:9
37. Bartu Saryal S (ed). *Güncel Akciğer Hastalıklar Serisi:1 KOAH Akut Atakta Tanı ve Tedavi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002 Ankara; s:9-38
38. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intem Med* 1987; 106: 196-204
39. Rodriguez-Roisin. Toward a concensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S
40. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy fort he diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *AM J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15; 176: 532-55.

41. Barlett G John SS. Diagnosis and treatment of infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. UptoDate wwwuptodatecom Last literature review for version 2009: 17.3.
42. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):706-11
43. Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 990-6.
44. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; 121: 76-81.
45. Finlay M, Middleton HC, Peake MD, et al. Cardiac output, pulmonary hypertension, hypoxaemia and survival in patients with chronic obstructive airway disease. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 252-63.
46. Shepard JW, Jr. Schweitzer PK, Keller CA, et al. Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest* 1984; 86: 366-74
47. Klitzke AK, Criege CP, Bethge KP, et al. (Cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive lung disease and therapy). *Pneumologie* 1990; 44: 536-7.
48. Ramos Rincon JM, Borreguero Martinez E, Calvo Manuel E, et al. (Cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *An Med Interna* 1991; 8: 533-6.
49. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 Section VI Heart Failure and Transplantation Page 2179-2327 Manual of Cardiovascular Medicine E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation Page 101-175
50. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow Chapter 19-26 Page 457-652.
51. Katz AM. Heart Failure: Pathophysiology, molecular biology and clinical management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2000.
52. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation* 1960;22: 864-886.
53. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-225.

54. Criteria Committee, New York Heart Association Inc Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis 6th Edition Boston; Little, Brown; 1964.
55. Dickstein K, Kjekshtus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*, 2002;360:752-760.
56. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, 1991;83:1849-1865.
57. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *NEJM*, 1999;341:709-717.
58. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:692.
59. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-225.
60. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure; the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
61. Konstom M, Drarup K, Baker D, et al. Heart failure: evaluation care of patients with left ventricular systolic dysfunction. Clinical practice guideline No. 11 AHCPR Publication No.94-0612. Rockville Maryland USA. Agency for health care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services:1994.
62. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeifer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-53.
63. Cohn JN, Archibald DG, Francis SA, et al. Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: A results of a Veterans Affairs Cooperative Study (V HeF). *N Eng J Med* 1986; 314: 1547.
64. Bonow RA, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanisms and management. *An Intern Med* 1992; 117: 502-10.
65. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil JJ, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-12.
66. Stevenson LW: The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 261:884-8, 1989.

67. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure Am Heart J 1998; 135:216-30.
68. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. Cardiovascular Drugs and Therapy; 2003: 17:41-52.
69. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332:78-81.
70. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 1992; 130:229-39.
71. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. New England J Med 1998; 339:321-328.
72. Yandle T: Biochemistry of natriuretic peptides. Intern Medi 1994; 135:561-576
73. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al: 'A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with fallig wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Failure 2001; 7:21-9.
74. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart of failure. N Engel J Med 2002; 347: 161-6.
75. Yasue H, Yashimura M, Sumida H, et al. Localiztion and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patiens with heart failure. Circulation 1994; 90:195-203.
76. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, ve ark. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 87:464-9.
77. Davidson NC, Naas AA, Hanson J K,et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996;77:828-31.
78. Hama H, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92:1558-64.
79. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al Natriuretic peptide system in human heart failure. Circulation 1993; 88:1004-9.
80. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide

- system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-12.
81. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271:R373-R380.
 82. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45:87-146.
 83. Marin Grez M, Fleming JT, Stenhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vazodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324:473-6.
 84. Richards AM, Mc Donald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effect in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1134-9.
 85. Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80:893-902.
 86. Floras JS, Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81:1860-73
 87. Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-27
 88. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985; 76:1807-11.
 89. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247:863-66.
 90. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25:227-34.
 91. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1428-35.
 92. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional evation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy:evidence for BNP an emergency cardiac hormone agonist ventriculer overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-86

93. Luhnner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular release of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-92.
94. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-14.
95. Morrison LK, Harrison A. Utility of rapid B natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-09.
96. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, 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: 202-08.
97. Cargill R. I, Lipworth B. J: Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 1995;50:183-185
98. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992;83:529-33
99. Oh Jae K, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual. Çeviri: Kozan Ö. The Echo Manual Türkçe. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2009: 136-433.
100. Yamaoka S, Yonekura Y, Koide H, Ohi M, Kuno K. Noninvasive method to assess cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;92:10-7.
101. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996;109:1446-51
102. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.
103. Christianson LC, Shah A, Fisher VJ. Quantitative left ventricular cineangiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1979;66:399-404.
104. Matthay RA, Berger HJ, Davies RA, Loke J, Mahler DA, Gottschalk A et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann Intern Med* 1980;93:234-9.
105. Slutsky RA, Ackerman W, Karliner JS, Ashburn WL, Moser KM. Right and left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease. Assessment by first-pass radionuclide angiography. *Am J Med* 1980;68:197-205.

106. Song GJ, Oldershaw PJ. Left ventricular dysfunction in obstructive lung disease: an echocardiographic and angiographic study of cor pulmonale patients with decreased mitral E-F slope. *Int J Cardiol* 1989;25:47-53
107. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576-83.
108. Jardin F, Gueret P, Prost JF, Farcot JC, Ozier Y, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:135-42.
109. Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, Cocchi A, Bonetti MG, Giordano A. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:1092-7.
110. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162-8.
111. Kline LE, Crawford MH, MacDonald WJ, Schelbert H, Rourke RA, Moser KM. Noninvasive assessment of left ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977;72:558-64.
112. Zema MJ, Masters AP, Margoulef D. Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver. *Chest* 1984;85:59-64.
113. Steele P, Ellis JH, Van D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med* 1975;59:21-8.
114. Berger HJ, Matthay RA, Loke J, Marshall RC, Gottschalk A, Zaret BL. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiography: right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1978;41:897-905.
115. MacNee W, Xue QF, Hannan WJ, Flenley DC, Adie CJ, Muir AL. Assessment by radionuclide angiography of right and left ventricular function in chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1983;38:494-500.
116. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM. *et al.* Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198-204

117. Frans H. Rutten, Maarten-Jan M. Cramer, Diederick E. Grobbee, Alfred P.E. Sachs¹, Johannes H. Kirkels, Jan-Willem J. Lammers, and Arno W. Hoes. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Heart Journal* (2005) 26, 1887–1894 doi:10.1093/eurheartj/ehi291.
118. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 162-8.
119. Büyükşirin M, Güldaval F, Dürücan N, Yıldırım E, Halilçolar H. İleri evre KOAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi bulguları ile değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XXIV, Sayı 3, 2010
120. Boussuges, A, Pinet, C, Molenat, F, et al Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease: an echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162,670-675
121. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
122. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):63-70.
123. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*, 2002;360:752-760.
124. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. *Chest*2005; 127: 1952-1959.)
125. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133-138.
126. Biernaki W, Flenley DC, Muir AI et al: Pulmonary Hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1998; 94: 1169-74.
127. Funk GC, Lang I, Schenk P. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008; 133: 1354-59.

128. Yilmaz, R, Gencer, M, Ceylan, E, et al Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18,873-881
129. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
130. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, Ohlson LO, Welin L, Tibblin G *et al.* Dyspnoea in a cross-sectional and a longitudinal study of middle-aged men: the Study of Men Born in 1913 and 1923. *Eur Heart J* 1987;8:1015-23.
131. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med* 1989;149:2277-82.
132. Pearson SB, Pearson EM, Mitchell JR. The diagnosis and management of patients admitted to hospital with acute breathlessness. *Postgrad Med J* 1981;57:419-24.
133. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl L:L2-L9.
134. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 171-80
135. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143: 429-33
136. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
137. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard A, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
138. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 1992;83:529-33
139. Rutten FH, Cramer MM, Zuithoff PA, Lammers JW, Verweij W, Grobbee DE, Hoes AW. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* (2007) 9 (6-7): 651-659.

140. Boudenstein CM, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, and Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Heart Failure* (2009) 11, 1182–1188.
141. Macchia A, Moncalvo JJR, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognized Ventricular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ERJ Express*. Published on June 23, 2011.
142. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, Selami N et al. Association of Left-Heart Dysfunction with Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 174. pp. 990-996, (2006).
143. A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons and X. Busquets, Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* **21** (2003), pp. 347–360
144. C. Baillard, M. Boussarsar, J.P. Fosse, E. Girou, P. Le Toumelin and C. Cracco et al., Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Intensive Care Med* **29** (2003), pp. 584–589.
145. G.D. Friedman, A.L. Klatsky and A.B. Siegelau, Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death, *N Engl J Med* **294** (1976), pp. 1071–1075.
146. D.D. Sin and S.F.P. Man, Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, *Circulation* (March 2003), pp. 1514–1519.
147. D.J. Hole, G.C.M. Watt, G. Davey-Smith, C.L. Hart, C.R. Gillis and V.M. Hawthorne, Impaired lung function and mortality risk in men and women: Findings from the Renfrew and Paisley prospective population study, *BMJ* **313** (1996), pp. 711–715.
148. R.A. Incalzi, L. Fuso, M. De Rosa, F. Forastiere, E. Rapiti, B. Nardeccia and R. Pistelli, Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* **10** (1997), pp. 2794–2800.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI ATAĞI İLE BAŞVURAN HASTALARDAKİ GÖRÜLME ORANI,
ATAK SIKLIĞINA VE ŞİDDETİNE ETKİSİ**

Dr. Özgür ATLI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.12.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.10.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.10.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Metin AKGÜN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ali Metin GÖRGÜNER

Jüri üyesi : Prof. Dr. Leyla SAĞLAM

Jüri üyesi : Prof. Dr. Serpil EROL

Jüri üyesi : Doç. Dr. Metin AKGÜN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Fatih ALPER



Prof. Dr. Ali Metin GÖRGÜNER
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı