



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA
SAĞ VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasibe YEMENİCİ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA
SAĞ VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasibe YEMENİCİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ayşe YILMAZ

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Rektörü değerli hocam Prof. Dr. Zehra Seyfikli'ye, beraber çalışma fırsatı bulduğum Yrd.Doç.Dr. İ. Serhat elikel'e, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hoŐgörösüyle bizlere örnek olan Yrd.Doç.Dr.Ayşe Yılmaz'a, disiplinli çalıŐmasıyla yanında çalıŐmaktan onur duyduğum Yrd.Doç.Dr.Handan İnönü'ye, tıbbi bilgi ve deneyimi yanında samimi arkadaşlığını da esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Sibel Doruk'a,

Tanımdan mutlu olduğum çalışma arkadaşlarım Dr.Hüsamettin Sazlıdere, Dr.A.Cemal Pazarlı, Dr.Fadime Duran Yücesoy, Dr.Deniz elik, Dr.SavaŐ Gegin, Dr.Birgül Ataman'a, tezimin hazırlanması esnasında özveri ile emek veren Dr.Hakan Kilci'ye,

Uyum içinde çalıŐtıęımız servis hemŐire ve personelimize,

ÇalıŐmamın istatistiği ile ilgili yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr.İlker Etikan'a,

Asistanlık dönemimdeki en büyük kazançlarımdan biri olan Dr.N.Özlem Kazancı'ya,

Canım aileme,

Sonsuz teŐekkürler...

ÖZET

KOAH tam olarak geri dönüşümü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterize sistemik bir hastalıktır. PH'a ikincil gelişen sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonu olarak tanımlanan kor pulmonale KOAH'ın takibinde önemli bir prognostik faktördür.

Çalışmamızda KOAH olgularında, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve sağ ventrikül fonksiyonlarına etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Stabil dönemde olan 40 KOAH'lı hasta ve 24 sağlıklı kontrol grubu değerlendirildi. Tüm olgulara solunum fonksiyon testi ve doppler ekokardiyografi yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında triküspit annuler sistolik hız (S), triküspit annulus erken diastolik hız (E) ve triküspit annulus geç diastolik hız (A) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.22$, $p=0.405$, $p=0.153$). E/A oranı, IVR_t değeri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklılık saptandı ($p=0.05$, $p=0.0001$). FEV_1 ile E/A arasındaki korelasyon pozitif yönde anlamlı idi ($r=0.409$, $p=0.009$). Diğer EKO parametreleri ile SFT değerleri ve AKG analizi arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı korelasyon saptanmadı. $SatO_2 \leq \%90$ olan KOAH olgularında, $SatO_2 > \%90$ olan hastalara göre E değerinde ve E/A oranında azalma anlamlı idi ($p=0.002$, $p=0.002$, sırasıyla). PH ($PAB_{sis} > 30$ mmHg) olan KOAH olgularında, PH olmayan KOAH olgularına göre E ve E/A oranındaki azalma anlamlıydı ($p=0.016$, $p=0.01$, sırasıyla). PAB_{sis} ile FEV_1 ve FEV_1/FVC değeri arasındaki korelasyon anlamlı değildi. PAB_{sis} ile pO_2 değeri arasında negatif yönde, pCO_2 değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.006$, $p=0.029$). FEV_1 ile $satO_2$ ve pO_2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.018$, $p=0.001$, sırasıyla)

Sonuç olarak KOAH'lı olgularda sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yalnızca sistolik değil diyastolik fonksiyonlarında bakılmasının önemli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Kor Pulmonale, Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu

ABSTRACT

COPD is a systemic disease by airflow limitation that is not fully reversible. Pulmonary hypertension which seen at COPD is mild-modarate.Right

ventricle failure (cor pulmonale) as a consequence of right ventricular hypertrophy dependent to pulmonary hypertension, is most important follow-up prognostic factor of the disease.

Right ventricle diastolic function (rvdf) was investigated in chronic obstructive lung disease (COPD) . Study groups consisted of 40 patients with COPD and 24 healthy controls. All subjects performed respiratory function test (RFT) and doppler echocardiography (ECO)

There was no statistical difference between patient and control group with respect to triküspit annuler sistolic velocity (S), triküspit annulus early diastolic filling velocity (E) and triküspit annulus late diastolic velocity (A) ($p=0.22$, $p=0.405$, $p=0.153$). For E/A ratio, IVR_t and ICT_t there was statistical difference between patient and control group ($p=0.05$, $p=0.0001$, $p=0.021$). There was a positive correlation between FEV_1 and E/A ratio ($r=0.409$, $p=0.009$). There was not statistically significant correlation between other parameters of ECO, RFT and arterial blood gas (ABG) analysis comparisons. Decrease in E and E/A ratio in COPD whose $SatO_2 \leq \%90$ was statistically significant compared to patients with $SatO_2 > \%90$ ($p=0.002$, $p=0.002$, respectively). Decreases in E and E/A rates were significant between KOAH cases with pulmonary hypertension (PH) (pulmonary artery pressure $PAB_{sis} > 30$ mmHg), and KOAH cases without PH ($p=0.016$, $p=0.01$, respectively). There was not statistically significant correlation between PAB_{sis} and FEV_1 and FEV_1/FVC . There was a negative correlation between PAB_{sis} and pO_2 , and positive correlation between PAB_{sis} and pCO_2 ($p=0.006$, $p=0.029$). There was a positive correlation between $FEV_{1\ ile}$ pO_2 and $satO_2$ ($p=0.018$, $p=0.001$, respectively).

Conclusion: As a result ,we thought that; to evulate right ventricular functions in COPD cases we must not only consider systolic functions also examining the diastolic functions is important. Doppler-Echo proved to be favorable in evaluating rvdf in all COPD patients.

Key Words: *Chronic Obstructive Lung Disease, Right Ventricle Diastolic Function, Cor Pulmonale*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KOAH.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patoloji.....	5
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.6. Fizyopatoloji.....	9
2.1.7. Klinik.....	12
2.1.8. Tanı.....	15
2.2. KOAH'da PH ve Kor Pulmonale.....	17
2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2. İnsidans.....	17
2.2.3. Patoloji.....	18
2.2.4. Patofizyoloji.....	18
2.2.5. Tanı Yöntemleri.....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Olguların Seçimi.....	28
3.2. Solunum Fonksiyon Testi ve Arter Kan Gazı.....	28
3.3. Ekokardiyografi.....	29
3.4. İstatistik.....	30
4.BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKG	: Arter kan gazı
BAL	:Bronkoalveoler lavaj
DDG	:Doku doopler görüntüleme
DSÖ	:Dünya sağlık örgütü

EGF	:Epidermal growth faktör
EKO	:Ekokardiyografi
ET-1	:Endotelin-1
FEF ₂₅	:Maksimum ekspiryumdaki zorlu vital kapasitenin%25'lik bölümündeki akım hızı
FEV ₁	:1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FRC	:Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	:Zorlu vital kapasite
GOLD	:Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GM-CSF	:Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HPV	:Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon
IL-8	:İnterlökin 8
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LTB ₄	:Lökotrien B ₄
MIP	:Makrofaj inflamatuar protein
MCP	:Makrofaj kemotaktik protein
NO	:Nitrik oksit
PAB	:Pulmoner arter basıncı
P _a O ₂	:Parsiyel oksijen basıncı
P _a CO ₂	:Parsiyel karbondioksit basıncı
PEEP	:Ekspiryum sonu pozitif basınç
PG-I ₂	:Prostaglandin I ₂
PG-E ₂	:Prostaglandin E ₂
PH	:Pulmoner hipertansiyon
RV	:Rezidüel volüm
SFT	:Solunum fonksiyon testi
TGF-β	:Transforming growth faktör β

TLC	:Total akciğer kapasitesi
TNF- α	:Tümör nekrozis faktör α
TV	:Tidal volüm
V/Q	:Ventilasyon perfüzyon oranı

TABLULAR

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
KOAH'da risk faktörleri.....	4
MRC Dispne ölçeği.....	13
KOAH tanısında değişik kuruluşların önerdiği kriterler.....	16
GOLD 2006 rehberine göre KOAH evrelemesi.....	16
KOAH'da pulmoner vasküler dirençte artışa neden olan faktörler.....	19

Hasta ve kontrol grubun demografik özellikleri.....	31
Çalışma grubunda SFT, pulse oksimetre ile Sat O ₂ , AKG ve PAB _{sis} incelemeleri.....	32
KOAH evreye göre PAB _{sis} dağılımı.....	32
Çalışma grubunun EKO incelemeleri.....	33
Hasta grubunda PAB _{sis} ile EKO parametreleri, SFT değerleri ve AKG analizi arasındaki korelasyon	34

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
KOAH'da fizyopatolojik değişiklikler.....	10
PH'da santral pulmoner arter ve dallarında genişleme, oligemi.....	22
Sağ ventrikül hipertrofisi EKG örneği.....	23

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tanımına göre tam olarak geri dönüşümlü olmayan genellikle ilerleyici hava yolu kısıtlılığı ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

KOAH tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) verilerine göre KOAH 2002 yılında dünyada beşinci ölüm nedeni iken, 2030 yılında dördüncü ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir.

KOAH'da pulmoner arter basıncı (PAB) artışının en temel nedeni pulmoner vasküler yeniden yapılanmadır. Bundan da hipoksi, inflamasyon ve şiddetli amfizemdeki kapiller kayıp sorumlu tutulmaktadır. KOAH sürecinde gelişen pulmoner hipertansiyon (PH) artmış alevlenme riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. PH tipik olarak hava akımı sınırlılığı şiddetli olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. PH'a ikincil gelişen sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonu olarak tanımlanan kor pulmonale hastalığın takibinde önemli bir yer tutar.

Ekokardiyografi (EKO) PH'nun tanısında kullanılan en iyi noninvaziv yöntemdir. Noninvaziv olmasının yanı sıra tekrarlanabilirliği, pulmoner arter basıncının kantitatif olarak hesaplanabilmesi, nispeten kolay ulaşılabilmesi başlıca avantajlarıdır. Doku doppler görüntüleme (DDG) geleneksel pulsed wave dopplerin modifiye şeklidir ve DDG ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında kantitatif değerler elde edilebilir.

Çalışmamızda KOAH'lı olgularda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, diyastolik fonksiyonlara etki eden faktörlerin belirlenmesi ve olguların sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak KOAH'ın etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH, GOLD'un tanımına göre pulmoner bileşeni tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterize akciğer dışı etkileri de olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere veya gazlara karşı verdiği anormal bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (1).

Kronik bronşit ve amfizem KOAH'ın ana unsurlarıdır. Kronik bronşit klinik bir tanımlama iken amfizem histopatolojik ve anatomik bir tanımlamadır (2).

Kronik bronşit, başka bir hastalığa bağlanamayan birbirini izleyen en az iki yıl süresince, yılda en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarmadır. Amfizem ise terminal bronşiollelerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozis olmadan duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (1). Kronik bronşit ve amfizemli olgularda, hava yolu obstrüksiyonu gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilmez. KOAH'ın temel özelliği olan hava yolu obstrüksiyonunun sebebi, akciğerdeki inflamasyonun neden olduğu parankim harabiyeti ve/veya küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozistir (3). Bu anatomik bölümlerin hastalığın patogenezinde ne oranda bulunacağı kişiden kişiye değişmektedir. Bazı hastalarda küçük hava yollarındaki patoloji ön planda iken bazı olgularda parankim harabiyeti baskındır. Bu noktada genetik faktörlerin belirleyici olduğu düşünülmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH prevalansı ile ilgili, 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 çalışmanın metaanalizinde, 40 yaş üstü erişkinlerde prevalansın %9-10 olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışmada ise daha güvenli bilgiler elde edilmiştir. PLATİNO (Proyecto Latino Americano de Investigacionen Obstruccion Pulmonar) ve BOLD

(Burden of Lung Disease Initiative) çalışmalarında, KOAH prevalansının %20 düzeyinde olduğu, hastalığın yaşla ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmekte olan ülkelerde hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu, bununla birlikte gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile bağlantılı olarak kadın ve erkeklerde prevalansın benzer olduğu bildirilmiştir (4, 5).

DSÖ verilerine göre 2000 yılında dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeni ile ölmüş ve bu ölümlerin yaklaşık yarısı gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde ise, KOAH'a ikincil ölüm sayısının tüm ölümlerin yaklaşık %10'nunu oluşturduğu bildirilmiştir. DSÖ'nün verilerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2030 yılında 4. ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (6).

KOAH morbiditesini değerlendirmede, hastalık nedeni ile oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY (Disability-Adjusted Life Year) skoru kullanılmaktadır (7). KOAH 2002 yılında DALY nedenleri arasında onbirinci sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen beşinci yaklaşık DALY nedeni olması beklenmektedir (6).

Ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (8). Sağlık Bakanlığının verilerine göre Türkiye'de 2003 yılında yapılan ulusal hastalık yükü çalışması, KOAH'ın ülkemizde üçüncü ölüm nedeni olduğu ve her yıl 26 bin kişinin ölümüne neden olduğunu göstermektedir. Ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalığın cinsiyete göre yüzde dağılımında ise KOAH erkeklerde %7.8, kadınlarda %3.5, tüm nüfusta %5.8 ile üçüncü sırada yer almaktadır. Ulusal hastalık yükü açısından değerlendirildiğinde KOAH, ilk on hastalık yükü sıralamasında %2.8 ile sekizinci sıradadır (9).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH'da risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: KOAH'da risk faktörleri

Çevre Faktörleri	Konakçı ile ilgili faktörler
------------------	------------------------------

Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
-Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
-Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
-Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki maruziyetler	Yaş
Hava kirliliği	Havayolu hiperreaktivitesi
-Dış ortam	Atopi
-İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Düşük sosyoekonomik durum	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Diyetle ilgili faktörler	
-Yüksek tuzlu diyet	
-Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
-Diyette doymamış yağ asitlerin azlığı	
Enfeksiyonlar	

2.1.4. Patoloji

KOAH'da temel patoloji, kronik ve tekrarlayan inflamasyon ve bu inflamasyon ürünlerinin meydana getirdiği harabiyet ve yapısal değişimlerdir. Bu patoloji büyük hava yollarında, küçük hava yollarında, akciğer parankiminde meydana gelir. Buna ek olarak hastalığın ileri dönemlerinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (1).

1- Büyük hava yolları: KOAH'da bronş duvar iritasyonuna bağlı gelişen ilk değişiklik epitelyal hiperplazidir (10). Buna ek olarak yerel skuamöz metaplazi, silialı hücrelerde azalma ve silia boyunda kısalma görülür.

Kronik bronşitdeki temel değişiklik aşırı mukus salgılanmasıdır ve bunun nedeni, epitel altındaki serö-müköz bezlerin ve yüzey epitelindeki goblet hücrelerinin hiperplazisidir. Mukus sekresyon artışına ek olarak mukosilyer fonksiyon da bozulmuştur (11, 12).

Hava yolunda iltihabi infiltrasyonu oluşturan hücreler, polimorf ve mononükleer hücreler olup çoğunlukla lenfosit ve histiositlerdir. Lenfositik hücrelerin büyük çoğunluğunu CD8 ve NK (naturel killer) fenotipli hücreler oluşturur. Az sayıda eozinofil hücreleri de bulunabilir (11, 13). İnflamatuvar olayda ana rolü oynayan bu hücrelerden ortama sitokin, kemokin ve iltihabi mediatörler salınır.

Bronş duvarında ayrıca düz kas hiperplazisi de gelişebilir. Bronşial düz kas hiperplazisi öncelikle astımda görülmekle birlikte kronik bronşitte de görülebilir. Kronik iltihabi infiltrasyonun iyileşme sürecinde peribronşial fibrozis gelişir (14).

2- Küçük hava yolları: Küçük hava yolları 2 mm'den daha küçük çaplı bronşioalleri kapsamaktadır. Terminal hava yollarındaki histopatolojik değişiklikler lümeni tam yada kısmen dolduran koyu kıvamlı mukus tıkaçı, bronşiol yüzey epitelinde goblet hücre metaplazisi ve bronş duvarında inflamasyondan oluşur. Hastalık ilerledikçe düz kas ve bağ dokusu artışına bağlı daralmalar izlenir (11, 12, 15).

3- Akciğer parankimi: KOAH'da akciğer parankiminde görülen temel değişik olan amfizem, terminal bronşiol distalindeki hava yolu ünitesinin fibrozis olmaksızın duvar harabiyeti sonucu anormal genişlemesi olarak tanımlanır. Harabiyet özellikle alveol duvarlarında elastik liflerdedir. Elastik lifin yeniden yapımı sınırlı derecede olduğundan lezyon geri dönüşümsüzdür (16).

4- Akciğer damarları : Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD₈-Tsupresör hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollajen birikimi ve kapiller yatağın amfizematöz harabiyeti gelişir. Bu yapısal değişiklikler, PH ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna başka bir deyişle kor pulmonaleye neden olur (17, 18).

5- Diğer değişiklikler: İlerlemiş KOAH'lı hastalarda pulmoner dolaşım, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler meydana gelir. Erken dönemde pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma ve hastalık ilerledikçe orta çaplı pulmoner arterlerin kas tabakasında artış izlenir (16).

KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir. Çalışmalarda diyafragmanın kalınlığında ve özellikle mürsküler tabakanın yüzey alanında azalma tespit edilmiştir (19). Diyafragmanın ağırlık ve volüm kaybı sıklıkla gözlenen malnütrisyon ve kalıcı mekanik yük artışına bağılı gelişebilmektedir (20).

Alveoler hipoksi intrasellüler kalsiyumu artırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyona ve pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. Hipoksik periyod uzarsa pulmoner vasküler sistemde yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu yapısal değişiklikler endotelyal hücreler, medial düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastların proliferasyonunda artış ve nonmürsküler küçük arterlerde mürskularizasyon ile karakterizedir (21). Kollajen ve mukopolisakkarit birikimi de intimal kalınlaşmayı artırır (22). Şiddetli amfizemde aynı zamanda vasküler yatak kaybı da ortaya çıkar (15). Kronik hipoksili olgularda artan PAB'na

ikincil olarak sağ vertrikülde dilatasyon ve / veya hipertrofi gelişir. Bu bulgular kor pulmonale işaretleridir (23).

2.1.5. Patogenez

Sigara dumanı ve inhale edilen diğer zararlı partikül ve gazlar akciğerde inflamatuvar yanıt gelişimine neden olur. Kronik inflamasyonla ilişkili bu patolojik değişiklikler büyük ve periferik hava yollarında ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık ilerledikçe pulmoner vasküler yapılar, kalp ve solunum kasları da etkilenmektedir (24). KOAH'taki inflamasyonun mekanizması henüz çok iyi bilinmemektedir. Değişik inflamatuvar hücre ve birçok mediyatörün olaya karıştığı kompleks bir inflamatuvar hastalıktır (25).

Patogenezde temel rolü oynayan hücre makrofajlardır. Olguların balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde ve akciğer parankiminde makrofaj sayısında 5-10 kat yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca büyük ve küçük hava yollarında aktif nötrofil sayısı ile hastalığın klinik parametreleri arasında korelasyon bulunmaktadır (26,27).

KOAH'da hava yolunda özellikle submukozal bölgede T lenfosit sayısında artış saptanmıştır. Aktive makrofajlar, epiteloid hücreler ve CD8-T lenfositlerden salgılanan nötrofil kemotaktif faktörler inflamasyonun devamını sağlarken salınan proteaz ve oksidan özellikteki çeşitli toksik peptitler ise akciğer hasarına neden olmaktadır (27).

İnterlökin-8 (IL-8), makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salgılanır ve nötrofiller için selektif ve güçlü bir kemotaktandır. KOAH'lı hastaların ve sigara içenlerin indükte balgam ve BAL örneklerinde yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Ayrıca IL-8 düzeyi hava yolu enflamasyon şiddetinin göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (28-30).

Nötrofiller için diğer güçlü bir kemotaktan olan lökotrien B₄ (LTB₄) KOAH'lı olguların balgamlarında yüksek oranda bulunmaktadır ve büyük oranda alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Sigara dumanı maruziyeti ile özellikle makrofaj ve epitel hücrelerinden salınan tümör nekrozis faktör- α (TNF α) aynı zamanda makrofajlardan IL-8 ve LTB₄ salınımına neden olur. TNF α özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı olgularda hastalıkta gelişen kaşekside önemli bir mediatördür.

KOAH gelişiminde rol alan diğer mediatörler ise; makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1- α ve 1- β (MIP 1- α ve 1- β), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), transforming büyüme faktör- β (TGF- β), epidermal growth faktör (EGF), endotelin-1 (ET-1), nöropeptidler ve komplemanlardır (25,31).

Kemotaktanların ortama çağırıldığı nötrofillerden açığa çıkan nötrofil elastaz, proteinaz 3, katepsin-G ve makrofajlardan salgılanan katepsin-L, katepsin-B, katepsin-S gibi metalloproteinazlar parankim harabiyetine ve mukus üretiminde artışa neden olmaktadır. Nötrofil elastaz inhibitörü olan α -1 antitripsin eksikliğinde ise daha erken dönemde amfizem ve kronik bronşit gelişmektedir. KOAH'daki solunum yollarındaki inflamasyon, proteinaz-antiproteinaz dengenin bozulmasına ve oksidatif stresin artışına neden olarak doku harabiyetini yaygınlaştırmaktadır (32).

Normalde endotelden salınan nitrik oksit (NO) ve prostaglandin-I₂ (PGI₂) damar düz kaslarının gevşek kalmasını ve kas volümünün artmamasını sağlar. İnflamasyon endotelden salınan NO ve prostaglandin-E₂ yapımını azaltmakta ve vasküler yatağı daraltmaktadır. Vasküler yatağın daralmasında inflamasyonun mu yoksa hipoksinin mi daha etkin olduğu net olarak bilinmemektedir. Ayrıca güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1'de artar. Endotelden salınan PGI₂'nin azalması damar duvarındaki müküler tabakanın artışına ve prekapiller yatakta düz kas oluşumuna neden olmaktadır.

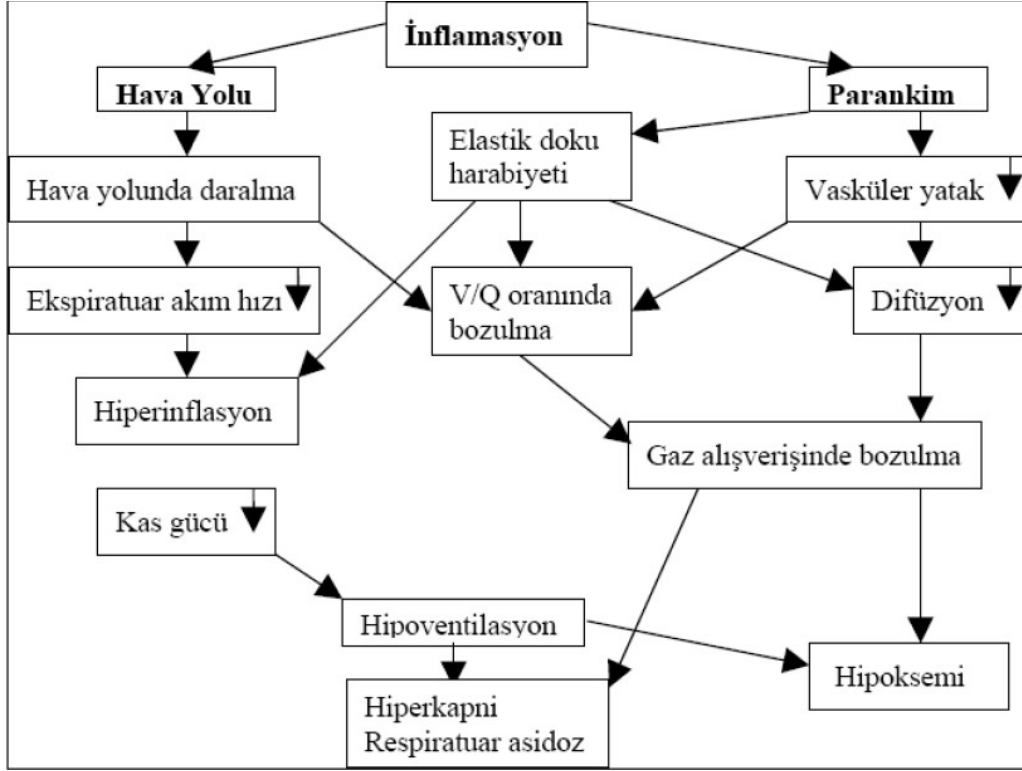
İnflamasyon ve düz kas hipertrofisi/hiperplazisi ile kalınlaşmış lümeni daralmış vasküler yatakta hipoksik koşullarda vazokonstrüksiyon gelişir. Alveol duvarındaki desktrüksiyon damar yatağı alanını azaltır, PAB'nı artırır ve perfüzyon yüzeyini azaltır. Hipoksinin ağır olduğu olgularda sağ ventrikül duvarında hipertrofi görülür ancak ventrikül duvarında inflamasyonun varlığı net olarak gösterilememiştir (33).

2.1.6. Fizyopatoloji

Kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan KOAH'ın gelişiminde etkili olan fizyopatolojik değişiklikler şu şekilde sınıflandırılabilir (34).

1. Sıklıkla periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekilme (elastic recoil) basıncının azalmasından kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma,
2. Ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteriyel hipoksemi ve ilerlemiş olgularda oluşan hiperkapni,
3. Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas kasılmasındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma,
4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması, yüksek volümlerde solunumunu sürdüren olgularda aşırı havalanmaya sebep olur. Aşırı havalanma, ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (PEEP) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. İnspiratuar solunum kas yorgunluğu ve aktivitede azalma meydana gelir.
5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik geri çekme basıncı ve difüzyonda azalma oluşur.

KOAH'daki temel fizyopatoloji ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonudur. Periferik hava yollarında obstrüktif bronşiolit ve parankim harabiyeti sonucu gelişen hava akım kısıtlamasıyla karakterize hastalıktaki diğer fizyopatolojik değişiklikler; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, PH ve kor pulmonaledir (35).



Şekil 1: KOAH'da fizyopatolojik değişiklikler (2)

2.1.6.a. Hava Yolu Değişiklikleri

KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu erken dönemden itibaren oluşur. Periferik hava yollarındaki darlık, solunum yolu rezistansında (R_{aw}) artma ve akciğerin elastik geri çekilme gücünde azalmaya neden olur. Ancak sigara içen kişilerde R_{aw} , erken hava yolu darlığını göstermede yeterli değildir (36,37).

Solunum yolu obstrüksiyonunun varlığı solunum fonksiyon testinde postbronkodilatör FEV_1/FVC değerinin %70'in altında olması ile tanımlanır (1). Hafif obstrüksiyonda maksimum akım-volüm eğrisinde ekspiratuar kolun konkavlaşması görülür. Orta-ileri KOAH olgularında başta 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1) olmak üzere hava akım hızlarında azalma ve hava yolu direncin artması yanında akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliansında artma görülür (38).

2.1.6.b. Akciğerlerde ventilasyon ve kan akımının dengesiz dağılımı: Sağlıklı kişilerde dahi eşit olmadığı bilinen ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dağılımındaki dengesizlik KOAH'lı olgularda daha belirgin hale gelmektedir.

KOAH'lı hastalarda V/Q dağılımı baskın olan patolojik komponente göre değişir. Amfizemde parankim destrüksiyonu gelişen kapiller harabiyeti sonucu perfüzyon bozulur ve ventilasyon/perfüzyon oranının yüksek olduğu alanlar oluşur. Amfizem ağırlıklı olgularda hipoksi ileri evrelere kadar hafiftir ve hiperkapni belirgin değildir (39). Bununla birlikte kronik bronşitin hakim olduğu KOAH'lı hastalarda hava yolundaki darlık nedeni ile ventilasyon bozulur ve V/Q oranı belirgin derecede azalır. Bunun sonucunda erken dönemde belirginleşen hipoksemi hiperkapni ile birlikte bulunur. Amfizem ve kronik bronşitin birlikte bulunduğu durumlarda ise V/Q oranının yüksek ve düşük olduğu alanlar birlikte bulunur (34).

2.1.6.c. Hipoksemi nedenleri: KOAH'da hipoksemi gelişiminin en önemli nedeni V/Q dengesizliğidir. Ölü boşluk oranının da artışı bu dengesizliği artırır. Bu durumda parsiyel karbondioksit basıncını ($PaCO_2$) normal sınırlarda tutabilmek için dakika ventilasyonunun artması gerekmektedir. Yüksek volümlerde solunum ventilatuar pompa yetmezliğine neden olur. Ventilatuar pompa yetmezliği sonucu gelişen hiperkapni ve respiratuar asidoz ise hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen bir faktördür.

Hipoksemimin diğer bir nedeni de difüzyonun bozulmasıdır. Amfizem alanlarında difüzyon yüzeyi ve DLCO azalmıştır.

Alveol havasındaki oksijen basıncının (PAO_2) azalması da bir diğer hipoksemi nedenidir. Alveol havasındaki karbondioksit basıncının artması da PAO_2 azalmasına neden olur ve alveoler hipoventilasyon olarak tanımlanan bu mekanizma özellikle atak dönemlerinde belirgindir (40).

2.1.7. Klinik

Semptomlar: Birbirini izleyen ve en az 3 ay süren öksürük ve balgamın varlığı kronik bronşitin özelliğidir. Erişkin genel popülasyonunda kronik öksürük ve balgam prevalansı erkeklerde %15-44, kadınlarda %6-17 arasındadır. Bu semptomlar yaş, sigara alışkanlığı, mesleki maruziyet, hava kirliliği, çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonları ve diğer solunumsal risk faktörlerinin varlığı ile yakından ilişkilidir. (41).

KOAH'da öksürüğe terminal bronşiolle kadar uzanan mukus bezlerinin hiperplazi ve hipertrofiye uğramaları sonucu oluşan aşırı mukus salgılanması neden olur. Bununla birlikte kronik hasar ile birlikte bronş epitelindeki afferent sinir uçlarının açığa çıkması öksürük refleksi döngüsünü kolaylaştırır (42).

KOAH GOLD-2007 sınıflamasına göre öksürük ve/veya balgamın varlığı evre 0 hastalık olarak tanımlanmakta ve risk altında olmayı yansıtmaktadır. Bu evredeki olgular hastalığa yol açabilecek maruziyetin sonlanması durumunda (sigaranın bırakılması, işyeri değişikliği, organik yakıt ürünlerinden kaçınma) zaman içerisinde tama yakın düzelir (1). Amfizem ağırlıklı KOAH'taki öksürük tipi daha az balgamlı iken kronik bronşit komponentinin belirgin olduğu hastalarda prodüktif öksürük ön plandadır. Stabil dönemdeki hastalarda balgam mukoid olup beyaz renktedir. Balgam miktarındaki artış veya sarı-yeşil renge dönüşüm endobronşial enfeksiyon bulgusudur. Bununla beraber, eozinofil birikimi ve myeloperoksidaz enzimi de balgamda sarı-yeşil renge yol açabilir (43).

Nefes darlığı KOAH hastalarındaki en önemli şikayettir. Karakteristik olarak kalıcı ve ilerleyicidir. KOAH'ın erken evrelerinde nefes darlığını azaltmak için davranışlar değiştirilebilir (41). Nefes darlığı ancak günlük yaşam ve aktiviteleri etkilemeye başladığında, FEV₁ %50'lere indiğinde klinisyene başvuru görülür (44).

FEV₁ değeri beklenenin <%30'u olduğunda hastada genellikle istirahatte bile nefes darlığı oluşur. Tıbbi Araştırma Konseyi'nin (Medical Research Council) dispne ölçeği, sağlık durumuna ilişkin diğer ölçütlerle iyi bir uyum gösteren onaylanmış bir epidemiyolojik araçtır ve kaynak kullanımının ve mortalitenin tahmin edilmesine, tek başına FEV₁'den daha doğru bir şekilde yardımcı olabilir (41). Bu ölçek tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: MRC Dispne Ölçeği

0.Derece	Nefes darlığı yok
1.Derece	Ağır egzersizle nefes darlığı
2.Derece	Düz zeminde hızlı yürürken veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
3.Derece	Aynı yaştakilere göre daha yavaş yürüme ile veya düz zeminde yürürken nefes almak için durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı
4.Derece	Yaklaşık 100 m yürüyünce nefes almak için durmak veya düz zeminde

	birkaç dakika yürüyünce durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı
5.Derece	Evden çıkamayacak kadar nefes darlığı çekmek veya giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı

Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir (45).

KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp gelişen bir komplikasyon nedeni ile ortaya çıkar. Pnömotoraks veya pulmoner emboli en sık nedenlerdir. Göğüs ağrısı peptik ülser veya gastroözofageal reflüye de bağlı olabilir. Sigara ve teofilin alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltarak reflüye neden olur (43). Atak esnasında hemoptizinin görülmesi KOAH'lı hastalarda nadir olmayan bir durumdur ancak KOAH ve akciğer kanserinin birlikteliğinin sık olduğu unutulmamalıdır (41).

Fizik Muayene: Hafif ile orta derecedeki KOAH'da tek başına fizik muayene tanıda yardımcı değildir. Çünkü akciğer fonksiyonlarında önemli bir bozulma olmadan fiziksel bulgular genelde bulunmaz. Şiddetli KOAH'da fizik muayene bulguları oldukça spesifik ve duyarlıdır. Ayrıca KOAH alevlenmelerinin tanısında özellikle yardımcıdır.

Şiddetli KOAH'da inspeksiyon ile takipne ve kesik kesik konuşma gözlenir. Hastalar oturarak ve öne eğilimli bir şekilde solunum yaparlar. Santral siyanoz bulunabilir. Bazı olgularda ekspirasyon sonrasında büzük dudak solunumu gözlenir.

Normal solunum sesi şiddetinin azalması hava yolu kısıtlılığının derecesi ile ilişkili olmakla birlikte bireyler arasında önemli bir değişkenlik bulunmaktadır. İstemli tidal solunum esnasında duyulan wheezing hava yolu obstrüksiyonu için spesifik olsa da, KOAH hastalarında wheezing olmadan obstrüksiyon olabilir. İnspiryum başında duyulan raller küçük hava yollarının hızla basınç eşitlenmesi sonucu aniden açılmasına bağlıdır (41).

KOAH'da kalp muayenesi büyük önem taşır. Amfizemli hastalarda hiperaerasyona bağlı kalp seslerinin şiddetinin azalması en sık karşılaşılan bulgudur. Kor pulmonale/sağ kalp yetmezliği gelişen olgularda taşikardi, aritmiler, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin sertleşmesi ve triküspit yetmezliğe ait bulgular saptanabilir.

Sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda juguler venöz dolgunluk, konjesyona bağlı hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı ilk bulgulardır. Venöz sistemdeki stazın ilerlemesi ile pretibial ödem, sakral ve abdominal bölgede ödem tespit edilir. Sağ kalp fonksiyonları bozulan ileri olgularda gelişen sol kalp disfonksiyonu da ödem gelişim mekanizmasına katkıda bulunur (46).

2.1.8. Tanı

Solunum Fonksiyon Testi: KOAH, tam olarak geri döndürülemeyen ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir. Bu açıdan bakıldığında KOAH tanısı fizyolojik bir tanı olup, en önemli tanı aracı spirometredir.

KOAH tanısında altın standart yöntem olan spirometri hava yolu obstrüksiyonunu gösteren objektif, ulaşılabilir, pahalı olmayan ve standardize bir methodur. KOAH ön tanısı ile spirometri yapılacak bir olguda test mutlaka kısa etkili bronkodilatör (400 µg salbutamol) inhalasyonu sonrasında yapılmalıdır. Bunun nedeni test esnasında akciğerin uygun boşalmasını sağlamak ve test değişkenliğini en aza indirmektir. Spirometride zorlu vital kapasite (FVC) manevrası yapılmaktadır. TLC'ne kadar maksimum inspirasyon yaptıktan sonra rezidüel volüme kadar zorlu ekspirasyon yapılmaktadır.

FEV₁/FVC (Tiffeneau indeksi) oranı hava yolu obstrüksiyonunu gösteren en önemli parametredir. Çünkü FEV₁'in normal olduğu durumlarda bile, FEV₁/FVC morbidite ve mortalite ile çok yakın bir ilişki göstermektedir. KOAH'da FEV₁ vital kapasiteden çok daha önce azalır. Ayrıca, hafif KOAH'da FEV₁/FVC oranı bozulsa bile FEV₁ normal sınırlar içinde kalabilir. KOAH'da hem FEV₁'de hem de FEV₁/FVC oranında düşüklük tipiktir.

Yıllara göre değişik kuruluşların KOAH tanısında FEV₁/FVC oranının ne olması gerektiğine ilişkin kriterler Tablo 3'de sunulmuştur. FEV₁/FVC oranının bronkodilatör sonrası %70'in altında olması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Genç erişkinlerde oran %70-75 olup, yaşla birlikte azalmaktadır.

FEV₁'deki azalma büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti de FEV₁ değerine göre değerlendirilir (Tablo 4). Ancak restriktif hastalıklarda da FEV₁ düştüğü için hava yolu obstrüksiyonuna özgü bir değişken değildir, tek başına değerlendirilmemelidir. Ancak FEV₁'deki ciddi düşmeye rağmen

KOAH'da maksimum inspiratuar akım korunmuştur. Bu da KOAH'da rijit bir hava yolu daralmasının değil de hava yollarının stabilitesini kaybetmesine bağlı dinamik bir daralma olduğunu göstermektedir.

Tablo-3. KOAH tanısında değişik kuruluşların önerdiği kriterler.

Kuruluş	Yıl	Kriterler
ATS/ERS	2004	Postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 0.70$
ATS/ERS	2005	$FEV_1/FVC < NAS$
GOLD	2006	Postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 0.70$

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ATS: American Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, GOLD: Global Diseases,

NAS: Normalin alt sınırı.

Tablo 4: GOLD 2006 rehberine göre KOAH evrelemesi

Evre 1 (Hafif)	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenen)	$FEV_1/FVC < \%70$
Evre 2 (Orta)	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenen)	
Evre 3 (Ağır)	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenen)	
Evre 4 (Çok Ağır)	$FEV_1 < \%30$ (beklenen) veya $FEV_1 < \%50$ (beklenen) + Kronik solunum yetmezliği	

2.2.KOAH'da Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale

2.2.1. Tanım

PH, istirahatte ortalama pulmoner arter basıncı (PAB_{ort})>20 mmHg egzersizde PAB_{ort} >25 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. İleri evre KOAH olgularında gelişen PH, solunum sistemi bozuklukları ve/veya hipoksemi ile ilişkili heterojen PH grubunda yer almaktadır.

Kor pulmonale, solunum bozukluklarının neden olduğu PH'a sekonder sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu veya her ikisinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır ve en sık sebebi (%80-90) KOAH'dır.

KOAH'nın bilinen bir komplikasyonu olan PH gelişimi, artmış alevlenme riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. PH tipik olarak hava akımı sınırlılığı şiddetli olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. KOAH'daki pulmoner vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arter basıncındaki artışın en temel nedenidir ve hipoksi, inflamasyon ve şiddetli amfizemdeki kapiller kaybın bileşik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Stabil hastalık döneminde, ileri KOAH hastalarının çoğunda istirahat sırasında hafif (25-30 mmHg) veya orta derecede (30-40 mmHg) PAB_{ort} artışı mevcuttur (47)

2.2.2. İnsidans

KOAH'da PH prevalansının belirlenmesi, popülasyona-dayalı yeterli bir KOAH örnekleminde geçerli verilerin elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle engellenmektedir. En temel neden sağ kalp kateterizasyonunun etik nedenlerden dolayı büyük ölçekli uygulanamamasıdır. Hastalık derecesi farklı olan olgularda yapılan sağ kalp kateteri çalışmalarının sonuçlarına göre %20-91 arasında değişmektedir. Bunun nedeni ise farklı serilerde sağ kalp kateteri yapılan hasta sayısının sınırlı olmasıdır (47).

Kor pulmonale prevalansı hipoksemi, hiperkapni ve ağır hava yolu obstrüksiyonu ile artmaktadır. $FEV_1 < 1$ L olan hastaların %40'ında, $FEV_1 < 0.6$ L olan hastaların ise %70'inde PH olduğu tahmin edilmektedir (48).

2.2.3. Patoloji

KOAH'da yeniden modellenme, pulmoner damarların toplam sayısında azalma ve pulmoner tromboz PH'un yapısal temellerini oluşturur.

Pulmoner arteriollerde bir mükülarizasyon olduğu nekropsisi materyallerinde gösterilmiştir. Normal kişilerde, çapı <80 μm olan prekapiller vasküler yatağın bu kısmında kas tabakası yoktur. Şiddetli KOAH hastalarının pulmoner arteriyollerinin transvers kesitinde, iç ve dış yüzlerine elastik lamina ile bağlı sirküler düz kastan oluşan farklı bir media tabakası mevcuttur. Pulmoner arteriyollerdeki mükülarizasyon, çapı 20 μm kadar küçük periferik prekapiller damarlara kadar uzanabilir.

KOAH hastalarının pulmoner arterlerin intima tabakasındaki değişiklikler de yeniden modellenmenin önemli bir parçasıdır. Bu değişiklikler son evre KOAH hastalarında görüldüğü gibi hastalığı hafif düzeyde olanlarda da gözlenmiştir. Müsküler pulmoner arterlerde ve pulmoner arteriyollerde intima kalınlaşması gözlenmektedir. Ancak KOAH'taki patolojik çalışmalar primer PH hastalarında sıklıkla karşılaşılan pleksiform lezyonlar (düzensiz endotel hücre kitlesi) veya şiddetli PH'un karakteristiği olan anjiomatoid lezyonlar gibi kompleks lezyonları göstermemiştir (47).

2.2.4. Patofizyoloji

KOAH'ı komplike eden PH çoğunlukla prekapiller tiptedir. Postkapiller bileşen özellikle egzersiz ve akut alevlenmeler sırasında pulmoner arter basıncındaki artışa katılabilir. PAB_{ort} , pulmoner arter wedge basıncı (Ppw) ve pulmoner dolaşımdaki itici basıncın toplamını temsil etmektedir. İtici basınc, kalp debisi ile pulmoner vasküler direncin (PVR) ürünüdür. Buna göre PAB_{ort} 'daki yükselmeye üç değişken (Ppw, kalp debisi ve PVR) katkıda bulunur. KOAH'da PVR'de artışa yol açan faktörler Tablo 5'de listelenmektedir.

Bu faktörlerden ancak alveoler hipoksi en ağırlıklı olandır. Ayrıca son yayınlar KOAH'da inflamasyonun pulmoner vasküler yeniden modellenmeye katkıda bulunabileceğini belirtmektedir. Akut hipoksi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondan (HPV) sorumlu PVR ve PAB artışına neden olmaktadır (47).

Alveol hipoksisi pulmoner arteriyollerdeki düz kaslara direkt etki eder. Ayrıca endotel hücresinde mitokondri fonksiyonunu etkileyip adenozin trifosfat kullanım hızını artırarak kalsiyumun hücre içine geçişini artırır. Buna bağlı endotele bağımlı kasılma faktörlerini (EDCF-endotelin-1) etkileyerek vazokonstrüksiyona yol açar. Kronik hipoksik koşullarda,

endotel hücresinden ET-1 sekresyonunda da artış sözkonusudur, ancak bu konudaki çalışmalar henüz yeterli değildir.

Alveol hipoksisi aynı zamanda perivasküler yerleşimli mast hücrelerinden vazokonstriktör maddeler (histamin, serotonin, tromboksan, lökotrien) salınımını artırarak PVR'i artırır (49). Ayrıca endotel hücreleri tarafından sentez edilen iki potent vazodilatör olan NO ve prostasiklin, kronik hipoksiden etkilenmektedir. Antiproliferatif etkisinde bulunan NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir. PH olan KOAH'lı olgularda NOS azalmıştır. Bu da pulmoner vasküler tonusun artışı ve vasküler duvardaki hücrelerin proliferatif durumu lehine dengesizlik oluşturur (47).

Tablo-5: KOAH'da pulmoner vasküler dirençte artışa neden olan faktörler (47)

<u>KOAH'da PH Faktörleri</u>	<u>Pulmoner damarlar üzerindeki sonuçları</u>
Hava akımı kısıtlılığı	Basınç değişiklikleri
Amfizem	Vasküler yatakta küçülme
Alveoler hipoksi	Vazokonstriksiyon, remodeling
Hiperkapnik asidoz	Vazokonstriksiyon
Polisitemi	Hipervizkosite
Akciğer ve sistemik inflamasyon	Remodeling, fibrozis dahil

HPV aslında gaz değişimini korumaya yönelik bir mekanizmadır. Yetersiz havalandırılan veya havalandırılmayan akciğer birimlerinde perfüzyonu azaltır ve daha iyi ventile olan alanlara yönlendirilerek bozulmuş V/Q dengesini yeniden kurar ve arterial oksijen düzeyini artırır. Difüz alveol hipoksinin bulunduğu ağır KOAH'lı olgularda HPV'nin bu etkisi yetersiz kalır, sonuçta PVR ve PAB artar. PVR arttıkça sağ ventrikül serbest duvarı miyositlerinin mitokondri sayısı ve yoğunluğu artar. Sonuç olarak sağ ventrikül duvar gerilimi ve kontraktilitesi artışı ile sağ ventrikül hipertrofisi gelişir (49).

KOAH'ta, ekspirasyonda alveol basıncında meydana gelen artış arteriyoler seviyede pulmoner damar direncini artırır. Pulmoner vasküler yatakta fonksiyonel azalmayla pulmoner arter eğrilerinde inip çıkımlar oluşur. Pulmoner arter sistolik basınçlarında, inspirasyon-ekspirasyon farkı, solunum varyasyon amplitüdü özellikle hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir. FEV₁ azaldıkça PAB artar.

KOAH'lı PH'lu hastalarda, PAB çok yüksek değildir ve PH'nun ilerleme hızı yavaştır. PAB kronik olarak arttığında sağ ventrikül genişler ve hem sistol hem de diyastol sonu volümü artar. Sağ ventrikül atım volümü korunurken ejeksiyon fraksiyonu azalır. Persistan PH'da daha sonra gelişen sağ ventrikül duvar hipertrofisi, gerilimi ve dolayısıyla ard yükü azalır (50).

Ventrikülerin birbirine bağımlılığı; ventriküllerden birinin volüm artışının diğerinin doluşunu azaltması olarak tanımlanmaktadır. Buna neden perikardın nisbeten sınırlayıcı etkisinin total diyastolik volümü sabit tutmasıdır. PH'da sağ ventrikülde gelişen dilatasyon, interventriküler septumun sola yer değiştirmesine ve sol ventrikül doluşunu azaltarak diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (51).

Sağ ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ile PAB ters orantılıdır. Ancak sistol sonu basınç-hacim ilişkilerinin değerlendirilmesi, klinik olarak stabil KOAH hastalarında sağ ventrikül kontraktilitesinin PAB'dan bağımsız olarak korunabildiğini, bununla birlikte akut atak sırasında PAB'daki akut artışın sağ ventrikül kontraktilitesini sağ kalp yetmezliği bulgularına neden olacak şekilde azalttığını göstermiştir (52).

Periferik ödem sağ kalp yetmezliğine bağlı görülen hemodinamik değişimlerin bulgusu olmakla birlikte, ödem gelişiminde rol oynayan diğer mekanizmaların varlığı bilinmektedir. Hipoksemi ve hiperkapni sağ atrial distansiyonu ile uyarılmış sempatik aktivasyonu artırarak venöz konjesyonu şiddetlendirir. Sempatik aktivasyon renal kan akımını azaltır, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasıyla bikarbonat, sodyum ve suyun tübüler reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda vazopressin artışı da benzer şekilde ödem gelişimine katkıda bulunur. Gerilen atrium duvarından salınan atrial natriüretik peptitin vazodilatör ve natriüretik etkisi ise ödem gelişime neden olan mekanizmaları dengelemede genellikle yetersiz kalmaktadır (50).

2.2.5. Tanı Yöntemleri

PH tanısında kullanılan yöntemler:

a-Non-invaziv yöntemler

1-Akciğer grafisi

2-Elektrokardiyografi

3-Ekokardiyografi

4-Radyonüklid yöntemler

5-Manyetik rezonans görüntüleme

6-Diğer yöntemler

b-İnvaziv yöntemler

1-Sağ kalp kateterizasyonu

a- Non-invaziv yöntemler

1- Akciğer Grafisi: Göğüs radyografisinde sık karşılaşılan bulgular santral pulmoner arter dilatasyonu ve perifere doğru dallanmada azalmadır (oligemi). Sağ kalp boşluklarındaki dilatasyon bulgusu olarak postero-anterior grafide kardiyotorasik oranda artma ve yan grafide retrosternal saydam alanda daralma görülür. Normal bireylerde sağ inen pulmoner arterin transver çapı erkeklerde 16 mm, kadınlarda 15 mm'den küçük olmalıdır. Bu değerlerin üzerinde olması durumunda PHT olasıdır. Yirmi milimetre üzerinde olması halinde ise kesindir (51).



Şekil 2: PH'da santral pulmoner arter ve dallarında genişleme, perifere doğru dallanmada azalma (oligemi)

2-Elektrokardiyografi: PH'nun saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Sağ atrium ve sağ ventrikül hipertrofi bulguları bulunabilir.

Sağ atrium büyümesine bağlı EKG tanı kriterleri

-II, III ve aVF'de P dalga amplitüdü ≥ 0.25 mV (≥ 2.5 mm) ve süresi < 0.12 msn (< 3 mm)

Sağ ventrikül hipertrofi kriterler

-Ortalama QRS eksenini > 100 derece sağ eksen sapması

- Dominan R dalgası:

-V1 derivasyonda R/S oranı > 1 veya V5, V6'da R/S < 1

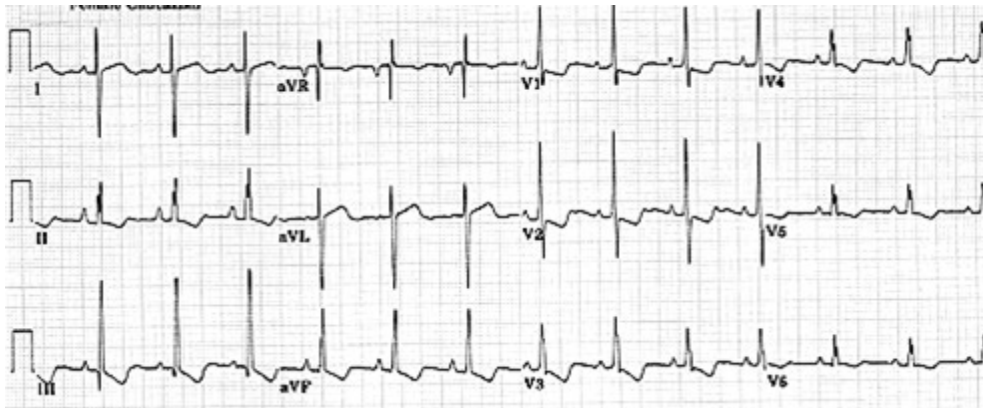
-V1'de R dalgası > 7 mm

-V1'de R + V5'de S dalgası $> 10,5$ mm

-V1'de Rsr' (R') ile birlikte > 10 mm

-V1'de qR kompleksi

-Sağ prekordiyal derivasyonlarda ST-T değişiklikler



Şekil 3: Sağ ventrikül hipertrofisi EKG örneği; p pulmonale, sağ aks deviasyonu, dominant R dalgası gözlenmektedir.

3- Ekokardiyografi: EKO, PH'nun noninvaziv tanısında kullanılan en iyi yöntemdir (47). Noninvaziv olmasının yanı sıra tekrarlanabilirliği, PAB'ın kantitatif olarak hesaplanabilmesi, nispeten kolay ulaşılabilmesi başlıca avantajlarıdır. EKO PH 'nun tanısı kadar etyolojisi ve hastalığın şiddeti hakkında da bilgiler verebilir. Bununla birlikte KOAH olgularında hiperinflasyon ve solunum varyasyonlarından dolayı EKO görüntüsü almak zordur.

EKO yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak, kardiyovasküler sistemin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Ultrason dalgaları, bir transduser aracılığıyla dokulara gönderilir ve daha sonra transdusere geri yansır. Yansıyan ultrason sinyalleri, amplitüd modunda (A mode) veya parlaklık modunda (B mode) görüntülenebilir. B-mode görüntülerinin zamana karşı yazdırılması halinde, hareket görüntülenmiş olur. M-mode terimi, zamana karşı görüntülenen hareketi ifade etmektedir. M-mode EKO sadece tek bir hatta veri sorgulaması yaptığından iki boyutlu EKO'dan daha yüksek temporal rezolüsyon, bazı durumlarda da yüksek aksiyal rezolüsyon sağlar. Bu nedenle M-mode EKO, kardiyak olayların zamansal incelenmesi ve yüksek hızlı hareketlerin kaydedilmesi bakımından üstün bir tanı yöntemidir (53).

İki boyutlu EKO ise, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikülde genişleme ve septumun paradoksal hareketini gösterebilir. İki boyutlu ve M- mode bulguları hastalığın tanısı hakkında önemli bilgiler vermesine rağmen PAB hakkında kantitatif bilgi vermezler.

Doppler EKO kullanılarak sistolik-diyastolik PAB ve PVR tahmin edilebilmektedir. Doppler ile hesaplanan basınçlar sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen değerler ile koreledir (47). PAB_{sis} 'ı triküspit regürjitasyonundan ve pulmoner akım akselasyon zamanından hesaplanabilir. Diastolik basınç ise pulmoner kapak regürjitan akımından hesaplanır. Pulmoner arter sistolik basıncı triküspit kapaktaki regürjitan jet velositesinden basitleştirilmiş Bernoulli formülü kullanılarak hesaplanabilir. Regürjitan jetin velositesi sağ ventrikül ile sağ atrium arasındaki basınç farkını yansıtır. Pulmoner kapakta veya sağ ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon olmadığı sürece sağ ventrikül basıncı PAB'ına eşittir. $\Delta P_{rv-ra} = 4(V_{tr})^2$ formülü ile triküspit kapaktaki velositeden sağ ventrikül ile sağ atrium arasındaki basınç farkı hesaplanır. Hesaplanan basınç farkına sağ atrium basıncının eklenmesi ile pulmoner arter basıncı bulunur.

$$PAP_{sis} = 4(V_{tr})^2 + RAP \quad PAP_{sis}: \text{pulmoner arter sistolik basıncı}$$

Vtr: triküspit kapak regürjitan jet velositesi

RAP: sağ atrium basıncı

Bu yöntemin kısıtlılığı triküspit jetin, tüm hastalarda gösterilememesi (%20), regürjitan jete paralel doppler trasesinin alınmamasıdır. Ayrıca triküspit regürjitasyonu solunum ile varyasyon gösterir, bu nedenle doppler kaydı hasta soluğunu tutarken alınmalıdır (54).

Ortalama sağ atriyum basıncının tahmininde birkaç yöntem vardır. Santral venöz kateterle sağ atriyum basıncı direkt olarak ölçülebilir ama bu invaziv bir yöntemdir. Diğer bir yöntem 5-14 mmHg arasındaki sabit bir değerini sağ atriyum basıncı yerine eklenmesidir (55).

Pulmoner yetersizlik akımının velositesitesi kullanılarak pulmoner arter diastolik basınçları hesaplanabilir. Pulmoner arter çıkış yolu üzerinden doppler ile alınan kayıtlarda akım hızının maksimuma ulaşma zamanı (akselerasyon zamanı) PAB_{ort} tahmininde kullanılabilir.

Sağ ventrikülün kompleks anatomisi ve trabeküllü yapısı nedeni ile standart EKO metodlar ile değerlendirilmesi zordur. Doku Doppler Görüntüleme (DDG) geleneksel "pulsed wave dopplerin" modifiye şeklidir. Göğüs duvarı yapısından daha az etkilendiği için ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir. DDG ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diastolik fonksiyonları hakkında kantitatif değerler elde edilebilir. Sağ ve sol ventriküler hastalığın erken dönem özelliği, korunmuş sistolik fonksiyonla birlikte diastolik fonksiyon bozukluğudur. KOAH hastalarında sağ ventrikül diastolik disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir. (56). Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi hastalığın takibinde önem taşımaktadır. Triküspit kapak doppler akım örneklerinde ölçülebilen değişkenler: sistole ait sistolik dalga (S), diastolik erken dolum evresine ait erken diastolik dalga (E), atriyal kontraksiyon evresine ait geç diastolik dalga (A), E/A oranı ve erken dolumun deselerasyon zamanıdır (dt). E/A oranında azalma ve dt'de uzama sağ ventrikül diastolik disfonksiyonu geliştiğini gösterir (57). Triküspit akım hızı mitral akım hızına göre daha düşüktür ve deselerasyon zamanı mitral deselerasyon zamanına göre daha uzundur. Triküspit akım parametreleri solunumla daha fazla değişkenlik gösterir dolayısıyla ölçümler ekspiryum sonunda alınmalıdır. Normal doluş paterni: ön yük, ard yük ve ventriküler

myokardın kompliyasından etkilenir. PH'lu hastalarda sağ ventriküldeki hipertrofik değişiklikler kompliyasta değişikliğe yol açarak sağ ventiküler erken doluşun yavaşlamasına ve atrial kontraksiyonda doluşun artışına neden olur, dt uzar (56). Ayrıca pulmoner kapak kapanması ile triküspit kapak açılma periyodunda ölçülen sağ ventrikül izovolümik relaksasyon zamanında (IVRT) diyastolik disfonksiyon hakkında bilgi verir. Artmış dolum basıncı veya relaksasyon bozukluğunda IVRT uzar (57).

EKO ile sağ ventrikülün sistolik performansını değerlendiren farklı ölçüm metodları bulunmaktadır. Bu ölçüm metodları : sağ ventrikül fraksiyonel alan değişim indeksi [(Diyastol sonu RV alanı-sistol sonu RV alanı/ diyastol sonu RV alanıX100) normal değeri %40-45], modifiye Simpson metodu ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RV diyastol sonu alan indeksi (cm^2/m^2), RA sistol sonu alan indeksi (cm^2/m^2), triküspit anulusun sistolik hareket indeksi, RV doopler indeksidir [= Tei indeksi: (RV isovolumetrik relaksasyon zamanı + RV ejeksiyon zamanı, pulsed wave Doppler ile). Bu ölçümlerden ilk dördü ard yüke bağımlı olması, iyi düzeyde iki boyutlu RV görüntüsü gerektirdiği için yapılan klinik çalışmalarda güvenilir bulunmamıştır. Bu nedenle pratikte kullanılmamaktadır. Pulsed-wave Doppler ile ölçülen indekslerin ise yapılan çalışmalarda sintigrafik RV ejeksiyon fraksiyonu ile uyumlu olduğu saptanmıştır (51).

4-Radyonüklid Yöntemler

Radyonüklid Ventrikülografi: İzotopik sağ ventrikülografi, sağ ventrikül global fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir tekniktir. Tc99m intravenöz verilerek eritrositler işaretlenir ve böylece ventrikül içi kan volümü değişikliği hesaplanır. Yaklaşık 20 yıl önce yapılan çalışmalar, izotopik ventrikülografi ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile PAB arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak bu ölçüm, normal kişilerle karşılaştırıldığında, stabil hastalık durumunda olan KOAH hastalarında önemli örtüşme göstermesi nedeniyle PHT teşhisine olanak tanımamaktadır. Bu nedenle EKO'ya göre izotopik sağ ventrikülografi çok az ek bilgi sağlamaktadır ve bu metod maliyetlidir (47).

Manyetik Rezonans: MRI toraks içindeki kan akımının ve hacimlerin ölçümüne olanak tanımaktadır. Yeni jenerasyon cihazlar kalp hareketlerinden etkilenmemektedir. Olasılıkla sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül kitlesinin ölçümündeki en iyi yöntemdir ancak KOAH'da PH'un tanı stratejisindeki rolünün belirlenmesi gerekir (47).

Diğer Tetkikler: Radyofarmasötik Flor 18 ile bağılı flurodeoksiglukoz ile yapılan pozitron emisyon tomografi çalışmalarında EKO ile senkronize olarak myokardial metabolizma değerlendirilebilir (51).

b-İnvaziv Yöntemler

Sağ Kalp Kateterizasyonu: Sağ kalp kateterizasyonu (SSK), PHT teşhisinde altın standarttır. Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter basınçlarını direk ölçmeye ve wedge pozisyonunda sol kalp dolma basınçlarını hesaplamaya imkan tanımaktadır. SKK genellikle Swan-Ganz tipinde kateter kullanılarak uygulanmaktadır. SKK'nın iki temel sakıncası vardır: birincisi, bazı riskler içeren (aritmler, atriyum delinmesi, pnömotoraks, pulmoner arter perforasyonu, pulmoner infarktüs, endokardit) invaziv bir işlemdir. Hastalar için hastaneye yatışı gerektirir. İkinci sakıncası bu tekniğin kendinden kaynaklanan metodolojik kısıtlılığıdır ki: sıvı ile dolu Swan-Ganz kateteri anlık basınçları ölçme yeteneğinde değildir ve pulmoner dolaşımın doğal vurusu hakkında bilgi vermemektedir. Daha önemlisi ileri evre KOAH'da, SKK'nın klinik değeri olduğunu gösteren kanıta-dayalı çalışma yoktur. Halen evde oksijen tedavisi gerekliliğinin değerlendirilmesi açısından invaziv pulmoner arter basıncının ölçümünün yardımı çok azdır. Bu nedenle KOAH hastalarında SKK rutin olarak uygulanamamaktadır (47).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konulmuş stabil dönemde olan 40 KOAH hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm olgulardan yazılı onam alındı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- Atrial fibrilasyon
- Sol kalp yetmezliği
- Kardiyomyopati
- Valvüler sol kalp hastalığı
- Sistemik hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- KOAH dışı nedenlere bağlı gelişen PH
- Akciğer kanseri ve diğer maligniteler
- Kronik böbrek yetmezliği

Tüm olgulara EKG, EKO ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Hasta grubundan $\text{SatO}_2 < \%92$ olan olgulardan AKG örnekleri alındı. Dışlama kriterleri hem hasta, hem de sağlıklı kontrol grubu için geçerli sayıldı.

3.2. Solunum Fonksiyon Testi ve Arter Kan Gazı

SFT yapılmadan önce bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri alındı. Vücut yüzey alanı (VYA), vücut ağırlığı (kg)/boy (m^2) formülü kullanılarak hesaplandı. Test öncesi bireylere testin yapılışı konusunda bilgi verildi.

SFT Jager marka Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Olgular 90 derece dik oturur durumda iken burnu mandal ile kapatılarak yapıldı. Kabul edilebilir en az 3 spirometri örneğinden en yüksek değerler seçildi. KOAH tanısı için GOLD 2006 kriterleri kullanıldı.

AKG ölçümü, hasta en az 30 dk oda havası solurken radial arterden alınan arteriyel kan örneği ile Medica Easystat cihazı ile çalışıldı.

3.3. Ekokardiyografi

Olguların EKO incelemeleri hastanemiz Kardiyoloji Anabilimdalı tarafından yapıldı. Tüm olgulara (General Electric) Vivid Five cihazı ile 2.5 MHz transduser kullanılarak, sol yan yatar pozisyonda transtorasik yaklaşımla 2 boyutlu, pulsed Doppler ve pulsed doku doppler ekokardiyografik muayene yapıldı. Tüm ölçümler az 3 ardışık kardiyak siklus boyunca, normal solunum sırasında ve ekspiryum sonunda yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Amerikan Ekokardiyografik Cemiyetinin standartları temel alınarak elde edilen M-Mode ölçümleri ile hesaplandı. Sağ ventrikül ve atrium maksimal çap ölçümleri apikal 4 boşluk pencere görüntülerinden alındı. Sağ atrium alan ve volümü apikal 4 boşluk pencerede Modifiye Simpson's tekniği ile ölçüldü. Pulsed wave doku doppler EKO kayıtları apikal 4 boşluk pencere görüntüsünde triküspit anulusun lateral köşesinden elde edildi. EKO cihazının gain ayarı en net doku görüntüsü elde edilmesi amacı ile en düşük seviyede tutuldu. Monitör sweep hızı 100 mm/sn hızına ayarlanarak miyokard velositelerinin spektral görüntüsü optimal düzeyde elde edilmeye çalışıldı ve ölçümler bu görüntüler üzerinden alındı. Sağ ventrikül serbest duvarı için S, E, A ölçüldü, E/A oranı hesaplandı. IVRT değeri ölçüldü. Ayrıca pulsed doku doppler ile ölçülen IVRT₁ kaydı sistolik anuler hızın sonundan erken diyastolik hızın başlangına kadar geçen süre olarak belirlendi. Doppler ile saptanan TY akımının maksimal hızından 'Bernoulli' formülü kullanılarak sağ ventrikül ve sağ atrium arasındaki sistolik basınç gradyenti hesaplandı. Elde edilen bu basınca ortalama sağ atrium basıncı eklenerek PAB_{sis} bulundu.

3.4. İstatistik

İstatistik analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 Release 15.0 paket programı (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Ölçümle (=sayısal) belirtilen parametreler için boyut sayısı (grup sayısı) 2 olduğu zaman grupların ortalamaları arası farkların karşılaştırılmasında "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi" kullanılmıştır. Bu karşılaştırılmaya ilişkin varsayımlar bozulduğunda (veriler normal dağılıma uymadığında) bu test yerine "Mann Whitney U testi" kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen parametreleri için boyut sayısı ≥ 3 olduğunda grupların ortalamaları arası farkların karşılaştırılmasında "Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA)" kullanılmıştır. Bu test sonucuna göre gruplar arasında fark bulunduğunda gruplar ikişer ikişer Post Hoc testlerinden "Tukey HSD" ile karşılaştırılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi uygulanamadığı durumlarda (veriler normal

dağılıma uymadığında) "Kruskall Wallis Varyans Analizi" uygulanmıştır. Burada gruplar arasında fark önemli bulunduğunda gruplar ikişer ikişer "Mann Whitney U testi (Banteroni düzeltmeli)" ile karşılaştırılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında "Ki-kare testi" uygulanmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenler arasındaki ilişkilerin belirtilmesinde ise "Basit Korelasyon Analizi (Pearson korelasyon katsayısı tekniği)" uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 64.05 ± 9.4 (48-86) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 55.0 ± 6.7 (45-70) idi. Hasta grubunda kadın/erkek oranı 10/30, kontrol grubunda ise 9/15 idi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Gruplar arasında sigara kullanımı açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$). KOAH'lı hasta grubunda 20 hasta (%50) evre 2; 7 hasta (%17.5) evre 3; 13 hasta (%32.5) evre 4 olarak değerlendirildi. Çalışmamıza alınan KOAH ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:24)
Yaş (yıl)	64 ± 9.4	55 ± 6.7
Cinsiyet (K/E)	10/30	9/15
Kilo (kg)	74.9 ± 17.5	78.4 ± 11.03
Boy (cm)	166.1 ± 8.84	165.1 ± 8.67
VYA (kg/m^2)	1.81 ± 0.22	1.85 ± 0.15

Kalp hızı (atım/dk)		85±16	73±9
Sigara	Aktif içici	8 (%20)	6 (%25)
	Bırakmış	20 (%50)	5 (%20.8)
	Hiç içmemiş	12 (%30)	13 (%54.2)
KOAH Evre	1	-	-
	2	20 (%50)	-
	3	7 (%17.5)	-
	4	13 (%32.5)	-

Hasta ve kontrol gruplarının SFT değerleri, pulse oksimetre ile SatO₂, AKG analizi ve PAB_{sis} incelemelerine ait sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışma gruplarında SFT, pulse oksimetre ile Sat O₂, AKG ve PAB_{sis} incelemeleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p
	n	Ort ± Std	N	Ort±Std	
FEV ₁ (%)	42	50.12±16.10	24	104.16±18.04	0.0001
FVC (%)	42	67.44±17.27	24	103.31±16.12	0.0001
FEV ₁ /FVC	42	58.63± 9.16	24	82.10±4.88	0.0001
SatO ₂ (%)	42	90.3±6.9	24	97.2±0.9	0.0001
pH	27	7.41±0.02	-		
pO ₂ (mmHg)	27	54.7±8.8	-		
pCO ₂ (mmHg)	27	40.4±5.4	-		
PAB _{sis} (mmHg)	42	36±15	24	23±3	0.0001

SatO₂: Oksijen saturasyonu, pO₂: Parsiyel oksijen basıncı, pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PAB_{sis}: Sistolik pulmoner arter basıncı

Hasta grubunda SatO₂ ortalama değeri %90.3±6.9, kontrol grubunda %97.2±0.9 idi ve aradaki fark anlamlı bulundu (p=0.0001).

PAB_{sis}’nin ortalama değeri hasta grubunda 36.1±15.8 mmHg, kontrol grubunda 23.7±3.5 mmHg idi (p=0.001).

KOAH evreye göre ortalama PAB_{sis} Tablo 8’de gösterildiği şekilde idi ve gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.263).

Tablo 8: KOAH evreye göre PAB_{sis} dağılımı

KOAH Evre	n	PAB _s (Ort ± Std)
Evre-1	-	-
Evre-2	20 (%50)	32.0±8.4
Evre-3	7 (%17.5)	39.7±31.9
Evre-4	13(%32.5)	40.6±11.7

Hasta ve kontrol gruplarının EKO incelemesine ait sonuçlar Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Çalışma grubunun EKO inceleme sonuçları

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=24)	p
RV (cm)	4.07±0.63	3.83±0.49	0.127
RA (cm)	4.22±0.70	4.07±0.52	0.808
RA _{vert} (cm)	4.53±0.80	4.40±0.62	0.489
RA _{volüm}	52.5±24.6	47.40±14.7	0.368
RA _{alan}	17.15±5.1	16.42±2.88	0.808
S (cm/s)	16.6±4.04	15.20±2.04	0.220
E (cm/s)	15.3±4.34	16.10±3.06	0.405
A (cm/s)	21.6±5.4	19.40±3.2	0.153
E/A	0.72±0.23	0.85±0.23	0.050
IVRT _t (ms)	84.7±19.4	65.7±11.6	0.0001
ICT _t (ms)	73.9±14.9	65±13.7	0.021

RV: Sağ ventrikül çap, RA: Sağ atrium çap, RA_{vert}: Sağ atrium vertikal çap, RA_{volüm}: Sağ atrium volümü, RA_{alan}: Sağ atrium alanı, S: Triküspit anuler sistolik hız, E: Triküspit annulus erken diyastolik hız, A: Triküspit annulus geç diyastolik hız, IVRT_t: İzovolümik relaksasyon zamanı, ICT_t: İzovolümik kontraksiyon zamanı

Gruplar arasında iki ortalama arasındaki farkın karşılaştırılmasında sağ atrium alanı, sağ atrium volümü ve çapları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hasta ve kontrol grubu arasında triküspit annuler sistolik hız (S), triküspit annulus erken diastolik hız (E) ve triküspit annulus geç diastolik hız (A) açısından anlamlı fark yoktu (p=0.22, p=0.405, p=0.153).

E/A oranı, hasta grubunda 0.72 ± 0.23, kontrol grubunda 0.85±0.23 bulundu ve her iki grup arasındaki fark önemliydi (p=0.05).

IVRT_t, KOAH'lı olgularda anlamlı derecede uzamış ve değeri 84.7±19.4, kontrol grubunda 65.7±11.6 idi (P=0.0001).

Diyastolik fonksiyonlara etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde önemli bir ölçü olan E/A ile, KOAH'ın şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir solunum fonksiyon parametresi olan FEV₁ arasındaki korelasyon pozitif yönde anlamlı idi (r=0.409, p=0.009). Bununla birlikte FEV₁<1 L olan KOAH'lı olgularda IVRT, FEV₁>1 L olan hastalara göre anlamlı oranda uzamıştı (p=0.05). Diğer EKO parametreleri ile SFT değerleri ve AKG parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Bununla birlikte SatO₂≤%90 olan KOAH olgularında, SatO₂>%90 olan hastalara göre E değerinde ve E/A oranında azalma anlamlı idi (p=0.002, p=0.002).

PH, PAB_{sis}'nin istirahatte 30 mmHg'dan yüksek olması olarak tanımlandı. Hasta grubunda pulmoner hipertansiyonu olan olgu sayısı 24 (%55) idi. PH olan KOAH olgularında, PH olmayan KOAH olgularına göre E'de azalma anlamlı idi (p=0.016). Aynı şekilde PH'ü olan hastalarda E/A oranındaki azalma PH'ü olmayan hastalara göre anlamlı bulundu (p=0.01).

PAB_{sis} ile RA_{volum}, RA_{alan}, RA çapı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r=0.586 p=0.0001, r=0.529 p=0.0001, r=0.596 p=0.0001). PAB_{sis} ile FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0.074, p=0.098).

PAB_{sis} ile satO₂ ve pO₂ ortalamaları arasında negatif yönde, pCO₂ değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu (p=0.0001, p=0.006, p=0.029) (Tablo 10).

FEV₁ ile satO₂ ve pO₂ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r=0.48, p=0.018, r=0.48, p=0.001).

Tablo 10: Hasta grubunda PAB_{sis} ile EKO parametreleri, SFT değerleri ve AKG analizi arasındaki korelasyon

PAB _{sis}					
	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	SatO ₂	pO ₂	pCO ₂
r	-0.285	-0.265	-0.543	-0.511	0.419
p	0.074	0.098	0.0001	0.006	0.029

5. TARTIŞMA-SONUÇ

KOAH, son dekatlar içinde artan prevalansı ile dünya çapında önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'nın bilinen bir komplikasyonu olan PH'na sekonder sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu veya her ikisinin bulunması şeklinde tanımlanan kor pulmonale hastalığın prognozunda önemli bir yere sahiptir (47).

Literatürde KOAH olgularda pulmoner arter basınçlarını ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte diyastolik disfonksiyonlarının fizyolojik parametrelerle karşılaştıran çalışmalar daha az sayıdadır.

KOAH olgularındaki PHT genellikle hafif-orta derecededir. Bununla birlikte atak veya egzersiz esnasında PAB yükselebilir. Vizza ve ark. nin akciğer transplantasyonu adayı olan 168 KOAH hastasını değerlendirdikleri kohortta PAB_{ort} değerleri 25 ± 6 mmHg tespit edilmiştir (58). Thabut ve ark. akciğer volüm küçültücü cerrahi adayı olan 215 ilerlemiş KOAH hastasında yaptıkları çalışmada olguların %50.2'inde $PAB_{ort} > 25$ mmHg olduğunu ve PH derecesinin nadiren orta –şiddetli olduğunu belirtmişlerdir. PH olan hastaların %9.8'inde orta derece ($PAB_{ort} = 35-45$ mmHg), %3.7'inde ise şiddetli ($PAB_{ort} > 45$ mmHg) PH tespit etmişlerdir (59). Chaouat ve ark. stabil hastalık döneminde olan 1756 kişilik KOAH'lı hasta ile yaptıkları çalışmada hava yolu sınırlılığının yüksek derecede olmasına rağmen (FEV_1 'in beklenen değere göre %'sinin ortalaması 33 ± 11) ortalama PAB değeri sınırda normal (20 ± 8 mmHg) bulunmuştur. Dokuzyüzdoksansekiz hastanın ortalama PAB değeri 40 mmHg tespit edilmiş, şiddetli PH'u olan KOAH olgularının çalışmada değerlendirilen popülasyonun % 1.1'ini oluşturduğu görülmüş ve şiddetli PH'u olan KOAH olgularının PH'na sebep olabilecek olası ek patolojilerin araştırılması önerilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun ortalama PAB_{sis} değeri 36.1 ± 15.8 mmHg olup evre 4 KOAH olgularının ortalama PAB_{sis} 40.6 ± 11.7 mmHg idi.

KOAH'lı olgularda sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi hastalığın takibinde önem taşımaktadır. Marangoni ve ark. KOAH hasta popülasyonunda diyastolik disfonksiyonunun erken tespitinin önemli prognostik değeri olduğunu vurgulamıştır (55). Burgess ve ark. ise çalışmalarında, hastaları 15.5 ay izlemiş ve KOAH hastalarında

prognozun değerlendirilmesinde, sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve geç diastolik dolum akım hızının, surveyi belirlemede bağımlı göstergeler olduğunu raporlamışlardır (61).

Marangoni ve ark. 70 KOAH'lı olguda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdiği çalışmada, erken dolum hızı (E), E/A oranı ve IVRT değerinde KOAH'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamışlar ve bu parametrelerin diyastolik disfonksiyonu belirlemede yüksek prediktif değeri olduğunu belirtmişlerdir. (62). Caso ve ark. nin çalışmasında KOAH'lı olgularda kontrol grubuna göre E ve A dalga akım hızları düşük bulunurken, IVRT'nin hasta grubunda uzamış olduğu görülmüştür (63). Yılmaz ve ark. KOAH olgularında A dalga zirve hızında artış, E/A oranını düşük ve IVRT'ni daha uzun bulmuşlar, E dalga zirve hızında ise anlamlı farklılık saptamamışlardır (64). Özmen ve ark. KOAH hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında triküspit anulus sistolik S, erken diastolik E ve geç diastolik A dalga zirve hızlarını daha yüksek saptamışlardır (65). Karabulut A ve ark. da KOAH hastalarında kontrol grubuna göre E/A oranını daha düşük bulmuşlardır (66). Bizim çalışmamızda gruplar arasında sistolik S, erken diastolik E ve geç diastolik A dalga zirve hızları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.22$, $p=0.405$, $p=0.153$). Literatürle benzer şekilde E/A oranı hasta grubunda daha düşüktü ve her iki grup arasındaki fark önemliydi ($p=0.05$). IVRT'de KOAH'lı olgularda anlamlı derecede uzamıştı ($p=0.0001$).

Onbaşı ve ark. çalışmasında solunum fonksiyon testi ile E/A oranı arasında ilişki saptamamışlardır (67). Özer ve ark. PH olan ve olmayan KOAH olguları ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerle solunum fonksiyon testi parametreleri arasında ilişki saptamamışlardır (68). Bununla birlikte Karabulut A ve ark. çalışmasında KOAH evresi ile E/A oranı arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (66). İzbudak ve ark. nin yaptığı çalışmada ise PH olan KOAH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonları radyonüklid ventrikülografi (MUGA) ile değerlendirilmiş, ventrikül disfonksiyonunu gösteren değişkenler ile FEV₁ arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (69). Vizza ve ark. raporunda beklenen FEV₁ değeri 41±15 ve pO₂ değeri 82±10 mmHg olan 25 hastalık bir seride manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi ile ölçülen sağ ventrikül fonksiyonlarının, normal kontrol grubu ile benzer olduğu, akciğer transplantasyonu için değerlendirilen ileri dönem KOAH hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu prevalansının %59 olduğu belirtilmiştir (58). Bizim çalışmamızda da E/A oranı ile FEV₁ arasında pozitif

yönde anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.409$, $p=0.009$). Çalışmamızda KOAH evresi arttıkça sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın daha belirgin olduğu gösterildi.

Özer ve ark. yaptıkları çalışmada diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerle, arteriyel oksijen saturasyonu arasında ilişki saptamamışlardır (68). İzbudak E. ve ark.nın sağ ventrikül fonksiyonlarını MUGA ile değerlendirdiği çalışmada, ventrikül disfonksiyonunu gösteren değişkenler ile pH, PCO_2 , $SatO_2$ arasında korelasyon gösterilmemiştir (69). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren EKO parametreleri ile pH, pCO_2 ve pO_2 değişkenleri arasındaki anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla birlikte çalışmamızda $SatO_2 \leq \%90$ olan KOAH olgularında, $SatO_2 > \%90$ olan hastalara göre E değerinde ve E/A oranındaki azalma anlamlı bulundu ($p=0.002$ ve $p=0.002$). Bu da kronik hipoksinin KOAH'da PH ve dolayısıyla kor pulmonale gelişimine katkısını göstermektedir.

Caso ve ark. PH'u olan KOAH hastalarında PH'u olmayan hastalara göre IVRT değerindeki uzamayı anlamlı bulmuşlardır (63). Dambrauskaite ve ark. çalışmalarında sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastalarda IVRT ölçümünde sistolik PAB ile IVRT arasında güçlü korelasyon bulmuş ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda IVRT değerinde anlamlı uzama tespit etmişlerdir (70). Nicolas ve ark. sistolik PAB ile IVRT arasında anlamlı korelasyon olduğunu raporlamışlardır (71). Bizim çalışmamızda ise PAB ile IVRT arasındaki korelasyon anlamlı değildi. PH olan ve olmayan KOAH'lı olguların karşılaştırılmasında da IVRT değeri açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0.073$), $FEV_1 < 1$ L olan KOAH'lı olgularda IVRT, $FEV_1 > 1$ L olan hastalara göre anlamlı oranda uzamış olduğu saptandı ($p=0.05$).

Marangoni ve ark. KOAH olgularında sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmişler ve erken dolun hızı (E), E/A, izovolümik relaksasyon zamanının ortalama PAB ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (62). Onbaşlı ve ark. PH'u olmayan KOAH'lı hastalarla PH'nu olan KOAH olgularını karşılaştırmışlar ve E/A oranında farklılık saptamamışlardır (67). Moustapha ve ark. ise şiddetli PH ($PAB_{sis} > 60$ mmHg) olan hastalarda E/A oranı hafif-orta derece PH olan hastalardan daha düşük olduğunu raporlamışlardır (72). Özer ve ark. PH'u olmayan KOAH olguları ve kontrol grubuna göre PH'u olan KOAH olgularında, triküspit E hızının daha uzun, triküspit A hızının daha yüksek olduğu göstermişlerdir (68). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak PH'u

olan hastalarda E ve E/A oranındaki azalma PH'nu olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde belirgindi (p=0.016 ve p=0.01).

Alveoler hipoksinin, KOAH hastalarında PH gelişiminde belirleyici faktör olduğu ve bu hastaların surveyinde oksijen tedavisinin majör rol oynadığı kabul edilmektedir ve PO₂ veya SatO₂ ile PAB arasında anlamlı korelasyonlar olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (73,74). Steven ve ark. şiddetli amfizemli hastalarda pulmoner hemodinamikleri değerlendirmişler ve ortalama PAB ile pO₂ arasında zıt yönde korelasyon bulmuşlardır. Bununla birlikte bu çalışmada çoklu regresyon analizinde pO₂'nin, ortalama PAB'nin bağımlı prediktörü olmadığını, PH'nun hipoksiden başka faktörlerle ilişkili olabileceğini öngörmüşlerdir (75). Yüksekol ve ark. sağ kalp mikrokaterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı konulan 18'i KOAH toplam 25 hastada yaptığı çalışmada, PAB_{ort} ile pO₂ arasında negatif korelasyon saptarken , pCO₂ ile anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (76). Erginel ve ark. pulmoner hemodinami ile AKG ve SFT parametrelerinin ilişkisini inceleyen çalışmalarında PH olan KOAH olgularında PH olmayan olgulara göre pO₂, pCO₂ ve SatO₂ açısından anlamlı fark bulmuşlardır (77). Çalışmamızda da PAB_{sis} ile SatO₂ ve pO₂ değeri arasında literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda PAB_{sis} ile pO₂ değeri arasında negatif yönde, pCO₂ değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca PAB_{sis} ile FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu konu ile ilgili olarak literatürde bizim bulgularımıza benzer sonuçlanan çalışmalar olduğu gibi (78) ; PAB ile FEV₁ değeri arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirten çalışmalarda vardır (79).

Sonuç olarak çalışmamızda KOAH olgularında sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren EKO parametreleri ile hava yolu obstrüksiyonunun derecesini gösteren FEV₁ ve SatO₂ arasında anlamlı ilişki olması; KOAH'lı tüm olgularda sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yalnızca sistolik değil diyastolik fonksiyonlarında bakılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. KOAH'lı olguların takibinde SFT yanında DDG'nin gelecekte daha erken dönemde ve daha yaygın kullanım alanı bulacağını düşünmekteyiz.

6-KAYNAKLAR

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated December 2009. <http://www.goldcopd.com/> 15/01/2010.
2. Umut S, Erdiñ E, Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları. Sayı: 6. Galenos Yayıncılık, İstanbul 2008.
3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi, Cilt1, Ek 2. Ağustos 2000: 1
4. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB ve ark. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366: 1875-1881.
5. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD ve ark. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD) Rationale and Design. COPD 2005; 2: 227-283.
6. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004. <http://www.who.int/> 12/11/2009.

7. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
8. Demir T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler. Umut S (Ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları-3*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı. 2001: 9-10.
9. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları (Astm-KOAH) Önleme ve Kontrol Programı (2009-2013).
10. Jeffrey PK, Reid L. The effects of tobacco smoke with or without phenylmethyloxadiazole on rat bronchial epithelium; a light and electron microscopic study. *J Pathol* 1981; 133; 341-359.
11. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul 2005.
12. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146; 1067–1083.
13. O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Medicine* 1999; 159: 41–66.
14. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6–10.
15. American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD Guidelines 2004. <http://www.thoracic.org/> 12/12/2009.
16. Calverley PMA Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross NJ (ed). *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease* London: Franklin scientific publications, 1993; 61-80.
17. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.

18. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 17-20.
19. De Troyer AD. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997 ; 10: 708-713.
20. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL ve ark. Subselluler adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 371-378.
21. Brij SO, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *Thorax* 1998; 53: 1075-1079.
22. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 15-65.
23. Saetta, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (Ed). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph*, 1998: 92-101.
24. Bartu Saryal S, Acıcan T (Ed) *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*. In: *Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003: 16-24.*
25. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
26. Samurkaşoğlu B. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. *Bilimsel Tıp* 2003.
27. In: Fishman AP, Elias JA ve ark. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd. Ed, McGraw-Hill, 1998.
28. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50–59.

29. Barnes PJ. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Ist Super Sanita* 2003; 39: 573–582.
30. Pease JE, Sabroe I. The role of interleukin–8 and its receptors in inflammatory lung disease: implication for therapy. *Am J Respir Med.* 2002; 1: 19–25.
31. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21–33.
32. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
32. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, Cilt 1, Ek 2, Ağustos 2000: 5-6.
33. Higham MA, Pride NB, Alikhan A ve ark. Tumor Necrosis factoralpha gene promoter polymorphism in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15: 281-284.
34. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (Ed), *Respiratory Medicine* WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-1170.
35. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
36. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM, Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive ve lung diesase, *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.
37. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S ve ark. Peripheral airways resistance in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 92-95.
38. Pride NB, Milic-Emili J. Lung Mechanics. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (Ed). London 2003: 151-171.

39. Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, Ventilation-perfusion mismatch. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Voelkel NF, MacNeeW (Eds). BC Decker Inc, London. 2002: 292-304.
40. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am 1996; 80: 589-609.
41. G. Viegi, F. Pistelli, D. L. Sherrill ve ark . Definition, epidemiology and natural history of COPD. Eur Respir J 2007; 30: 993-1013.
42. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Obstructive Diseases. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (Ed). Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1115-1167.
43. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenterol 2000; 95: 9-14.
44. Romagnoli M, Richeldi L, Fabbri LM, Diagnosis. in: Barnes P, Diazen J,Rennard S, Thomson N (Ed), Astma and COPD. Academic Piess, Amsterdam, 2002: 447-455.
45. Thoacic Society Standards for the diagnosis and care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
46. Hansel TT, Barnes PJ. Clinical aspects of COPD. In: Hansel TT, Barnes JJ (Eds). An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: The Parthenon Publishing Group, 2004: 77-115.
47. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371-1385.
48. Karabıyıkoglu G: KOAH'da PH: Umut S, Erdinç E (Ed). KOAH. Toraks Kitapları 2000: 158-166.

49. Michael JR, Summer WR. Pulmonary hypertension. *Lung* 1995; 163: 65-82.
50. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
51. Karabıyıkoglu G. Pulmoner Hipertansiyon. Antıp Basımevi, Ankara 2007.
52. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(3): 833-852.
53. Umman B. M-Mod Ekokardiyografi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(42): 19-25.
54. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A ve ark. *Circulation*, 1986; 74: 484-492.
55. Yannick J, Micher S, Christophe T ve ark. Doppler ecocardiographyc evaluation of valve regurgitation in healty volenteers. *Br Heart J* 1993; 6: 109-113.
56. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function. *Eur J Echocardiography* 2002; 3: 252-262.
57. Tuller D, Steiner M, Wabl A ve ark. Systolic right ventricular function assessment by pulsed wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 461-468.
58. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL ve ark. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576-583.
59. Thabut G, Dauriat G, Stern JB ve ark. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127(5): 1531-1536.
60. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N ve ark. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194.

61. MI Burgess, N Mogulkoc, RJ Bright-Thomas ve ark. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 633-639.
62. S Marangoni, S Scalvini, M Schena ve ark. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease . Eur Respir J 1992; 5: 438-443.
63. Caso P, Galderisi M, Cicala S ve ark. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 970-977.
64. Yılmaz R, Gencer M, Ceylan E ve ark. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension on Both Left Ventricular Systolic and Diastolic Performance. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18(8): 873-881.
65. Özmen N, Yiğiner Ö, Kunter E. Sağ Kalp Basınç ve Volüm Yükü Durumunda Triküspit Kapak Anulus Doku Doppler Parametrelerinin Karşılaştırılması. MN Kardiyoloji 13/3-2006; 161-166.
66. Karabulut A, İltümür K, Durak D ve ark. Sağ Ventrikül Diastolik Fonksiyonlarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Evrelerine Göre Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2005; 32(3): 145-148.
67. Onbaşılı OA, Polatlı M, Tekten T ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgularda Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Miyokard Performans İndeksi Yöntemi ile Değerlendirilmesi: Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırmalı Çalışma. Türkiye Klinikleri J Cardiology 2004; 17: 33-40.
68. Ozer N, Tokgözoğlu L, Cöplü L ve ark. Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 557-561.
69. İzbudak E, Karabıyıkoglu G. Pulmoner Arter Hipertansiyonu Olan KOAH Olgularında Sağ ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Tub Toraks 2002; 50(4): 443-450.

70. [Dambrauskaite V](#), [Delcroix M](#), [Claus P](#) ve ark. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(11): 1113-1120.
71. Bréchet N, Gambotti L, Lafitte S ve ark. Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4): 547-554.
72. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S ve ark. Echocardiographic evaluation of left-ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001;95: 96–100.
73. British Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
74. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
75. Scharf SM, Iqbal M, Keller C ve ark. Hemodynamic Characterization of Patients with Severe Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-322.
76. Yüksekol İ, Köylü R, Taşan Y ve ark. Pulmoner hipertansiyonda sağ kalp mikrokaterizasyonu. *Tub Toraks* 2001; 49(3): 354-358.
77. Erginel S, Özdemir N, Metintaş M ve ark. KOAH'lı hastalarda pulmoner hemodinamik ölçümlerle radyonüklid ventrikülografinin kıyaslanması. *Tub Toraks* 1998; 46(2): 163-167.
78. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P ve ark. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991; 58(5-6): 304-310.
79. Yetkin O, Karabıyıkoglu G. Evaluation of spirometric and pulmonary haemodynamic parameters in patients with COPD. *Tub Toraks* 2004; 52(2): 159-163.

