

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

KOAHTA QT DİSPERSİYONU, NT-proBNP
DÜZEYİ VE EKOKARDİYOĞRAFI VERİLERİ
İLE KORELASYONLARI

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Gökhan Kırbaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat ÇOLAKOĞLU

DİYARBAKIR – 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	2
ÖNSÖZ.....	4
KISALTMALAR.....	5
TABLO VE ŞEKİLLER	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI.....	8
2.1.1. Tanım.....	8
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.1.3. Risk Faktörleri.....	11
2.1.4. Patogenez.....	20
2.1.5. Tanı.....	22
2.1.6. KOAH Atak.....	24
2.1.7. Korpulmonale.....	25
2.1.8. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	26
2.1.9. Doğal seyir.....	27
2.1.10. Prognoz	28
2.1.11. Ölüm.....	28
2.1.12. KOAH'ta Komorbiditeler.....	29
2.1.13. KOAH ile Kanser ve Kardiyovasküler Hastalık arasındaki ilişki.....	32
2.2. ELEKTROKARDİYOGRAFİ.....	35
2.2.1. QT İntervali.....	37
2.2.2. Kalp hızına göre ayarlama.....	38
2.2.3. Uzun QT sendromu.....	38
2.2.4. Edinilmiş uzun QT sendromu.....	39
2.2.5. QT Dispersiyonu.....	41

2.2.6. QT Dispersiyonunun Prognostik Önemi.....	42
2.2.7. Kardiyak Hastalığı Olmayanlarda QT Dispersiyonu.....	45
2.2.8. Kardiyak Hastalığı Olanlarda QT Dispersiyonu.....	45
2.3. EKOKARDİYOĞRAFI.....	46
2.4. NATRİÜRETİK PEPTİTLER.....	49
2.4.1. BNP'nin yapı ve sekresyonu.....	50
2.4.2. Natriüretik Peptitlerin Etkileri.....	52
2.4.3. BNP'nin Tanıdaki Yeri.....	53
3. MATERYAL VE METOD.....	56
3.1. Hasta seçimi ve değerlendirilmesi.....	56
3.2. Dışlama kriterleri.....	56
3.3. KOAH Tanısı ve Evrelendirilmesi.....	57
3.4. EKG Analizi.....	58
3.5. NT-proBNP Analizi.....	58
3.6. Arteriyel Kan Gazı Örneklemesi.....	58
3.7. Ekokardiyografi.....	58
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	59
5. BULGULAR.....	60
6. TARTIŞMA.....	70
7.SONUÇLAR.....	79
8. ÖZET.....	80
9. SUMMARY.....	81
10. KAYNAKLAR.....	82

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımda yönlendirme ve desteklerini esirgemeyen hocalarımız Doç. Dr. Gökhan Kırbaş, Doç. Dr. Sait Alan ile değerli arkadaşım Dr. M. Ata Akıl, Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesi doktor ve hemşirelerine;

Asistanlık eğitimim boyunca sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Füsun Topçu, Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel, Prof. Dr. Recep Işık, Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit'e;

Eğitimimde büyük rol oynayan her zaman büyük destek ve emeğini benden esirgemeyen hocalarım Yrd. Doç. Dr. Tekin Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Güngör Ateş, Yrd. Doç. Dr. Levent Akyıldız'a;

Eğitimim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma;
Hastanemiz hemşireleri, personeli ve bütün çalışanlarına;
Bugünlere gelmemde tarifsiz destekleri olan annem, babam, kardeşlerime;

En zor koşullarda hep yanımda olan

Eşim Gülay ve biricik kızım Eylül Ada'ya;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sedat ÇOLAKOĞLU
Aralık 2008/DİYARBAKIR

KISALTMALAR

A:geç diastolik akım hızı
AAT: α 1-antitripsin
AF: Atriyal fibrilasyon
AKG: Arteriyel Kan Gazları
ANP: Atriyal natriüretik peptid
ATS: Amerika Toraks Derneği
BMI: Vücut kitle indeksi
BNP:Brain Natriüretik Peptid
BTS: İngiliz Toraks Derneği
CRP: C-Reaktif Protein
DALY: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal yetersizlik nedeniyle kaybedilen yılların toplamı
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
Dt:deselerasyon zamanı
E: erken diastolik akım hızı
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
ERS: Avrupa Solunum Derneği
FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyede ekspire edilen volümü
FVC: Zorlu vital kapasite
GOLD: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim
IL-6: İnterlökin 6
IVRT: interventriküler relaksasyon zamanı
IVSd: diastolik interventriküler septum
IVSs: sistolik interventriküler septum çapı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH: Kardiovasküler Hastalık
LAD: sol atriyal çap
LV: Sol ventrikül
LVDD:Diastolik sol ventrikül çapı
LVDs: sistolik sol ventrikül çapı
LVEF%: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %
LVPWd: Diastolik sol ventrikül posterior duvar çapı
LVPWs: sistolik sol ventrikül posterior duvar çapı
NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması
NIPPV: Non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon
PaCO₂:Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂:Arteriyel oksijen Basıncı
PAPmax: Maksimal pulmoner arter basıncı
PHT: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PVR: Pulmoner vasküler rezistans
QTd: QT dispersiyonu
QTc:Corrected QT
RAD: sağ atrial çap
RVD: sağ ventriküler çap
SFT: Solunum Fonksiyon Testleri
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri

Tablo 2. α 1- Antitripsin eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar

Tablo 3. QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar

Tablo 4: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatatör sonrası FEV1 temelinde spirometrik sınıflandırma (GOLD 2006 dan alınmıştır.)

Tablo5. Hasta ve kontrol grubunun yaş, BMI, Sigara alışkanlığı, NT-proBNP ve spirometre verilerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının EKG ve Ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo7. KOAH hastalarında NT-proBNP ile korelasyon saptanan EKG, Spirometre, AKG, Ekokardiyografi değişkenleri

Tablo 8. Sigara içim süresi ile korelasyon saptanan değişkenler

Tablo 9. FEV1%, pO2 ve pCO2 ile korelasyon saptanan değişkenler

Tablo 10. Evre1 ve 2 (Grup 1) ile Evre 3 ve 4 (Grup 2) KOAH hastalarında yaş, BMI, Sigara tüketimi, NT-proBNP, Spirometre ve AKG değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Grup 1 ile Grup 2 arasında EKG ve Ekokardiyografi değişkenleri karşılaştırılması

Tablo 12. Grup1(Evre 1 ve 2) ve Grup 2(Evre 3 ve 4) NT-proBNP değerlerinin ki kare testi ile gösterilmesi

Tablo 13. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar da yaş, BMI, NT-proBNP, sigara alışkanlığı, AKG, Spirometre değişkenleri karşılaştırılması

Tablo 14. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar da EKG ve Ekokardiyografi değişkenleri karşılaştırılması

Tablo 15. PHT olan ve olmayan KOAH hastalarında NT-proBNP ilişkisi

Şekil 1. Normal EKG kompleksi

Şekil 2. QT intervalı

Şekil 3. Natriüretik Peptitlerin Yapısı (ANP:Atrial Natriüretik Peptit,BNP: Brain Natriüretik Peptit, CNP)

Şekil 4: BNP'nin Sentez ve Sekresyonu

Şekil 5. KOAH hasta grubunun evrelerine göre gösterilmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir. Zararlı gaz ve partiküller nedeni ile gelişen akciğerlerde hava yollarını, interstisyumu ve damar yatağını etkileyen anormal inflamatuvar yanıtla karakterize sistemik bir hastalıktır (1,2). Ekstra pulmoner tutulum bulguları hastalığın şiddetini ve prognozunu etkiler (1,2). KOAH'lı hastaların anlamlı derecede daha yüksek konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve akut myokard enfarktüsü riskine sahip olduğu literatürlerde gösterilmiştir (3).

KOAH, sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğundan akciğerlerle çok yakın etkileşim içinde olan kalp, bu hastalıktan öncelikle etkilenen organdır (4).

Yaşlılarda dispnenin majör iki sebebi; KOAH ve KY'dir. KOAH ve KY'nin de en önemli etiyolojik faktörü sigara içimidir. KOAH'lı hastalarda tanısı konmamış KY sık rastlanan bir komorbiditedir. Her iki sendrom arasında etkileşimlerin çoğu halen belirsizdir (5).

KOAH'lı hastalarda kardiyak aritmi ve ani ölüm riski olduğu bilinmektedir (6). Farklı derivasyonlardaki QT değişkenliğini gösteren ve myokardiyumun repolarizasyonunun heterojenitesini yansıtan QT dispersiyonu (QTd), kardiyak aritmi ve kardiyak nedenli ani ölüm riskinin bir prediktörüdür. NT-proBNP'nin de ventrikülde basınç (P) ve/veya volüm yüklenmesi olduğunda kanda yükseldiği bilinmektedir. Böylece NT-proBNP, KY'nin bir prediktörü olarak kullanılmaktadır (7,8,9).

Genel olarak bu çalışmamızın amacı, KOAH'ın kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini göstermektir. Bunu yaparken KOAH hastalarında artan kardiyak aritmi ve ani ölüm riskinin prediktörü olarak kabul edilen QTd de uzama olup olmadığını ve ventriküllerde basınç ve/veya volüm yükü olduğunda yükseldiği bilinen natriüretik peptit olan N-Terminal pro brain natriüretik peptit (NT-proBNP) değerinin kanda artıp artmadığını göstermeyi amaçladık. Bunun yanında KOAH'lı hastalarda arteriyel kan gazı (AKG), ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (EKG) değişkenleri arasında korelasyon olup olmadığını saptamak ve sayılan bu parametreler ile KOAH evreleri arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek de diğer amaçlarımızdı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) tanımlaması konusunda günümüze kadar pek çok zorluklar yaşanmıştır. Öksürük, balgam çıkarma, hışıltılı solunum ve nefes darlığı ile karakterize hastalıkların varlığı Hipokrat'tan beri bilinmektedir. 19. yüzyıl (yy) başlarına kadar nefes darlığı ile eş anlamlı olarak kullanılan astım ilk defa Floyer tarafından 18. yy başlarında tanımlanmıştır. Laennec tarafından 19. yy başlarında steteskopun bulunmasıyla obstrüktif hava yolu hastalıklarını sınıflamak için girişimler başlamıştır. 20. yy ortalarında tüberkülozun kontrol altına alınmasından sonra kronik akciğer hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitedeki artışların farkına varılmış ve bu hastalıkların süreci, sıklığı ve nedenlerini belirlemeye yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Bu amaçla Ciba vakfının 1958'de düzenlediği Quest Sempozyumu'nda kronik hava akımı kısıtlanması ile karakterize hastalıkları tanımlamakta ilk adımlar atılmıştır(10). Bu sempozyumdakine benzer tanımlamalar 1962'de Amerikan Toraks Derneği tarafından da yayınlanmıştır (11).

Amerikan Toraks Derneği 1995'de yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nde, KOAH'ı; kronik bronşit ve amfizeme bağlı progresif hava akımı kısıtlanması olarak tanımlamıştır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progresiftir, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir, kısmen reversibl olabilir şeklinde tarif edilmektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim'i (GOLD) oluşturmuşlar ve "KOAH'ın Tanı, Tedavi ve Önlenmesi için Küresel bir Strateji" geliştirmişler. GOLD Uzmanlar Grubunun 20 üyesi bir seri ortak çalışmaya katılmış ve bu kanıta dayalı bir tedavi stratejisi oluşturmuştur. Rapor 2001 yılında yayınlanmış; 2003, 2006 ve 2007 yıllarında güncelleştirilmiştir (13,14).

GOLD'un tanımına göre KOAH tam olarak geri dönüşü olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı gaz ve partiküller nedeni ile gelişen, akciğerlerde hava yollarını, interstisyumu ve damar yatağını etkileyen,

anormal inflamatuvar yanıtla karakterize, sistemik bir hastalıktır (1,2). Ekstra pulmoner tutulum bulguları hastalığın şiddetini ve prognozunu etkiler (1,2). Kronik inflamatuvar değişiklikler, hava yolu, parankim ve damarsal yapıların hepsinde izlenebilmektedir (1,2)

KOAH'ın temel özellikleri şunlardır:

KOAH da hava yollarında kronik hava akımı kısıtlanması vardır ve maksimum ekspiratuvar akımda azalma ve akciğerlerin boşalmasında yavaşlama ile karakterizedir.

Havayolu obstrüksiyonu, astımda gözlenen reversibilite (FEV1 deki değişim $>12\%$) ve hava akımı obstrüksiyonundaki değişkenliğin aksine tam olarak geri dönüşümlü değildir (FEV1 deki değişim $<12\%$).

Hava akımı obstrüksiyonunun yavaş ilerleyici özelliği ve değişik uyum mekanizmaları nedeniyle, hasta henüz semptomların (egzersiz dispnesi gibi) farkına varmadan önce yaygın hava akımı kısıtlanması gelişir.

Makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T hücrelerinin katıldığı anormal inflamatuvar yanıt, yapısal değişikliklerle ve hava yollarında yerleşik daralma ve akciğer parankiminin yıkımıyla sonuçlanır. Bu yüzden tanımı, KOAH'ın kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu söyler.

Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi, genellikle uzun süre inhale edilen sigara dumanına bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelere ise, KOAH aynı zamanda iç ortamda biomass ve dış ortamda hava kirliliğine ve mineral tozlarının maruziyetine bağlı olarak gelişir (15).

KOAH'da kronik hava akımı obstrüksiyonünün nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti (amfizem) ve/veya küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşial fibrozistir (küçük hava yolu hastalığı; obstrüktif bronşiolit). KOAH olgularında amfizem ve küçük hava yolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (16)

2.1.2. Epidemiyoloji:

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ verilerine göre bugün tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (17,18). En düşük mortalite

hızı Japonya’da (73/100 bin) gözlenirken, en yüksek mortalite hızı Romanya’dan (33/100 bin) bildirilmiştir. DSÖ’ye göre tüm dünyada KOAH’a ikincil mortalite hızları erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19’dur (tüm yaş gruplarında). Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömoniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3. sırayı alırken, ABD’de KOAH tek başına 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (1991) (12). Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 4. sırada yer alan KOAH’ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir (10,18). ABD’de 1966–1986 yılları arasında diğer tüm hastalıklardan (kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar dahil) kaynaklanan ölümlerde %22 azalma görülürken, yaşa göre düzenlenmiş ölüm hızları KOAH’ta %71 artmıştır. Bu özellikleri ile KOAH, ölüm nedenleri sıralamasındaki ilk 10 hastalık arasında ön sıralara yükselen tek hastalıktır (18). Sağlık Bakanlığının yaptırdığı Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasına göre ülkemizde hastalıklara bağılı ölüm nedenleri arasında KOAH, 3. sıradadır (19).

KOAH’a ait solunum semptomları ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. Öyle ki, Solunum Fonksiyon Testleri ileri derecede bozuk olan hastalarda dahi çok az ya da hiç solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları, semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Gerçek KOAH hastası olanların yalnızca %25’ inin KOAH tanısı ile bir sağlık kurumuna kayıtlı olduğu düşünülmektedir (18).

ABD’nde 1988-1994 arasında yürütölen Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasında (NHANES) KOAH prevalansını ölçmek için hava akımı kısıtlanması ölçütü kullanılmış ve sigara içicilerde KOAH prevalansı yaklaşık olarak %14 olarak bulunmuştur (20).

DSÖ ve Dünya Bankası’nın desteğı ile yapılan "küresel hastalık yüğü" çalışması sonuçlarına göre, 1990 yılı verileriyle dünyada KOAH prevalansının erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda ise 7.33/1000 olduğu tahmin edilmiştir. Bu değerler tüm yaş gruplarını yansıttığı için KOAH’ın asıl sorun olduğu ileri yaşlardaki gerçek prevalansın bu sayılardan daha yüksek olacağı öngörülmektedir (21,18). Hastalık erkekler arasında daha yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok

karşılaşmalar ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir. KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal yetersizlik nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır. DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir (22,18,23). Gelişmiş ülkelerde toplumun yaş ortalaması arttıkça ve sigara bağımlılığı devam ettikçe bu sağlık yükü büyüyerek devarn edecektir (18). ABD’de, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH’ın, koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada kalıcı maluliyet nedeni olduğu bildirilmiştir (24).

Mevcut veriler ülkemizde 2.5–3 milyon KOAH’lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965–1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanısıyla hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısı 3.1 kat (100 binde 65.9–202.9), ve bu hastalar arasında ölümler 5.1 kat (100 binde 0.46–2.33) artmıştır. Bu verilere göre KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır (25). Türkiyede KOAH gelişiminde sigara içimine ek olarak, tezcek kullanımı, keten-kenevir işçiliği, odun sobası kullanımı ve asbestle karşılaşmanın rolü konusunda çalışmalar sürmektedir (26).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir (18). Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri α 1-antitripsin yetmezliğine neden olan genetik anormallik, sigara içimi ve mesleksi ajanlara maruz kalmadır. Sigara öyküsü benzer olan kişiler arasında genetik yatkınlığa ve/veya yaşam tarzlarına bağılı olarak KOAH gelişme riski farklı olabilir. Benzer şekilde sigara dumanı, hava kirliliği, mesleksi toz ve kimyasallar gibi inhale edilen zararlı etkenler kişiye bağılı risk faktörlerinin de varlığında KOAH riskini arttırabilirler (18).

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri (26)

Çevresel faktörler	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 karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar (aşırı mukus yapımı)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin Enfeksiyonlar	

2.1.3.a) Sigara:

Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür (18). Pipo ve puro içimine bağlı KOAH mortalite ve morbiditesi, sigara içen kişilere göre düşük olmakla birlikte, sigara içmeyenlerde görülenden daha yüksektir. Sigaranın bu etkileri sigara içiminin yoğunluğu ile doğru orantılı olarak artar. Sigaraya başlama yaşı, total sigara paket-yılı (paket olarak günde içilen sigara miktarı x yıl olarak sigara içme süresi) ve sigara içiciliğinin o andaki durumu KOAH mortalitesini etkiler. Genellikle, 20 paket-yıl'dan daha fazla bir sigara içim öyküsü vardır ve aktif sigara içimi hem mukus hipersekresyonuna hem de kronik hava akımı obstrüksiyonuna neden olmaktadır (27). Yoğun sigara içicilerinde daha belirgin hava yolu obstrüksiyonu gelişmesine rağmen, pek çok sigara içicisinin SFT'leri normal sınırlardadır (18).

Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, sadece %15-20'sinde klinik olarak belirgin KOAH gelişmektedir. "Duyarlı sigara içiciler" olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de diğer çevresel risk faktörlerinin birlikte etkileşimi söz konusu olabilir. Sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra FEV1 azalması 30 ml/yıldır.

Sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yılda 120–150 ml'dir. Bu kişilerde semptomatik

hastalığın 50–60 yaşlarında ortaya çıkması beklenir. Ancak 40–50 yaş arasında sigara bırakılırsa FEV1 azalması yavaşlar ve sigara içmeyenlerdeki hıza ulaşır. Dolayısı ile hastalık semptomlarının gelişmesi 70’li yaşlara kayar. Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden "pasif sigara içiciliği" de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir. Bu çocukların akciğer fonksiyon testlerinde de sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (18,28). Gebelik döneminde sigara içimi, akciğer gelişimini etkileyerek KOAH için bir risk faktörü işlevi görebilir (29).

2.1.3.b) Mesleksel Tozlar ve Kimyasallar:

KOAH sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın bir hastalıktır. Mesleksel maruziyet KOAH gelişimi için önemli risk faktörüdür. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV1 azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de ilave olursa KOAH gelişme riski belirgin olarak artar. Çiftçilik (tahıl ve pamuk gibi) veya tozlu ortamı olan diğer mesleklerde çalışmak (madenciler, metal işçileri, odun işçileri, inşaat işçileri gibi) kronik bronşit gelişme riskini iki-üç kat arttırırken, sigara içimi ile birlikte bu risk altı kat artmaktadır (30). Silika tozu da mesleğe bağlı solunumsal toksinlerin en önemlilerindendir. Epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar silikozisin radyolojik bulguları olmadan da kronik bronşit, amfizem ve/veya küçük hava yolu hastalığı gelişebileceğini gösterir. Tek başına kömür tozuna maruz kalmak hava akım sınırlaması yapabilmektedir. Özellikle astım ve sigara dumanı gibi nedenlerle zaten hasarlanmış olan hava yollarında bu etki daha belirgindir. Kadmiyuma maruz kalma amfizeme yol açmaktadır (31). Ancak yine de KOAH gelişmesinde sigaranın etkileri, mesleksel etkenlerden çok daha fazladır (18).

2.1.3.c) İç ve Dış Ortamdaki Hava Kirliliği:

Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava, KOAH morbiditesini arttıran risk faktörleridir. Büyük kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Ancak hava kirliliğinin KOAH

gelişimindeki rolünün, sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir. 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. Sigara içiciliği ve hava kirliliği arasında da etkileşim olabilir. Yoğun hava kirliliğinin olduğu yerler, KOAH gelişmesinde sigara kadar önemli risk oluşturabilir. Evlerin içindeki solunabilir partiküller dış ortama göre iki-dört kat daha konsantredir. Havalandırması iyi olmayan evlerde, "biomass" yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için irritan özelliktedir. Nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azotdioksit, polisiklik organik maddeler, benzipiren, karbon vs. üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunabilirler (18,27).

2.1.3.d) Sosyoekonomik Durum:

KOAH gelişme riski ile sosyoekonomik durum arasında ters bir bağıntı vardır. Her iki cins için de eğitim ve sosyal pozisyon mortaliteyle ilgili bulunmuştur. Homozigot α₁-proteinaz inhibitor eksikliği gibi genetik bir durum söz konusu olmadan da KOAH, bazı ailelerde daha sık görülebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre ekonomik durumu bozuk ailelerde KOAH'a üç kat daha sık rastlanılmaktadır, Sigaradan bağımsız olarak, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının da arttığı bildirilmiştir. Nedeni tam olarak belli olmasa da bu durum dış ve iç ortam hava kirliliği, bedensel işlerde çalışma, sigara, beslenme, çocukluk çağı infeksiyonları gibi başka faktörlerle de bağlantılıdır. Kötü yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

2.1.3.e) Beslenme:

Son epidemiyolojik çalışmalar diyetin KOAH riskiyle ilişkili olabileceğini ve hastalıktan primer korunmada rol alabileceğini gösterir. Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kütlesinin azalmasına neden olur. Beden kitle indeksi (BMI) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Orta ve ileri derecedeki KOAH' da kilo kaybı, egzersiz kapasitede azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. İsteğe bağlı olmayan kilo kaybı ve normal

kilonun altında olmak, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur.

Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (vitamin A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (32). Poliansature omega-3 yağ asitleri, metabolitleri aracılığı ile proinflamatuvar mediatörleri indirekt olarak inhibe edebilir. Diyetle fazla balık tüketiminin riski azaltacağını gösteren çalışmalar olsa da bunu desteklemeyen araştırmalar da vardır (33,34). Yirmi yıl boyunca diyetdeki antioksidanların etkisinin araştırıldığı bir çalışmada meyve ve vitamin E' nin KOAH'a karşı muhtemelen koruyucu olduğu; vitamin C, β -karoten, sebze ve balık tüketiminin etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Sonuçta meyve, sebze ve balık tüketiminin faydalı olabileceği düşünülse de eldeki verilerle kesin bir sonuca varılamaz (18).

2.1.3.f) Solunum Sistemi Enfeksiyonları:

Çocukluk çağında özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur (35,36). Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirüs gibi latent viral enfeksiyonların da amfizemde inflamasyonun şiddetlenmesine neden olabileceği ve KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır (37). 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. Akciğer Sağlık Çalışması alt solunum yolu enfeksiyonlarının, aktif sigara içicilerde FEV1 kaybını hızlandığını ve alevlenme sıklığının da bu kayba katkıda bulunduğunu göstermiştir (38,39). Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu enfeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile

proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır.

2.1.3.g) Cinsiyet ve Irk:

Solunum semptomları prevalansı ve KOAH mortalitesinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu farkın çevresel etkenlerle karşılaşma farkından kaynaklanması olasıdır. Sigara dumanına maruz kalan adolesan yaş kadınlarının ulaştıkları maksimum akciğer fonksiyonunun daha düşük olabileceğine ilişkin kanıtlar vardır ama erkekler ve kadınlar arasında akciğer fonksiyonu gelişim kalıpları farklıdır (27,40). Ancak, kadınlar üzerine olan etkileri olduğundan daha az değerlendirilebilir, çünkü erkekler daha fazla sigara içmeye, daha erken yaşta başlamaya ve daha derin inhalasyon yapmaya eğilimlidirler (41). Zira gelişmiş ülkelerde yapılan son çalışmalar, sigara içiciliği paternindeki değişmeyi yansıtacak şekilde kadın ve erkekler arasında prevalansın hemen hemen eşitlenmekte olduğunu göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise kadınlar yemek pişirme amacıyla kullanılan yakıtların neden olduğu hava kirliliğine daha çok maruz kalabilirler(27,42). Kadınların erkeklere göre sigaranın etkisine ve ciddi KOAH gelişmesine daha duyarlı oldukları da bilinmektedir. KOAH'da mortalite oranlarının ise beyaz ırkta diğer ırklara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

2.1.3.h) Düşük Doğum Ağırlığı:

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. Annelerin gebelikleri sırasında sigara içmesi fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemlerinin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların, yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir.

Bu bireylerin büyüme çağlarında karşılaştıkları diğer çevresel ve kişisel risk faktörleri, erişkin yaşa geldiklerinde onların normalden daha düşük SFT değerlerine

ulaşmalarına neden olmaktadır ki, bu da KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

2.1.3.1) Genetik Faktörler:

Sigara içiciliğinin KOAH gelişmesinde majör risk faktörü olmasına rağmen, yoğun sigara içicilerin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürür. Ancak diğer kişisel risk faktörleri ve çevresel etkenlerle birlikte bazı genetik bozukluklar, patogenezdaki yolları etkileyerek KOAH'a neden olur. Bugüne kadar kesin olarak ispatlanmış tek genetik risk faktörü herediter α 1-antitripsin (AAT) veya α 1 proteaz inhibitör (α 1-PI) geninin ZZ alleli (piZ fenotipi) yetmezliğidir. KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2'sinde ciddi AAT yetmezliği olmasına rağmen KOAH'a yol açan çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminde bir model oluşturur. Bu durum resesif geçişli olup erken yaşlarda ve hızlı gelişen panlobuler amfizemden sorumludur Bireyler arasında amfizemin şiddeti bakımından önemli farklar vardır. Kuzey Avrupa kökenli kişilerde daha sık görülmektedir. Asya ve Afrika kökenlilerde ise nadirdir.

Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Proteaz inhibitörü olan AAT yetmezliği ile birlikte görülen bronşektaziler de bildirilmiştir. Tablo 2'te AAT düzeyinin araştırılması gereken klinik durumlar görülmektedir.

Tablo 2. α 1- Antitripsin eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar:

Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
Elli yaş altında başlayan KOAH
Bazal amfizem görünümü
Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım
Ailede α -1 antitripsin yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
Risk faktörü olmaksızın siroz

Karaciğerde hepatositlerden sentezlenen AAT'nin eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan son derece pleomorfik bir gendeki mutasyonlara bağlıdır. Bu genin 75'ten çok alleli bilinmektedir. Normal AAT alleli M tipi olup, Avrupa verilerine göre toplumun (beyaz ırkta) %90-95'i homozigot PiM (PiMM) özelliktedir. S alleli %2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece %1 oranında rastlanan Z alleli (PiZZ) amfizem gelişiminde halen, bilinen tek genetik risk faktörüdür. Öyle ki, ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin %95'inden çoğu bu fenotipe sahiptir. Bu kişilerin yarısından fazlası akciğer hastalığından kaybedilmektedir. Kuzey Amerika toplumunda 1/1600, Avrupalı larda ise 1/4000 oranında rastlanır. PiZZ ve PiZ fenotipindeki bireylerde serum AAT düzeyi, normal değerin %15-16'sı kadardır. Oysa ki AAT'nin koruyucu etki sağlayabilmesi için normal serum düzeyinin (150-350 mg/dl) en az %35'i kadar bulunması gerekir. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur. PiZZ grubu hastalarda daha belirgin amfizem bulguları vardır; ancak genellikle bilinenin aksine bazal amfizem bulgusu bu hastalığın mutlak bulgusu değildir; görüldüğünde tanıyı güçlü şekilde destekler. Sigara içen PiZ bireylerde, içmeyenlere göre daha erken yaşlarda ve daha ciddi solunum yetmezliği gelişir. PiM homozigotlara göre Pi heterozigot okul çocuklarında çevresel sigara dumanının akciğer fonksiyonlarına zararlı etkisi daha fazla olmaktadır.

α 1- Antitripsin eksikliği olan hastalara kısa dönem intravenöz α 1-antitripsin verilmesi balgamdaki lökotrien B4 düzeyini azaltır ve haftalık infüzyonlar ağır herediter α 1-antitripsin eksikliği olgularında yıllık FEV1 düşüşünü azaltır (27).

Serum AAT düzeyleri normal de olsa, AAT geninin yan bölgelerindeki DNA polimorfizmi amfizem gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Homozigot ZZ fenotipindeki ciddi KOAH'lı hastaların sigara içen kardeşlerinde de AAT yetmezliği olmasa da ciddi hava akım obstrüksiyonu görülmüş ve belirgin ailesel risk tespit edilmiştir.

2.1.3.j) Olası Genetik Risk Faktörleri:

Araştırmalar, sonuçları henüz tartışmalı da olsa diğer bazı genlerin de KOAH gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Aile bazında yapılan

araştırmalar ve bağlantılı analizler bu amaca uygun görünmektedir. Tümör nekroz faktör (TNF)- α geni üzerinde yapılan çalışmalar bunlardan biridir. TNF- α 'nın daha çok uyarılmasına yol açabilen TNF- α promotör geni (TNF2) polimorfizmi de hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki Kafkas topluluklarında gösterilememiştir. TNF- α gen polimorfizmi KOAH için risk faktörü olabilir.

α 1-Antitripsin TAQ 1 polimorfizmleri veya α 1-antikimotripsin mutasyonları büyük risk oluşturmamaktadır, fakat vitamin D bağlayıcı protein ile zayıf bir ilişki bulunmaktadır.

Bir diğeri mikrozomal epoksit hidrolaz enzim geninde polimorfizmdir. Bu enzim sigara dumanından kaynaklanan reaktif epoksit ürünlerinin metabolize olmasından sorumludur. Gendeki bozukluk nedeniyle yavaş aktive olması KOAH ve amfizem riskini dört-beş kat arttırabilir. Glutasyon S transferazın daha az koruyucu bir formunun KOAH'da yaygın olması, Clara hücrelerinde de bulunan sitokrom P450 enziminin enzim aktivitesini arttıran bir genin varlığı olası genetik risk faktörleri arasındadır.

Araştırılmakta olan diğer genler glutasyon-S-transferaz, α 1-antikimotripsin, vitamin D bağlayan protein, α 2-makroglobulin, ABO kan grubu, kompleman komponenti GcG, katepsin-G ve kistik fibroz transmembran regülatör genleridir. Fakat bu aday gen lok slerinin hiçbirinin KOAH'da risk faktörü olduğu ispatlanmamıştır.

2.1.3.k) Nonspesifik Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı, Atopi ve Astım:

Atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığının KOAH için bir risk faktörü olduğu görüşü hala tartışmaya açıktır. Dutch hipotezi (KOAH'ın bazı ailelerde daha sık görülmesinden, atopiyi belirleyen genler sorumlu olabilir) olarak ileri sürülen bu görüş henüz kesinlik kazanmamıştır. Gerek astım gerekse KOAH, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkisi olan kompleks hastalıklardır. Hava yolu aşırı cevaplılığı sigara ve diğer çevresel etkenlerle gelişebilir. KOAH'dan daha iyi prognozu olan kronik hava akım sınırlılığı ve astım tablosu olan bir grup hastada, astım ciddi kronik hava akım sınırlaması olan klinik forma ilerleyebilir; böylece bronşiyal astımın persistan formunu KOAH'dan ayırmak zorlaşmaktadır.

2.1.4. Patogenez

KOAH tümüyle reversibl olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hava akımı kısıtlanması, hem ilerleyici hem de zararlı partikül ya da gazlara karşı anormal bir inflamatuvar yanıtla birlikte. Kronik inflamatuvar değişiklikler, hava yolu, parankim ve damarsal yapıların tümünde izlenebilmektedir. Kronik inflamasyon, "remodelling" e ve küçük hava yollarının daralmasına ve parankim hasarına neden olmaktadır. Akciğer parankim destrüksiyonu da (kronik inflamasyon kaynaklı) küçük hava yolları ile bağlantılı alveoler yapıların kaybına ve akciğerin elastik "recoil"inin azalmasına neden olur. Bu değişiklikler, ekspirasyon sırasında hava yollarının açık kalabilme yeteneğini azaltır. Sonuçta kronik hava akımı kısıtlanması gelişir. Küçük hava yollarında sabit darlık, amfizem ve mukus sekresyonu ile lümenin obstrüksiyonunun tek tek ya da kombine olarak hava akımının kısıtlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlandırılmasını sağlayan defans mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. Böylece, akciğer doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar. Tüm bu patolojik değişiklikler, hava akımı kısıtlanmasına ve KOAH'da gözlenen diğer tüm fizyolojik değişikliklerin gelişimine yol açar. Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarının histopatolojik incelemelerinde, duvar epitelinde yer yer destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T-lenfosit birikimi izlenmektedir. Ayrıca bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak), düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır.

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yollarında, küçük hava yollarında (bronşiyollerde), akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değişiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır, inflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir.

Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte; akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta, inflamatuvar hücrelerden akciğer ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmakta ve ECM hasarı ortaya çıkmakta, elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir.

Sadece KOAH'lı hastalarda değil, kronik hava akımı kısıtlanması olmayan sigara içicilerinde de inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, toplumda ağır sigara içicilerinin sadece %15'inde kronik hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Ancak sigara içen ve KOAH'ı olmayan hastalar ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalarda akciğerlerde izlenen inflamasyon arasındaki farklılıklar net olarak ortaya konulamamıştır. Sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardan alınan cerrahi doku örneklerinde hava yolu "remodelling"ini destekleyen, periferik hava yolunda düz kas kitlesinde ve CD8+ T-lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu infiltrasyon yoğunluğu ile hava akımı obstrüksiyonu arasında da bir korelasyon saptanmıştır.

İnflamatuvar süreç için gerekli olan stimülüs konusunda net bir bilgi bulunmamakla birlikte, sigara dumanı ile karşılaşan hava yolu epitelinde ortaya çıkan hasarın, hava yolunda inflamasyonu başlatıp, devam ettirdiği düşünülmektedir.

İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi, çevresel (sigara dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de (α -1 antitripsin eksikliği) kaynaklanabilmektedirler.

KOAH'lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogeneze ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak KOAH'lı hastalarda inflamatuvar hücreler arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir.

İnflamasyona özgü patolojik değişiklikler akciğerlerin fizyolojik davranışlarını etkiler; hava akımı kısıtlanır ve hava hapsi görülür, gaz değişimi

bozulur, mukus sekresyonları artar, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler ortaya çıkar. İnflamatuar değişiklikler KOAH da progresyonunda belirleyicidir.

KOAH da periferik hava yollarında akım kısıtlanır, FEV1 ve FEV1/FVC azalır, periferik hava yollarında ekspirasyonda obstrüksiyon rezidüel volümü arttırır, inspirasyon kapasitesi azalır. Erken KOAH olgularında egzersiz esnasında hava hapsini (dinamik hiperinflasyonu) göstermek mümkündür.

Periferik hava yollarındaki darlık ve solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı gelişen pompa yetersizliği ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu olarak V/Q bozulur. Amfizem komponentinin varlığı difüzyonun bozulmasına yol açar. Tüm bu olaylar KOAH’ da hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklar.

İnflamasyon ürünleri, sigara ve diğer iritanlar sekresyonların artışından ve devamından sorumludur.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon KOAH’ın önemli bir bulgusudur. Amfizemle oluşan destrüksiyon damar yatağı kaybına sebep olur. Hipoksik vazokonstrüksiyon, damar duvarlarında intimada, düz kas kitlesinde ve kasılabilirliğinde artış pulmoner hipertansiyonla sonuçlanır. Pulmoner hipertansiyon sağ kalp yüklenmesine ,”cor pulmonale” ye yol açabilir.

İnflamasyon çeşitli markerları yoluyla kas kitlesinde apoptoza (IL-6, TNF- α , leptin) ve dokuda kayba yol açar. Kas gücü azalır. IL-6, TNF- α , CRP ve fibrinojen gibi markerlar ile koroner arter hastalığı (KAH) , kardiovasküler hastalık (KVH) ve bu hastalıklardan ölümler arasında ilişki kurulmuştur. Osteoporoz, anemi (TNF- α), depresyon (TNF- α , IL-6) ve kardiovasküler hastalıklardan ölüm riskinde artış KOAH’ın sistemik sonuçlarıdır (43).

2.1.5. Tanı

Öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığı tanı koydurucu yakınmalardır. Bu yakınmalar risk faktörlerine maruz kalan, özellikle sigara içen kişilerde KOAH düşündürmelidir. KOAH’ dan dan şüphelenilmeyen hastaya KOAH tanısı koymak güçtür. Şüphelenildiğinde ise spirometrik tetkik tanı konulmasında en önemli katkıyı sağlar.

KOAH'da dispnenin özellikleri; progressiftir, özellikle egzersizde artar, her gün devam eder persistandır. Hastalar tarafından hava açlığı, eforla solunmasında artış, aldığı havanın yetmemesi gibi tanımlanır. Öksürük çoğu kez produktiftir. Bazen hastalar balgam çıkartmakta güçlük çekerler. Hastalara kilo kayıpları, uyku kaliteleri, ayak bileklerinin şişip şişmediği, eforla tahammülleri, halsizliklerinin olup olmadığı sorulmalıdır.

KOAH tanısı olan hafif – orta KOAH ($FEV_1 > \%50$ beklenen) olgularında fizik muayenede anormal bulgu saptanmayabilir. Solunum yetersizliği, hipoksi (santral siyanoz) ve hiperkapni ile ilişkili bulgular gösterir. Parmaklar incelendiğinde tırnak yatağında siyanoz gözlenir. Parmak çomaklaşması KOAH'ın özelliği değildir ve malignite, bronşiektazi veya başka bir akciğer hastalığı düşündürür. Taşipne, hızlı ve yüzeysel solunum ve özellikle uzamış ekspirasyon fazı obstrüktif hava yolu hastalığının önemli bir klinik bulgusudur. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve olası pulmoner hipertansiyon görülebilir. Solunum ve kalp sesleri dikkatle dinlenmeli ve korpulmonale, sağ kalp yetersizliği bulguları (juguler venöz basınç artışı, ortopne, kardiyomegali, P2 şiddetlenmesi, hepatomegali, ayak bileği ve pretibial ödem) unutulmamalıdır. Kaşeksi ile beslenme yetersizliği ve kas kaybı ağır KOAH olgularında daha sık rastlanılan bulgulardır (27).

Hava yolu obstrüksiyonu spirometrik olarak gösterilmelidir. KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile kanıtlanması konusunda ortak görüş söz konusudur. Ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir.

GOLD 2007 ve ATS/ERS 2004 rehberlerine göre postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olmalıdır. Kanada 2004 ve NICE/BTS 2004 rehberlerine göre ise postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%80$ olmalıdır.

Rehberler arasında reversibilite testi konusunda da farklı düşünceler söz konusudur. ATS/ERS 2004 rehberi reversibilite testinin yapılmasını önermektedir. KOAH olgularında reversibilitenin olabileceğini, ancak bronkodilatör sonrası FEV_1 de büyük artışın olması halinde astım tanısı konması gerektiğini belirtmektedir. NICE/BTS rehberi FEV_1 de spontan günlük değişikliklerin olabileceği, tek bir testte FEV_1 de ≥ 400 ml artış olmadan astım denemeyeceğini belirtmektedir. GOLD 2006 rehberi 400 µg. B2 agonist 10–15 dakika sonra veya 160

µg antikolinergik veya ikisi birlikte verildikten 30–45 dakika sonra FEV1 de %12 ve 200 ml artışın olması halinde reversibiliteden bahsetmektedir.

GOLD 2007 ve ATS/ERS rehberlerine göre postbronkodilatatör FEV1/FVC < %70 ek olarak;

Hafif KOAH demek için $FEV1 \geq \%80$, kronik öksürük olsun veya olmasın,

Orta KOAH için $\%50 \leq FEV1 \leq \%80$ kronik öksürük, balgam olsun veya olmasın,

Ağır KOAH için $\%30 \leq FEV1 \leq \%50$ kronik öksürük, balgam, nefes darlığı,

Çok Ağır KOAH için $FEV1 < \%30$ veya $FEV1 < \%50$ ve solunum yetmezliği olmalıdır.

PA akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğer hastalıklardan ayırmada, atağa sebep olan olayı aydınlatmada (pnömoni, pnömotoraks, kalp yetmezliği vb.), büyük cerrahi müdahale gerektirecek büllelerin saptanmasında gereklidir. KOAH ile ilgili aşırı havalanma, diyafragma düzleşmesi, pulmoner hipertansiyon bulguları gözlenebilir (44).

2.1.6. KOAH Atak

Akut KOAH alevlenmeleri, KOAH'ı bulunan bir hastanın durumunda akut başlangıçlı, düzenli tedavisinde değişiklik gerektirecek boyutta ve stabil durumunun ve normal günlük değişikliklerin ötesinde sürekli bir kötüleşme varlığıdır. Anthonisen ve arkadaşları alevlenmeleri 3 ana özellikte tanımlamıştır: dispne, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış. Bu belirtiler enfeksiyöz bir etiyolojiyi gösterir. Hafif alevlenmeler bu üç özellikten birinin, orta alevlenmeler üç özellikten ikisinin ve şiddetli alevlenmeler üç özelliğin varlığı ile tanımlanır. Şiddetin en iyi derecelendirilmesi altın standart olan arteryel kan gazı analizi ile yapılır. Akut alevlenme geçirmekte olan bir KOAH'lı hastanın akciğer fonksiyon testlerini uygun şekilde yapması genellikle zordur.

Arteryel kan örnekleri genellikle radial arterden heparinize edilmiş bir enjektör içine alınır ve kan gazları ile asit-baz durumunun izlenmesinde önemlidirler. Kontrollü oksijen uygulamasını takiben, arteryel oksijeni $PaO_2 > 60$ mmHg tutmak için girişimlerde bulunulur. Kontrollü oksijen tedavisindeyken respiratuar asidoz ile birlikte bir CO_2 retansiyonu tehlikesi vardır; bu durumda, özellikle oksijen tedavisinin başlangıç fazında, arteryel kan gazı değerlendirmesini tekrarlamak

önemlidir. Bir PA ve lateral akciğer grafisi, akut KOAH alevlenmesinde ayırıcı tanıda ve izlemde yardımcı olur. Kalp hastalığını (aritmî, kalp yetmezliği gibi) ve pulmoner emboliyi tesbit etmek için EKG, Ekokardiyografi ve BT taraması gerekebilir (45).

Solunum yetmezliği (hipoksi ± hiperkapni) sıklıkla yavaş gelişir ve KOAH'lı bazı hastalarda saptanmamış olabilir. Hipoksi, santral siyanoz olarak yansıyabilir. CO₂ retansiyonu ve arteriyel PCO₂ yüksekliği (PCO₂) hiperkapnik solunum yetersizliğine neden olur ve plazma bikarbonat yüksekliği ve normal pH ile metabolik kompensasyon gelişir.

Hipoksi artan PCO₂'ye göre orantısız olabilir çünkü akciğerlerde eş zamanlı ventilasyon / perfüzyon eşitsizliği vardır. Hipoksi uyku sırasında daha kötü olabilir ve ağır ise mental konfüzyona yol açar. Kronik hipoksi sıklıkla korpulmonale ile sonuçlanır. Hipoksiyi düzeltmek için oksijen uygularken, hastalar olması gerekenden daha az ventilasyon yapabilir çünkü solunum büyük oranda hipoksi ile uyarılır. Bu yüzden arteriyel kan gazları özellikle tedavinin başında düzenli olarak izlenmelidir. Akut solunum yetmezliği kronik solunum yetmezliği zemininde bir alevlenme sırasında oluşan enfeksiyonla veya pulmoner emboli veya pulmoner arter trombozu gibi bir diğer komplikasyonla gelişebilir. Hasta siyanoz ile daha da hipoksik olur ve normalden az ventilasyon PCO₂ yükselmesi ve pH azalmasına yol açar ve bu durum için en iyi tedavi yöntemi non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)dur. Klinik olarak hastanın bilinci bozulur ve solunum daha da kötüleşir. Bilincin solunum durmasından önce kapanması uyarıcı ve önemli bir bulgudur. Solunum yetersizliğini izlemek ve non-invaziv ventilasyon gereksinimini değerlendirmek için arter kan gazı analizi acil olarak yapılmalıdır.

2.1.7. Kor pulmonale

Kor pulmonale, kronik hipoksinin pulmoner vasküler yapı üzerinde kronik hipoksi etkisine bağlı olarak gelişen kalp hastalığıdır. Kronik kor pulmonale akciğerlerin veya pulmoner dolaşımın hastalıklarına bağlı artan sağ ventriküler artıyüke bağlı sağ ventrikülün büyümesi (hipertrofi veya dilatasyon) olarak tanımlanır.

2.1.8. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Dinlenme durumunda ortalama pulmoner arter basınçları ağır KOAH hastalarında 30–40 mmHg' ye çıkabilir. Normal düzeyleri ise 10–18 mmHg' dir. Egzersiz ile, ortalama basınçlar 50–60 mmHg' ye çıkabilir. KOAH'da pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişiminde birkaç neden vardır. Korpulmonale olan hastalarda kan basıncı yükselmiş olabilir. Bu durum kısmen sodyum ve su atılımındaki bozukluğa bağlıdır. Hipoksemi sonucu kardiyak atım hacmindeki artış, restriktif pulmoner arter vasküler yatak varlığında daha yüksek ortalama pulmoner arter basıncı ile sonuçlanır.

Hipoksiye akut vazokonstriksiyon yanıtı organizma için yararlı olsa da kronik pulmoner vazokonstriksiyon pulmoner arterlerin daralmasına neden olmaktadır. Kronik hipoksi, küçük pulmoner arterlerin intimasında düz kas hücrelerinin longitudinal proliferasyonu ile birlikte pulmoner arterlerin muskularizasyonunu indüklemektedir. Sonuçta, intimal düz kas hücrelerinde artış ile birlikte küçük musküler arterlerde medial kalınlaşmalar ve damar duvarlarında fibrinoid nekrozlar içeren pulmoner vasküler "remodelling" ortaya çıkmaktadır. Tüm bu bulgular, pulmoner arterlerde izlenen yapısal değişikliklerin temelinde hipoksik vazokonstriksiyon dışında başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Sonuçta Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artmakta ve pulmoner hipertansiyon gelişmektedir.

KOAH, korpulmonale olgularının %80–90' ını kapsamaktadır. Pulmoner kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği ve sistemik hipertansiyondan sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler durumdur.

KOAH'a bağlı korpulmonale gelişen hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu nadir gözlense de, benzer bir disfonksiyon varlığında, sol ventrikül yetersizliği ve yükselen pulmoner venöz basınç da pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve korpulmonale için karakteristik klinik özellikler; ayak bileklerinde ödem, juguler venöz basınç artışı, oskültasyonda pulmoner ikinci kalp sesinde belirginleşme (aşırı havalanmaya bağlı olarak duymak zor olabilir), akciğer grafisinde kardiyomegali, EKG de II. derivasyonda P pulmonale

ve sağ ventrikül hipertrofisi, Ekokardiyografi de sağ ventrikülde büyüme, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaz.

KOAH'I hastalarda koroner arter hastalığı hiç de azımsanmayacak ölçüde sıktır. Çünkü her iki hastalık da sigara içimi, ileri yaş, inaktivite gibi benzer risk faktörlerini paylaşmaktadır. Koroner arter hastalığı ve kor pulmonale bulunmayan KOAH'I hastaların sol ventriküllerinin iyi olup olmadığı da net değildir.

KOAH gerçekten de aterosklerozis için önemli bir risk faktörüdür. Ekspiratuar akımda ılımlı bir azalma varlığında bile iskemik kalp hastalığı, inme ve ani kardiyak ölüm diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak iki-üç kat artmaktadır. Düşük gradeli sistemik inflamasyon orta ve ciddi hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda artmış kardiyak hasar riski ile birlikte bulunmaktadır (44).

2.1.9. Doğal seyir

Bugüne kadar, sigaranın bırakılması dışında KOAH' daki akciğer fonksiyon kayıp hızını azaltan, sigaranın bırakılması dışında herhangi bir yöntem gösterilmemiştir. KOAH'ın doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar post-bronkodilatör FEV1'in izlemi konusunda yoğunlaşmıştır. Yakın zamanda yapılan dört majör çalışma hafif veya orta, ağır KOAH olgularında inhale kortikosteroidlerin post-bronkodilatör FEV1'de 3 yıl içinde gelişen longitudinal düşüşe olan etkisini incelemiştir (46,47,48,49). FEV1'e olan etkiler hafif idi ve sadece ilk birkaç ayda saptanmış. İn hale kortikosteroidlerin ise üç yıl süresince akciğer fonksiyon kaybını etkilemediği gözlenmiş. Ancak, orta-ağır KOAH'da, inhale kortikosteroidler alevlenmelerin önlenmesi ve sağlık durumunda genel düzelme sağlaması açısından etkili bulunmuştur.

KOAH'ın klinik seyri başlangıçta sabahları daha yoğun olan, prodüktif öksürüktür. İlk olarak efor ile sonrasında dinlenme durumunda yavaş yavaş gelişen nefes darlığı eklenir. Semptomlar progresif ve persistan özelliktedir. KOAH akut alevlenmeleri genellikle kış aylarında yoğundur. Kronik solunum yetmezliği egzersiz ile gözlenen hipoksi ile başlar, uykuda da görülmeye devam eder ve sonunda gündüz dinlenme durumunda da saptanır. Kronik solunum yetmezliği pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve bunlara eşlik eden sağ kalp yetmezliği ile

gözlenir. Kronik solunum yetmezliği olan hastalar KOAH alevlenmelerine ve terminal akut solunum yetmezliği gelişimine daha duyarlıdır (45).

KOAH genellikle yavaş ancak progresif bir seyir izler.

2.1.10. Prognoz

Hafif hava akımı kısıtlanması olan ve sigara içmeyi bırakan KOAH'lı hastalarda prognoz olumludur; başlangıç post-bronkodilatör FEV1 $\geq$ %50 (beklenen) olan bir grupta sağkalım havayolu obstrüksiyonu gözlenmeyen sigara içici bir gruptan biraz daha kötüdür. Ağır KOAH'lı hastaların prognozu özellikle hipoksi ve hiperkapni eşlik ediyorsa, genellikle kötüdür. Ancak uzun süreli oksijen tedavisi ve non-invaziv ventilasyon yararlıdır. İleri yaş, FEV1 $<$ %50 (beklenen) ve kronik renal yetersizlik veya korpulmonale gibi komorbiditeler kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak, izlem çalışmaları ağır KOAH'lı bazı hastaların 15 yıl gibi uzun süre sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (45).

2.1.11. Ölüm

KOAH'da ölüm genellikle bazı medikal komplikasyonların gelişimine bağlıdır. Bunlar pnömoni, atelettazi ve eşlik eden sekresyonlar, pnömotoraks, kardiyak aritmiler veya pulmoner embolidir. KOAH'lı bireylere olası en uzun ve en iyi yaşam kalitesini sağlamak için, akut hastalık döneminde medikal bakım sistemine katılımlarını kolaylaştırmak gerekir. Bu özellikle terminal dönem KOAH'ı olan ve yaşam kalitesi ve duygusal durumu ciddi anlamda bozulmuş olan hastalar için önemlidir. Yoğun bakım ünitesinde terminal dönem hasta bakımının sonlandırılmasına ilişkin değişik öneriler (etik açıdan ve klinik uygulama açısından) bulunmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon dışında ortaya çıkan sağ ve sol ventrikülü de içeren kardiyak değişiklikler KOAH'ın seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Pulmoner hipertansiyon, korpulmonale gelişiminden önce ortaya çıkmakta ve zaman içinde sağ ventrikül yetmezliği ile de sonuçlanabilen sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonuna neden olmaktadır.

2.1.12. KOAH'ta Komorbiditeler

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir yük oluşturmaktadır. KOAH'a bağlı mortalite, kesin ölüm nedenini belirlemede karşılaşılan güçlükler nedeniyle eksik hesaplanmaktadır. Solunum yetmezliğinin, ilerlemiş KOAH' ta en önemli ölüm nedeni olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler de ana nedenler arasında yer almaktadır ve hafif ile orta düzeydeki KOAH'ta en önde gelen mortalite nedenleridir.

KOAH ile bu durumlar arasındaki bağlantılar tam anlaşılmamıştır. Ancak, inflamasyon aracılığıyla oluşan bir bağlantı ileri sürülmüştür; çünkü her ikisi de kardiyovasküler hastalık ve kanser için bilinen risk faktörleri olan kalıcı düşük dereceli pulmoner ve sistemik inflamasyon, sigara içiminden bağımsız olarak KOAH'ta da bulunmaktadır.

Bugüne dek, yalnızca sigaranın bırakılması ve şiddetli hipoksemisi olan seçilmiş hastalarda uygulanan destekleyici oksijen tedavisi KOAH'lı hastalarda sağ kalım süresini uzatmaktadır. Bu tedaviler kuşkusuz solunum yetmezliğinden ölümleri azaltmaktadır, aynı zamanda KOAH'a özgü mortalitenin ötesine geçen yararlı etkilere de sahiptirler. Örneğin sigaranın bırakılması akciğer kanseri oranlarını ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümleri azaltmada da çok önemli bir etkiye sahiptir. Destekleyici oksijen ani ölüm riskini ve aritmi ve iskemiden kaynaklanan ölümleri azaltır (50). Bunun aksine, KOAH'ta yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bugüne dek hiçbir farmakolojik tedavinin mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Geleneksel olarak komorbidite ilgilenilen esas hastalık ile birlikte bulunan hastalık olarak tanımlanmaktadır, ancak bu tanımın büyük ölçüde değiştirildiği veya yok sayıldığı sayısız örnek bulunmaktadır. KOAH'ta bu tanım daha da sorunlu bir hal almaktadır, çünkü birlikte bulunan bazı hastalıklar hastanın altta yatan KOAH'ının bir sonucu olabilir. Bu "komorbid" durumların örnekleri kardiyovasküler hastalıkları, akciğer kanserini ve osteoporozu kapsamaktadır.

2699 KOAH'lı hastanın (%46'sı halen sigara içen) komorbiditelere ilişkin başlangıçtaki oranları sınıflandırmak ve onları yaş, cinsiyet, meslek ve zaman açısından uyumlu kontrollerle (%21'i halen sigara içen) karşılaştırılmış. BK Genel Pratisyenlik Araştırma Veritabanından (UK General Practice Research Database) elde

edilen hasta verilerinin incelendiği çalışmada anjina, katarakt ve osteoporozun hepsi de KOAH tanısından sonraki ilk yıl içerisinde < %1 frekansa sahip olarak bulunmuş. Ayrıca, kontrollere kıyasla KOAH'lı hastalar anlamlı derecede artmış komorbidite ve diğer medikal olay riski taşımaktaymış. Yazarlar KOAH'ın, daha önce sistematik olarak dökümü yapılmamış olan, pek çok komorbidite ile özellikle de kardiyovasküler, kemik ve sigaraya bağlı durumlarla ilişkili diğer komorbiditelerle bağlantılı olduğunu düşünmüşlerdir (51).

200 kontrol olgusu ile karşılaştırılan 200 KOAH hastasına ait dosyaları gözden geçiren bir çalışmada da komorbiditeler değerlendirilmiş (52). KOAH'lı hastalar 1997'de bir sağlık koruma örgütüne kaydedilen 1522 KOAH hastası arasından rasgele seçilmiş. Kontrollere kıyasla KOAH'lı hastalar daha uzun bir sigara içme öyküsüne sahipmiş (49.5'e karşı 34.9 paket yılı $p=0.002$). Bu dosya taraması KOAH'lı hastaların bazı komorbid durumlar için daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ortaya çıkarmış; bunlar koroner arter hastalığı, konjestif kalp hastalığı, diğer kardiyovasküler hastalıklar, lokal malign tümörler (bazal hücreli ve skuamöz hücreli deri kanserleri hariç metastatik olmayan kanser öyküsünü içeren), inme ile birlikte olan hemipleji hariç nörolojik hastalıklar, ülserler ve gastritler olarak bildirilmiş. KOAH kohortundaki hastalar ortalama 3.7 kronik tıbbi duruma sahipken (akciğer hastalıkları dahil), oysa kontrollerde kronik tıbbi durumların ortalaması 1.8 imiş ($p<0.001$) (52).

Charlson indeksi hastanede yatan hastalarda mortalite riskini değiştirebilecek komorbid durumların miktarını analitik amaçlarla belirlemek üzere tasarlanmış, otomatize bir yöntemdir (53).

Akut KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılmış 135 hastayı kapsayan bir çalışmada komorbiditenin mortalite için bağımsız bir ön görücü olduğu belirlenmiş (54). Çalışmada Charlson indeksinin azalmış sağ kalım süresi ile bağlantılı olduğu gösterilmiş ($p<0.001$). Ölenlerde gözlemlenen en yaygın komorbidite kronik kalp yetmezliği imiş (risk oranı (RO)=2.3; %95 CI 1.39–2.83; $p<0.001$; iki değişkenli analiz). FEV1 dahil pek çok faktör için düzeltmelerin yapıldığı çok değişkenli analizler üç veya daha yüksek (KOAH dışında iki kronik hastalığın veya bir şiddetli hastalığın eşdeğeri olan) Charlson indeksi skoruna sahip olan hastaların ölme olasılıklarının daha düşük komorbidite yüküne sahip hastalara kıyasla iki kattan fazla olduğunu ortaya çıkarmış (RO=2.2; %95 CI 1.26–3.84; $p=0.005$).

KOAH'ta komorbiditelerin etkisini ve prognoza ilişkin rolünü gösteren en önemli çalışmalardan biri Antonelli-İncalzi ve arkadaşları(55) tarafından yürütülmüş; bir akut KOAH alevlenmesi sonrasında hastaneden taburcu edilen 270 KOAH hastasından oluşan bir kohortun verileri analiz edilmiş. Araştırmacılar en yaygın komorbid durumların hipertansiyon (%28), diabetes mellitus (%14) ve iskemik kalp hastalığı (%10) olduğunu bulmuşlar. Medyan sağkalım süresi 3.7 yılmiş ve 270 hastadan 228'i 5 yıllık izlem dönemi esnasında ölmüş. Beş yıllık mortalite, FEV1<590 ml (risk oranı- (hazard ratio- HR)= 1.49; %95 CI 0.97–2.27), yaş (HR=1.04, %95 CI 1.02–1.05), sağ ventrikül hipertrofisini gösteren elektrokardiyografi (EKG) bulguları (HR=1.76; %95 CI 1.3–2.38), kronik böbrek yetmezliği (HR=1.79; %95 CI 1.05–3.02) ve myokard enfarktüsü veya iskemisini gösteren EKG bulguları (HR= 1.42; %95 CI 1.02–1.96) ile öngörülmüş, bunların bir bütün olarak duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 63 ve % 77 imiş.

Bir başka çalışma 1981–1990 yılları arasında akut KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılmış 590 hastanın kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek kısa dönemde prognozu etkileyen faktörleri saptamayı amaçlamış (56). Artan yaş (RO= 1.07; %95 CI 1.04–1.11), >40 mmHg alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (RO=2.33; %95 CI 1.39–3.90), ventriküler aritmilerin bulunması (RO= 1.91; %95 CI 1.10–3.31) ve atriyal fibrilasyon (RO= 2.27; %95 CI 1.14 – 4.51) 1 yıllık mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak saptanmış. Bu veriler kalp fonksiyon bozukluğunu gösteren belirtilerin KOAH'lı hastalarda artmış ölüm riskini gösteren çok önemli ön görücüler olduğunu düşündürmektedir ve kardiyovasküler hastalıkların KOAH mortalitesine katkıda bulunan bir faktör olarak önemini belirtmektedir. Ayrı bir çalışmada, bir yıl içerisinde tahmini ölme riski, KOAH ve pulmoner emboli bulunan hastalarda pulmoner embolinin bulunmadığı hastalara göre yaklaşık iki kat artmıştı (RR=1.94; %95 CI 1.17–3.24) (57).

KOAH hastalarında hakim olan ölüm nedenleri altta yatan hava yolu obstrüksiyonunun şiddetine bağlı olarak değişir. 1990'larda Dünya Sağlık Örgütünden (DSÖ) Zielinski ve arkadaşları (58,59) KOAH'lı hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ölümleri gözden geçirmişler. Kronik solunum yetmezliği olan (arteriyel oksijen başına < 58mmHg) ve uzun dönemli oksijen tedavisini takiben ölen 215 şiddetli KOAH olgusuna ait verileri toplamışlar (58). Hastaların dörtte üçü

hastanede ölmüş. Aşırı derecede hasta olan bu KOAH hastaları grubunda, solunum yetmezliği en önde gelen ölüm nedeniymiş, ancak bir bütün olarak toplam ölümlerin yalnızca üçte birini oluşturuyormuş. Ölümlerin geri kalan üçte ikisinde nedenler kardiyovasküler nedenler, pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner emboli, akciğer kanseri ve diğer kanserlermiş, bu da KOAH'la ilişkili mortalitede komorbiditelerin olası önemini tekrar vurguluyordu. Daha yeni bir raporda, Akciğer Sağlığı Çalışması (Lung Health Study) araştırmacıları hafif KOAH'ı olan bu hasta kohortunda izlem sırasında meydana gelen ölümlerin neredeyse üçte ikisinden akciğer kanseri ve kardiyovasküler komplikasyonların sorumlu olduğunu göstermiş (60). Özetle, hafif ile orta düzeyde KOAH'lılarda esas ölüm nedenleri akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklarken, daha ilerlemiş KOAH hastalarında ($FEV_1 < \%60$) solunum yetmezliği baskın neden haline gelmektedir. KOAH ile kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler arasındaki olası bağlantının sorgulanması, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Global İnisiyatifi evre 1'den 4'e kadar KOAH şiddetine ilişkin tüm spektrumda KOAH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi belirlemede çok önemli olabilir.

2.1.13. KOAH ile Kanser ve Kardiyovasküler Hastalık arasında ilişki

Kısa bir süre önce, bazı kanıtlar sistemik ve pulmoner inflamasyonun, KOAH ile akciğer kanseri, kardiyovasküler hastalık ve kaşeksi gibi bazı komorbid durumlar arasındaki ortak bağ olduğunu düşündürmüştür (61,62). KOAH, akciğer parankiminin inhale edilen iritan maddelere ve toksinlere, çoğunlukla (ama yalnızca değil) tütün içimine anormal/aşırı inflamatuvar yanıtı (63) ve sistemik inflamasyonun varlığı ile karakterizedir. Literatüre bakıldığında stabil KOAH (herhangi bir şiddette), FEV_1 veya zorlu ekspiratuvar vital kapasite ile C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum lökositleri ve pro-enflamatuar sitokin tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişkileri araştıran 14 çalışma olduğu görülür (62). Bütün bu sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri stabil KOAH'ı olan hastalarda kontrollere kıyasla yükselmiştir. Yazarlar KOAH ile kaşeksi, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürüyorlar ve sistemik inflamatuvar sürecin hafifletilmesinin bu tür riskleri değiştirip değiştiremeyeceğinin belirlenmesi için çalışmalara gerek olduğunu belirtiyorlar.

Bir dizi çalışma KOAH'ı olan kardiyovasküler hastalarda ölüm riskinin KOAH'ı olmayanlara göre arttığını bildirmektedir. Koroner kalp hastalığı nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmüş 4284 hastanın 3 yıllık izlemi KOAH'ı olmayan hastalardaki %9 mortalite oranına karşı KOAH tanısı alan hastalarda %21'lik bir mortalite oranı bildirmiş ($p<0.001$)(64). Ayrıca, KOAH uzun dönem mortalite riskinde iki kat artış ile bağımsız bir şekilde ilişkilymiş ($HR= 2.146$; %95 CI 1.525–3.021; $p<0.001$)(64). 11493 KOAH hastasını kapsayan bir başka sağlık hizmeti verileri kohort çalışması(3), üç yıllık izlemde kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskinde yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş KOAH'ı olmayan kontrollere göre iki ile dört kat artış olduğunu bildirmiş ($RR= 2.07$; CI 1.82–2.36). Özet olarak, KOAH'lı hastalar anlamlı derecede daha yüksek konjestif kalp yetmezliği ($RR=4.09$), aritmi ($RR=2.81$) ve akut myokard enfarktüsü ($RR=1.51$) riskine sahipmiş (3).

Kardiyovasküler hastalıklar aynı zamanda KOAH'lı hastaların hastaneye yatmalarına da neden olur. Örneğin, Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study) (65) oldukça hafif KOAH'ı olan hastaların ilk kez hastaneye yatışlarının %42'sinden ve ikinci kez yatışlarının %44'ünden kardiyovasküler hastalıklar sorumluymuş. Buna karşılık, solunumsal nedenler hastaneye yatışların yalnızca %14'ünden sorumluymuş. Akut solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan kronik havayolu obstrüksiyonuna sahip hastaları ele alan bir çalışma aritmilerin hastanede meydana gelen ölümlerin %70'i ile ve 2.4 yıl sonra sağkalımın olmaması ile ilişkili olduğunu saptamış (66). Bir başka çalışmada, şiddetli KOAH'ı ve aritmisi olan hastalarda hastane mortalitesi %31 iken aritmisi olmayan hastalarda bu oran %8 imiş (67).

Güçlü epidemiyolojik kanıtlar azalmış FEV1'in kardiyovasküler mortalite için bir belirteç olduğunu göstermektedir. NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey)' den 1861 katılımcıyı kapsayan bir longitudinal populasyon temelli çalışma, akciğer fonksiyonları kötü olan hastaların (FEV1'in en alt beşte birlik kısmı) en yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğunu bildirmiş ($RR=3.36$; %95 CI 1.54–7.34). Bu FEV1' leri en yüksek beşte birlik bölümde bulunan hastaların sahip olduğu riskin iki katından fazlaymış ve sigara içme durumundan bağımsızmış (68). Ayrıca, iskemik kalp hastalığından ölüm riski, fonksiyonun en düşük beşte birlik bölümünde, en yüksek beşte birlik bölümüne göre beş kattan daha

fazlamış (RR=5.65; %95 CI 2.26–14.13). Framingham Kalp Çalışması (Framingham Heart Study) ve Kopenhag Şehri Kalp Çalışması (Copenhagen City Heart Study) da dahil olmak üzere çok sayıda çalışmada azalmış akciğer fonksiyonu ile kardiyovasküler mortalitenin arttığına dair benzer raporlar bulunmaktadır (69–72). NHANES I analizlerinin yazarları aynı zamanda 80.000’den fazla hastayı kapsayan sistematik bir literatür ve meta analiz taraması gerçekleştirmişler ve akciğer fonksiyonun en yüksek beşte birlik bölümüne kıyasla en düşük beşte birlik bölümünde yaklaşık iki kat artmış kardiyovasküler mortalite riski olduğunu saptamışlar (birleştirilmiş RR=1.77; %95 CI 1.56–1.97). Stavem ve arkadaşları (73), başlangıçta 40–59 yaşları arasında olan 1623 sağlıklı erkeği 26 yıllık bir izlem süresince fiziksel zindelik ve sigara içme durumu açısından kontrol ederek, akciğer fonksiyonunun kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisini de değerlendirmişler. İzlem sırasında meydana gelen 615 ölümden %50’si kardiyovasküler nedenlere bağlıymış ve FEV1 tüm nedenlere bağlı mortalite için bir öngörücü imiş (FEV1’deki her %10’luk azalma için RR=1.10). Kardiyovasküler nedenler ve solunum yoluna bağlı ölümler için RR’ler sırasıyla 1.07 ve 1.34 imiş. Ayrıca, bir prospektif genel popülasyon çalışması, İskoçya’da başlangıçta 45–64 yaşları arasında olan 7058 erkek ve 8353 kadında azalmış akciğer fonksiyonunun çeşitli mortalite nedenleri üzerine etkilerini araştırmış (74). 15 yıllık izlem süresinde toplam 2545 erkek ve 1894 kadın ölmüş ve bozulmuş akciğer fonksiyonları iskemik kalp hastalığı ile ilişkili atfedilebilir mortalite riskinin yaklaşık dörtte birinden sorumluymuş.

Her ne kadar KOAH ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, inme ve ani kalp ölümleri için önemli bir risk faktörü olabilirse de (74–78), altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır (79). Aterosklerozun patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür.

Yazarlar artmış TNF- α üretiminin KOAH’lı hastalarda görülen kilo kaybının olası bir nedeni olduğunu ve bunun klinik olarak stabil olan KOAH’lılarda bile sistemik inflamatuvar bir komponentin varlığını düşündürdüğü sonucuna ulaşmışlar. KOAH’ın bir diğer sistemik komplikasyonu olan insülin direnci (80), artmış TNF- α ve IL–6 düzeyleri ile ilişkili gibi görünmektedir ve daha yüksek bir diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskine neden olabilir (81).

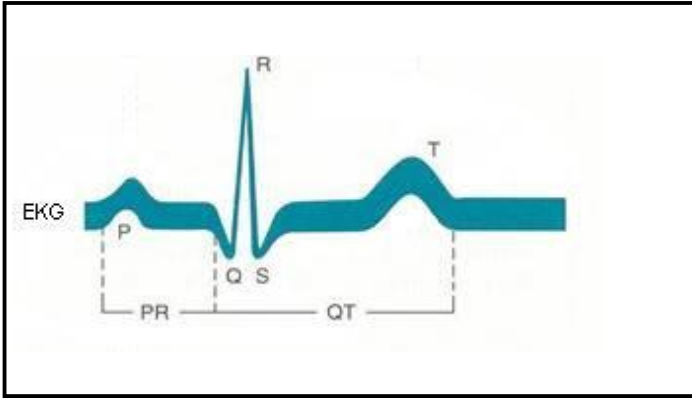
Komorbiditelerin KOAH mortalitesindeki rolünü ölçerken göz önünde bulundurulması gereken anahtar bir konu nedenselliktir. Örneğin, komorbiditelerin KOAH'lıları hastalığın sonuçları için daha duyarlı bir hale getirip getirmediği, KOAH onların bu komorbiditelere eğiliminin artıp artmadığı ya da her iki durum beraber mi etkili olmaktadır; bu nedensellik yollarının yapısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH'ın akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğuna (82) ve KOAH'ın kardiyovasküler mortalitenin öncülü olduğuna (68) ilişkin çok iyi kanıtlar bulunmaktadır. Ters nedensellik olasılığı bazı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için mümkündür, ancak bu akciğer kanseri için geçerli değildir. Komorbid durumlar ile KOAH mortalitesini birbirine bağlayan potansiyel mekanizmaları ve nedensellik yollarını ortaya koymak için açıkçası çok daha fazla çalışılması gerekmektedir.

KOAH'ta en yaygın kullanılan prognoz faktörü FEV1 olmuştur (68,73,78). Ancak, komorbiditeleri daha iyi yakalayan prognostik araçların tek başına FEV1'den iyi bir performans gösterdiği giderek açık bir hale gelmektedir. BODE indeksi (Vücut kitle indeksi, Hava yolu obstrüksiyonu, Dispne ve Egzersiz kapasitesi) KOAH'lı hastalarda prognozun öngörülmesinde büyük umutlar vaat eden çok boyutlu araçların son örneklerinden biridir. BODE indeksi KOAH prognozunu değerlendirirken bir dizi faktörü hesaba katmanın (akciğer fonksiyonu gibi tek bir komponentten ziyade) önemli olduğunu göstermek üzere tasarlanmıştır (83). BODE indeksi BMI, FEV1, modifiye edilmiş Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council) dispne skoru ve 6 dakika yürüme testinden oluşur. İndeks, son noktaları solunumsal nedenlere ve bütün nedenlere bağlı mortalite olan 625 hastada doğrulanmıştır (84). BODE İndeksinde 1 puanlık bir artış tüm nedenlere bağlı mortalitede %34'lük bir artış (HR=1.34; %95 CI 1.26-1.42; p<0.001) ve solunumsal nedenlere bağlı mortalitede %62'lik bir artış (HR= 1.62; %95 CI 1.48-1.77; p<0.001) ile ilişkilidir. Bir bütün olarak, BODE İndeksi bütün nedenlere ve solunumsal nedenlere bağlı mortalitenin öngörülmesinde tek başına FEV1'den daha etkilidir (84).

2.2. ELEKTROKARDİYOGRAFI

Elektrokardiografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden

kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG’de frontal düzlemde kayıt alan altı adet ekstremité ve horizontal düzlemde kayıt alan altı adet göğüs (prekordial) derivasyonu mevcuttur. Ekstremité derivasyonları iki ekstremité arası potansiyellerinin farkını kaydeden üç adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur. EKG 1 mm²’ lik karelere ayrılan standart EKG kâğıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0.04 saniyedir.



Şekil 1. Normal EKG kompleksi

Kardiyak siklusun ilk dalgası atriyum aktivasyonunu (sistol) temsil eder ve EKG’de P dalgası olarak izlenir. Sinoatrial düğüm sağ atriyumda yer aldığından P dalgasının ilk kısmı bu odacığın (sağ atriyum) aktivasyonuna işaret eder. Kaydedilen bir sonraki dalgalar grubuna QRS kompleksi denir. Sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı aktivitesini gösterir. Bu uzun eksen kayıta P dalgası tamamen pozitif QRS kompleksi ise genel olarak pozitifdir. Kardiyak siklüste ventrikül istirahatını temsil eden dalga ise T dalgasıdır.

KOAH kalbin elektriksel olaylarını etkiler:

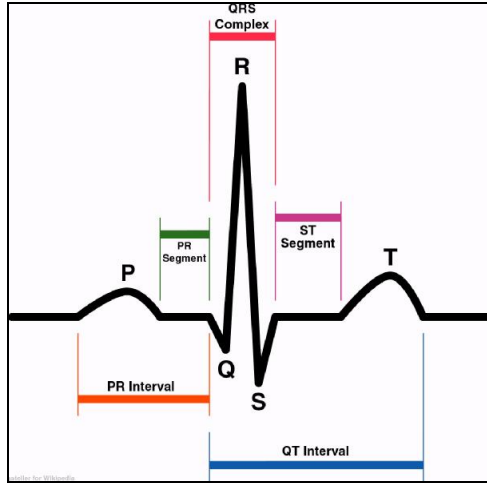
- Akciğer aşırı havalanması yalıtım etkisi sağlar ve elektriksel potansiyellerin EKG derivasyonlarına geçişini azaltır. Kalp toraks içinde aşağıya doğru yer değiştirir.
- KOAH sağ ventrikül hipertrofisi (QRS sağ aks deviasyonu) ve dilatasyon ile sağ atriyal genişleme (P dalgası, sağ aks deviasyonu) ile sonuçlanır.

P dalgası:

- P pulmonale uzun, pik P dalgaları oluşturur (standart II, III ve AVF derivasyonlarında) ve P dalgası sağ aks deviasyonu eşlik eder.

QRS kompleksi:

- QRS sağ aks deviasyonu komplike olmayan KOAH'da sıklıkla $+90^\circ$ ye yönelmiştir. QRS sağ aks deviasyonu pulmoner hipertansiyon gelişimine bağlı olarak $+90^\circ$ ve $+180^\circ$ arasında değişir. Sağ dal bloğu komplet veya inkomplet olur ve artan oksijen desaturasyonu ile birlikte.



Şekil 2. QT intervali

2.2.1. QT İntervali

Elektrokardiyografide QRS başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralık QT intervali olarak adlandırılır. QT intervali ventrikül repolarizasyonunun parametresidir ve anormal uzamış ve kısalmış QT intervalinin hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir (85,86).

QT intervalinin ölçümü hakkında çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Birçok olguda QT intervalinin kesinliği otomatik ölçümlerde şüphelidir ve manuel okuma ile desteklenmelidir. Standart oniki derivasyonlu EKG, 25 mm/sn kâğıt hızında ve 10 mm/mvolt amplitüdünde kaydedildiğinde genellikle QT intervalinin doğru ölçümü için yeterlidir. QT intervali en az 3–5 kardiyak siklüsden (kalp atımından) saptanan değerlerin ortalaması olarak bulunur ve QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür. QT intervali ölçümleri DII, V5, V6 derivasyonlarında yapılmalıdır. Ana zorluk T dalgasının inen kolunun izoelektrik hattı kestiği noktayı doğru olarak belirlemektir. Özellikle T ve U dalgaları bir arada

bulunduğunda bu ölçüm daha zordur. QRS intervali dal blokları, sınıf 1c antiaritmikler ve preeksitasyon gibi birçok faktörden etkilenir. Depolarizasyondaki bu değişiklikler repolarizasyonu beklenmeyen yollarla etkileyebilir, bu nedenle QT intervali repolarizasyon zamanının kesin belirleyicisi olmayabilir (87).

2.2.2. Kalp hızına göre ayarlama:

QT intervali ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalbin hızlanması QT intervalinin kısalmasına neden olurken, bradikardi QT intervali uzamasına neden olur. Bu nedenle QT intervali süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı mutlaka hesaplanmalıdır. QT intervalini referans kalp hızı olan 60 atım/dk değerinde uzadığını saptamak için değişik kalp hızı düzeltme formülleri geliştirilmiştir. Bu formüller temel olarak istirahat EKG'lerinden geliştirilmiştir. Bu nedenle stabil sinüs ritmine ve kalp hızındaki ani değişikliklerin olmamasına gerek duyarlar (88).

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali ($QT_c = QT \text{ correct}$) için, genellikle Bazett formülü kullanılır. Bazett formülüne göre, düzeltilmiş QT intervali (QT_c) = $QT/\sqrt{RR}$ şeklinde hesaplanır (QT =QT intervali, RR =İki kalp atımı arasındaki RR mesafesi ölçümü, tüm ölçümler saniye cinsinden). Bu formül klinik kullanımda standarttır. Medikal yayınlarda diğer formüllere göre daha sık kullanılmaktadır. Bu nedenle QT_c nin normal ve anormal değerlerini bildiren kriterler Bazett formülünden köken alır (85,86).

QT_c intervalinin normal değerleri 15 yaş altı çocuklarda cinsiyete göre farklılık göstermez ve 440 msn. den küçük olmalıdır. Erkeklerde 430 msn'nin altı normal, 450 msn' den büyük değerler uzamış kabul edilir ve 430–450 msn arası değerler sınır değerlerdir. Kadınlarda 450 msn'nin altı normal, 470 msn üzeri uzamış kabul edilir ve 450–470 msn arası değerler sınır değerlerdir (89,90).

2.2.3. Uzun QT Sendromu:

Uzun QT sendromu (UQTS) idiyopatik, iatrojenik veya doğumsal (herediter UQTS) sebeplerle ortaya çıkan kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. UQTS ventriküler aritmiler için bir risk faktörüdür (91,92).

Gözlenen aritmiler elektrokardiyografide aks değişikliğiyle birlikte seyreden, polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde, yüksek ölüm oranına sahip TdP (torsade de pointes, polimorfik ventriküler taşikardiler) türü aritmilerdir. QT intervalini uzatan antiaritmik ilaçlarla tedavide %1–8 oranında gözlenen TdP, öncelikle antiaritmik ilaç ile sinüs ritmine dönüşte veya sinüs ritmi esnasında QT intervalinin uzaması sonrasında gözlenmektedir (93,94).

Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları; kinidin, disopiramid, sotalol ve amiodaron gibi antiaritmik ajanlar QT intervalini uzatarak bu aritmiye neden olabilir (95). İnsanlarda yedi gen herediter UQTS ile ilişkili bulunmuş ve bu spesifik genlerden altı tanesi tanımlanmıştır (96).

2.2.4. Edinilmiş Uzun QT İntervali

Birçok ilaç QT intervalini uzatıp TdP' yi tetikleyebilir. En iyi bilinenleri sınıf III antiaritmik ilaçlar olmasına rağmen nonkardiyak ilaçlar da QT intervalini uzatabilir. Tablo 3'de QT intervalini uzatacak ve TdP' yi tetikleyebilecek ilaçlar görülmektedir. Bu tablodaki ilaçların bazıları yüksek plazma seviyelerinde potasyum kanallarını bloke etmektedir. QT intervali uzamasına neden olan, birden fazla ilacın birlikte kullanımı durumunda da aritmi olasılığı artmaktadır (97).

Tablo 3. QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar:
Antiarritmik ilaçlar Sınıf IA: Kinidin, Disopiramid, Prokainamid Sınıf III: Sotalol, Amiodaron, Butilid, Almokalant, Defotilid Sınıf IV: Bepridil
Antibiyotikler Eritromisin, Klaritromisin, Klindamisin, Trimetoprim-Sülfametoksazol, Grepafloksasin, Sparfloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin, Levofloksasin, Amantadin, Pentamidin, Flukonazol, Ketokonazol, Klorokin, Kinin, Halofantrin
Antiviral Foskarnet
Antineoplastik Tamoksifen, Arsenik Trioksit
Antimigren Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan
Antihipertansif İsradipin, Nikardipin
Antihistaminikler Terfenadin, Astemizol
Antidepresanlar Desimipramin, Nortriptilin, Amitriptilin, Doksepin, Fluoksetin, Pimozid, İmipramin, Sertralin
Nöroleptikler Klorpromazin, Haloperidol, Droperidol, Pimozid, Tioridazin, Risperidon, Ziprasidon, Ketapin
Kolinerjikler Sisaprid
Diğer ilaçlar Sildenafil, Karbamazepin, Probukol, Oktreotid, Amrinon, Milrinon

Eleftherios ve ark, inhale salbutamol alanlarda (Bronşiyal astımlı 6 hasta ve orta KOAH'lı 12 hasta) kardiyak elektrofizyolojik özelliklerde anlamlı değişiklikler olduğunu göstermişler. Salbutamol uygulamasından önce ve sonra elektrofizyolojik çalışma yapmışlar. Salbutamolün atrioventriküler nodal iletide artma, atriyal, ventriküler dirençlilikte azalma, ek olarak da pozitif kronotropik etkiler gözlenmiş. Bu değişikliklerin spontan aritmilerin oluşumuna katkıda olabileceği sonucuna varılmış (98). β_2 agonistlerin kardiyak etkileri taşikardi, atrial ve ventriküler ektopik komplekslerin yanı sıra atrial ve ventriküler aritmileri içerir. Kronik kalp yetmezliğinde β_1 reseptörlerin down regülasyonu rölatif olarak β_2 reseptörlerin up-regülasyonu olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak kardiyak fonksiyonları baskılanmış hastalarda β_2 agonistler atrial ve ventriküler aritmilere predispozan olabilir. Anlamlı olarak daha büyük kardiyak elektrofizyolojik değişiklikler yapabilir. Kalp yetmezliği olanlarda salbutamol, ventriküler taşikardi ataklarını artırır. Malign aritmilere elverişli hayvanlarda ventriküler fibrilasyona karşı β_2 reseptör antagonistlerinin koruyucu olduğu gösterilmiş. Bu etkilerin özellikle kesin klinik olarak kalp yetmezliği tanısı olanlarda bu ajanlarla tedavi edilen bazı hastalarda aritmilerin artan insidansının β_2 adrenerjik stimülasyondan dolayı olabileceği açıklanmış (98).

2.2.5. QT Dispersiyonu

Elektrokardiyogramın 12 derivasyonundaki QT süreleri arasındaki en büyük QT mesafesi (QTmax) ile en küçük QT mesafesi (QTmin) arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd) olarak bilinmektedir.

$$QT \text{ Dispersiyonu (QTd)} = QT_{\max} - QT_{\min}$$

(QTmax = en uzun QT mesafesi, QTmin = en kısa QT mesafesi)

Genel olarak QT dispersiyonunun 50 ms'den uzun olması artmış QT dispersiyonu olarak kabul edilmektedir (99,100). QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. Hipertansif hastalarda özellikle serebrovasküler hastalığı bulunanlarda QT dispersiyonu artmaktadır (101). EKG de ölçülen tek bir QT intervali ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında bize bilgi vermez. Ancak QT dispersiyonunun ventriküldeki bölgesel değişiklikleri yansıtabildiği söylenmektedir (102).

QT dispersiyonundaki artış, uniform olmayan ventriküler repolarizasyonu işaret eder bu da malign ventriküler aritmi oluşumunda bir neden olabilir. Endokardial monofazik aksiyon potansiyeli çalışmaları, myokardial repolarizasyon süresinde yüzeyel EKG ile saptanabilen bölgesel değişikliklerin olabildiğini göstermektedir (103). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon toplam zamanının homojenitesinin aritmilere karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır.

2.2.6. QT Dispersiyonunun Prognostik Önemi

QT dispersiyonu ilk kez Cowan ve arkadaşları tarafından, standart 12 derivasyonlu EKG’de en uzun ve kısa QT mesafeleri arasındaki fark olarak tanımlanmıştır(104). Artmış QT dispersiyonunun artmış ventrikül repolarizasyonu heterojenitesini gösterdiği bilinmektedir (105). Day ve arkadaşları uzun QT sendromu olan hastalarda artmış QT dispersiyonunun ventriküler taşikardi riskini gösterebileceğini saptamışlardır (106). Sonraki birçok çalışmada da QT dispersiyonu ile ani ölüm ve aritmi insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. QT dispersiyonunun antiaritmik ilaç etkisinin izlenmesinde, postoperatif Fallot tetralojisi, hipertrofik kardiyomiyopatide, miyokard enfarktında, elektrolit dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisitede hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (107). Ventriküler aritmi riskini kolay ve invaziv olmayan bir yöntemle göstermesi QT dispersiyonunun en büyük avantajıdır. Manuel ölçümlerde gözlemciler arasında ve gözlemcilerin farklı ölçümleri arasındaki değişkenlik ölçümlerin doğruluğunu kısıtlayabilir (108). QT intervali için otomatik ölçüm yöntemleri de geliştirilmiş olup, elle yapılan ölçümlere kıyasla tekrarlanan ölçümlerde hata oranı daha azdır (109). Fakat otomatik ölçümlerde de metodolojik yöntemlere bağlı hatalar vardır ve manuel hesaplama karşı fazla üstünlükleri yoktur (110).

QT dispersiyonu kolay elde edilebilen, non invaziv ve ucuz olan bir parametredir.

1- Akut veya kronik miyokard infarktüsli hastaların incelendiği birçok çalışmada, aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QT dispersiyonu saptanmıştır (111).

2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QT dispersiyonunun ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği saptanmıştır (112). Yine de QT dispersiyonunun invaziv elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği, ancak elektrofizyolojik araştırmanın yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (113).

3- Birçok çalışma QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında, losartanın QT dispersiyonunu arttırdığı saptanmıştır (114).

4- Birçok yazar hipertrofik kardiyomyopatide ventriküler aritmilerin artmış QT dispersiyonu ile birlikteliğini bulmuşlardır (115).

5- Uzun QT sendromunda beta blokerlere yanıt vermeyen hastalarda, yanıt veren hastalara göre artmış QT dispersiyonu gözlenmiştir (116).

6- QT dispersiyonunu etkileyen ilaçların TdP' e yol açabildiği bulunmuştur. Birçok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolide, propafenon ve terfenadine kullanımının artmış QT dispersiyonu ve artmış aritmi sıklığına yol açtığını bulmuşlardır (117).

QT dispersiyonu (QTd) ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini gösteren; non-invaziv olarak yüzey elektrokardiyografisinden hesaplanabilen bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (106,107,108). KOAH olan erişkinlerde aritmi gelişimi ve ani ölüm riski olduğu bilinmektedir(118–120). KOAH, kor pulmonale gibi önemli kardiyak komplikasyonlara yol açabilir.

Hipoksi, hiperkapni, asit-baz bozukluğu, kor pulmonale, digital kullanımı, ksantin türevi ilaçlar ve semptomimetik ilaçlar aritmojen olarak suçlanmıştır (118,121–127). KOAH'lı hastalarda sağ kalp boşlukları, büyük venler, pulmoner arterler ve akciğerdeki gerilimin basınç reseptörlerini uyararak aritmi gelişmesine zemin oluşturduğu düşünülmüştür (120). Diğer taraftan tekrarlayıcı ventriküler aritmisi olan KOAH'lı hastalarla olmayanlar arasında sağ atriyum ve pulmoner arter basınçları açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (118). KOAH'lı hastalarda öksürük ve beraberinde gelişen kısa süreli hipoksi sempatik ve parasempatik refleks uyarılarla da aritmi gelişimine neden olabilir (124).

Geniş çalışmalar ve literatür derlemelerinde sağlıklı kişilerde QTd'nun normalin üst sınırı olarak 65 ms olarak tavsiye edilmesinin yanı sıra Goldner ve ark, yaptıkları elektrofizyolojik çalışma sonucunda sürekli ventriküler taşikardiye sebep olabilirliğin QTd>40 ms olanlarda %88 sensitivite ve %57 spesifiteye sahip olduğunu belirtmişler (127).

Son üç yılda yapılan 51 çalışmada toplam 8455 sağlıklı kişi, farklı yaşlarda 56 gruba ayrılmış. QTd'ları ölçülmüş. Ortalama QTd değerleri (QTmax-QTmin) 10.5 ± 10.0 ms – 71 ± 7 ms olmak üzere ağırlıklı ortalama 33.4 ± 20.3 ms olarak bulunmuş (127).

Yayınlarda cinsiyetler arasında QTd açısından istatistiksel farklılık saptanmamış (127).

Yaş ile ilişkili farklılıkların anlamlı olduğu çalışmaların yanı sıra anlamsız bulunan çalışmalarda mevcuttur. Örneğin Savelieva ve ark, 1096 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada 17-29 yaş grubunda ortalama QTd'nu 29.1 ± 17.8 ms, 50-80 yaş grubunda 21.7 ± 13.3 ms ($p < 0.0001$) bulmuşlar(128). Bir diğer geniş çalışma olan Macfarlane ve ark nın yaptığı çalışmada yaşlar arasında farklılık yoktu. <30 yaş için ortalama QTd 23.6 ± 7.7 ms, 30-40 yaş için 24.8 ± 8.2 ms, 40-50 yaş için 24.8 ± 8.5 ms, >50 yaş için 24.5 ± 9.8 ms bulunmuş ($p > 0.05$)(130). 1784 neonatal, infant, 16 yaş altı çocuk gruplara ayrılmış ve yaşlar arasında istatistiksel farklılık bulamamışlar(127).

Rotterdam çalışmasında 55 yaş ve üstü 5812 yetişkin (2358 E, 3454 K) 3-6.5 yıl takip edilmiş. 568'i ölmüş (%9.8). Kardiyak ölüm ve ani kardiyak ölüm için iki kat risk ve total mortalite için %40 artış gösterilmiş. Düzeltilmiş QT dispersiyonunun kardiyak mortalite için önemli prediktör olduğu sonucuna varmışlar (130).

Strong Heart çalışmasında 1839 Amerikalı yerli QTc dispersiyonları ölçülerek 3.7±0.9 yıl takip edilmiş. Kalp hızı düzeltilerek QT intervalleri değerlendirilmiş. Multivaryans analizinde QTc dispersiyonunda her 17 ms artış için kardiovasküler mortalitede %34 artış olduğu ve QTc dispersiyonunu bağımsız ve anlamlı prediktör olduğu sonucuna varmışlar. QTc dispersiyonu >58 ms (normal kişilerin %95'nin üst sınırı) kardiovasküler mortalitede 3.2 kat artış ile ilişkilendirilmiş. Ancak düzeltilmemiş QTd ve basit dinlenme kalp hızı için verilen değer yoktu (131).

Çoğu çalışmada farklı kardiyak hastalıklarda ventriküler aritmilerin tahmini için QTd değeri incelenmesi amaçlandı. Sonuçlar tartışmalıydı. 1341 ciddi ventriküler aritmisi olmayan hasta ve 490 ciddi aritmisi olan hastayı içeren 23 çalışma incelendi. Çalışmaların çoğunda ciddi aritmileri olan hastalarda QTd daha büyüktü. Ancak değerler geniş bir aralıkta ve birbirlerini içeriyordu (127).

The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) önceden myokard infarktüs öyküsü olmayan 6595 orta yaşlı erkek ve orta yükseklikte kolesterolü olan populasyonun QTd larını ölçmüşler. Multivaryans analizinde nonfatal myokard infarktüsü veya koroner kalp hastalığından ölüm için artan risk QTd da 10 ms. lik artışta %13 bulunmuş ($p=0.004$). QTd > 44 ms ile QTd < 44 ms olanlarla karşılaştırıldığında %36 artan risk bulunmuş (%95 CI %2 to %81, $p=0.034$). Diğer yandan 44 ms. nin cut off değerinin sensitivitesi %8.8 ve spesifitesi %93.8 idi (129).

2.2.7. Kardiyak Hastalığı Olmayanlarda QT Dispersiyonu

Kardiyak hastalığı olmayan hastaların incelendiği birçok klinik çalışmada da QT intervali ve QT dispersiyonunun prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında Tip 1 DM (Tip 1 Diyabetes Mellitus), Tip 2 DM (Tip 2 Diyabetes Mellitus)'lu hastalar, anoreksiya nervosa, karbonmonoksit zehirlenmesi, romatoid artrit, diyaliz hastaları, elektrolit bozukluğu olan hastalar, ankilozan spondilit, profesyonel atletlerin sol ventrikül hipertrofisi, ciddi yanıklar ve renal transplant hastalarının konu edildiği çalışmalar sayılabilir. Tip 2 DM' da uzamış QT intervali ve artmış QT dispersiyonu otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (132). Ayrıca diyaliz hastalarında artmış QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (133).

2.2.8. Kardiyak Hastalığı Olanlarda QT Dispersiyonu

Birçok çalışmada çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda artmış QT dispersiyonu bulunmuştur. Bu hasta grupları arasında akut myokard infarktüsü, kronik myokard infarktüsü geçiren hastalar, çeşitli nedenlere bağlı sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar, kalp yetmezliği olan hastalar, idiyopatik dilate

kardiyomyopati hastalar, hipertansif hastalar ve aort stenozu olan hastalar sayılabilir (134,135).

2.3. EKOKARDİYOĞRAFI

Çoğu kalp hastalıklarının tanı ve izlenmesinde çok önemli bir rol oynar (16). Çünkü emin, noninvaziv, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğinde olan bir tekniktir. Yüksek frekanslı ultrasonik dalgalar, piezoelektrik transduser tarafından üretilir. Vücut dokularını geçer ve bitişik dokuların akustik impedansında bulunan farkları yansıtır. Yansıyan dalgalar transdusere geri dönerler ve piezoelektrik seramiğin (barium titanate) mekanik deformasyonuna sebep olurlar. Transduser ve yüzeye yansıyan her bir anatomik yapının arasındaki mesafe, ses dalgalarının başlayışı ve yansıdıktan sonra alınışı (reception) arasında geçen zaman üzerinden otomatik olarak makineyle hesaplanabilir. Yüksek frekanslı dalgalar daha büyük görüntü rezolüsyonu sağlarlar ancak doku penetrasyonu yetenekleri daha azdır.

Her bir tipi multipl transduser pozisyonlarında uygulanabilir: transtorasik, transözofageal ve hatta intravasküler.

Ekokardiyografik çalışmaların üç temel tipi vardır;

- M-mode
- İki boyutlu (2-D)
- Doppler

M-mode ekokardiyografi, ultrasonografinin kalp hastalıklarında ilk kullanım şeklidir. Günümüzde tek başına nadiren kullanılır. Çünkü tek bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin kaydını yapmaktadır. Bununla birlikte M-mode teknikleri mükemmel temporal rezolüsyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesi çok faydalıdır. Eş zamanlı EKG kaydı ile fonokardiyogramlar ve intrakardiyak basınç ölçümleri de alınabilir.

İki-boyutlu ekokardiyografi geniş bir yelpazede multipl ultrasonik dalgaları geçirir. Geriye dönen sinyaller bir video monitör üstünde kalbin planar görüntülerini oluşturmak üzere yorumlanır. Böylece iki-boyutlu ekokardiogramlar, kalp yapılarının birbirlerine göre hareketini belirler ve anatomik ilişkilerini

gösterir. Daha geniş bir alanda sağlanan görüntülü duvar hareketlerini, anormal iştirakleri ve vejetasyon, trombüs ve tümörler gibi intrakardiyak kitleleri belirlemede iki boyutlu ekokardiyogramların yeteneğini artırır. İki boyutlu görüntülerin her biriyle kalbin belirli bir bölgesi aydınlatılabilir. Bu görüntülerin kombinasyonu ile kalbin bütününe optimal değerlendirilmesi mümkün olur.

Doppler ultrasonografisi, kan akımının yönünü, türbülansını ve velositesini belirler. Ayrıca kalp veya büyük damarlar içindeki basınç gradyentlerinin değerlendirilmesini sağlar. Doppler çalışmaları, nisbeten hareket eden obje velositesine göre sık değişen ve hareketli objelerden yansımış dalgaların kaydedilmesi fiziksel prensibine dayanır. Doppler sinyalleri, seçilmiş renk skalasında renkli akım görüntülemesine dönüştürülebilir. Bu renkler, semikantitatif bir şekilde kan akımının yönünü, velositesini ve türbülansını gösterir. İki boyutlu görüntülerle birlikte alınabilirse dar veya regurjitan kapak lezyonlarının lokalizasyonu ile kalp ve büyük damarlar içindeki anormal yapılar gösterilebilir.

Sol ventrikül (LV) fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan en yaygın metod ejeksiyon fraksiyonudur (diastolik ve sistolik volümler ölçülür ve birbirine oranlanarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplanır).

İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Bu süre ekokardiyografik olarak “sample volüm” ün apikal beş boşluk konumunda mitral ve aort arasına konulmasıyla elde edilen verilerden hesaplanabilir.

LV Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Evreleri:

Normal Evre: Erken diyastolde, LV içerisindeki basınç, sol atriyumdaki basıncın altına inince mitral kapak açılarak hızlı transmitral akım E dalgasını (erken diyastolik akım hızı) oluşturur. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu küçük bir gradyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgası (geç diyastolik akım hızı) meydana gelir. Sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Atriyal katkının oranı minimaldir. Standart Doppler parametreleri; yüksek E velosite, $E/A > 1$, $IVRT < 100$ ms ve $Dt < 220$ ms'dir.

EVRE 1 Diyastolik Disfonksiyon: Sol ventrikül relaksasyonunun bozulduğu bireylerde, Sol ventrikül (LV) ve sol atriyum (LA) arası transmitral basınç gradienti azalarak erken dolum hızı azalır (140). $E/A < 1$, $Dt > 220$, $IVRT > 100$ msn'dir.

EVRE 2 Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Evre) : Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azalmış. Doluş basıncı artarak kardiyak output'un idamesi sağlanır. LV volümü ve kitlesi artmıştır. Transmitral Doppler trasesinde $E/A > 1$, $IVRT$ 60–100 msn arası, Dt 150–200 msn arası ölçülür.

EVRE 3 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Evre): Diyastolik fonksiyon bozukluğunun en ileri evresidir. LV gevşemesi ve kompliyansı çok azalmış, sol atrium basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiştir, deselerasyon hızı ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Belirgin kalp yetmezliği semptomları, orta ileri derecede sol atrium genişlemesi vardır. Buna, LV dolumunun restriktif paterni denir (137). Buna göre, A dalga hızından daha az olan ve uzamış deselerasyon zamanına sahip bir E dalga hızı, Doppler ile bozulmuş erken diyastolik relaksasyon varlığını gösterirken, artmış E dalgası hızı azalmış A dalgası hızına eşlik eden azalmış deselerasyon süresi oldukça artmış sol atriyal basınç ile birlikte noncompliant LV'ü gösterir(138). Konvansiyonel Doppler ölçümlerinde $E/A > 2$, $Dt < 150$ msn, $IVRT < 60$ msn saptanır.

Kalp yetmezliğinin en sık nedeni sistolik fonksiyon bozukluğu olmasına karşın, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu da yetmezliğe neden olmaktadır. Gerek iskemi gerekse diğer sebeplere bağlı olarak gelişen sol kalp yetmezliklerinde çoğunlukla sol ventrikülün sistolik fonksiyonları bozulmadan önce diyastolik fonksiyonlarında bozulmalar olduğu bilinmektedir. Sol ventrikülde basınç artışı söz konusu olduğu zaman önce bölgesel daha sonra genel bir diyastolik disfonksiyon gelişir. Gerekli tedaviler uygulanmaz ise sonraki dönemlerde sistolik kalp yetmezliği gelişebilir.

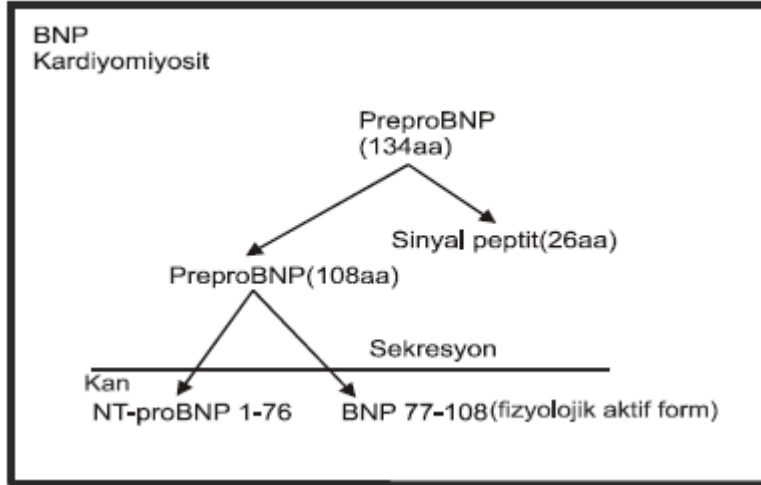
Pulmoner hipertansiyonun gelişme hızı ve derecesi oldukça geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu istenmeyen klinik durumun ve ağır pulmoner hipertansiyonun hangi hasta grubunda gelişebileceği önceden çok iyi bilinmemektedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ağır pulmoner hipertansiyon ve KKP gelişmeden önce sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (178).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanmasında doppler ekokardiyografi ile mitral akım örneklerinden E/A oranının incelenmesi halen en yaygın kullanılanıdır. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması arasındaki IVRT, doppler kayıtları ile ölçülebilir. Mitral kapak açılınca giriş yolu kan akım hızı en yüksek erken doluş hızına ulaşır (E dalgası). Ventriküllerin dolması ile giriş yolu kan akım hızı azalır ve E dalgasının en yüksek noktasından en düşük noktasına azalıncaya kadar geçen süreyi ventrikülün kompliyansına bağlı olan deselerasyon zamanı göstermektedir. Deselerasyon zamanı, kan akım hızı ve kalp hızından bağımsız olup sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda sol ventrikülün dolum basıncının invaziv olmayan değerlendirilmesinde klinik değeri olan bir parametredir. Deselerasyon zamanı ölçümü, dolum basıncında yükselme ile birlikte normal dolum örneği görülen hastalarda özellikle faydalıdır. Dolum basıncı arttıkça sol atriyum ve sol ventrikül basıncının daha hızlı eşitlenmesi ile gerilebilirliği kaybolan sol ventrikül, diyastolik basınçta daha hızlı bir artışa neden olur. Bu diyastolik basınç artışı, mitral kan akımının erkenden kesilmesine ve erken dolum deselerasyon zamanının azalmasına yol açar. Diyastol ortasında sol ventrikül ile sol atriyum basınçları eşitlenir ve kan akımı düşük hızda devam eder. Kan akımı bundan sonra atriyum kontraksiyonu ile tekrar hızlanarak en yüksek geç dolum hızına (A dalgası) sebep olur. Elde edilen bu doppler trasesinden E/A oranı, diyastol zamanı, E ve A dalgaları hız-zaman integralleri tesbit edilebilir.

2.4. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen "brain" natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler, Atrial natriüretik peptid (ANP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Bir takım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan, farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP, tıpkı ANP gibi kardiyak bir hormondur. CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur (139,140). ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli

Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. Bunun tersine BNP hücrelerde granüllerde sadece az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşur.



Şekil 4: BNP'nin Sentez ve Sekresyonu (143).

Miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar - ani salımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasit 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 pro-BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler.

BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra BNP ve biyolojik aktivitesi olmayan N-terminal proBNP(NT-proBNP)'ye parçalanır (143,144).

NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptidin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyarın, basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (145). 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 (146). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Atriyal ve daha büyük bir miktarda ventriküler kardiyomiyositler BNP ile ilişkili peptidlerin majör kaynağı olsa da son bilgiler kardiyak fibroblastlar gibi diğer hücrelerin de BNP üretebileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında ara oyuncu olarak görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır.

Natriüretik peptitler, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. BNP, sol ventrikül yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir (147).

Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin 1 ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptid parçalanmaya ANP den daha dayanıklı olup, plazma yarı ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18–22 dk.). BNP, reseptör aracılığıyla hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan, çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (148). Lizozomal degradasyon natriüretik peptid yıkımında rol alır. Reseptöre bağlanan natriüretik peptidler renal tubuluslar ve vasküler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz enzimi ile parçalanırlar. Nötral endopeptidazın BNP'ye afinitesi CNP ve ANP'ye olandan daha azdır. Bu nedenle BNP, CNP ve ANP'ye göre daha uzun yarı ömre sahiptir (149,150).

2.4.2. Natriüretik Peptidlerin Etkileri

2.4.2.a) Kardiyovasküler sistem:

ANP'ye bağlı kan basıncı azalmasından kısmen, intravasküler sıvının ekstrasvasküler kompartımana geçişi sorumludur. ANP aynı zamanda venöz

kapasitansı arttırır ve ekstrasellüler sıvı hacmini azaltan natriürezi uyarır. Natriürezden hem doğrudan renal etki, hem de renin anjiotensin-aldosteron (RAA) aksını baskılaması sorumludur. ANP periferik damarlarda sempatik tonusu da azaltmaktadır. Ayrıca vagal afferent sinirlerin uyarılma eşiğini yükselterek, ön yük azalmasına eşlik edebilecek refleks taşikardi ve vazokonstriksiyonu azaltır (151).

BNP'nin kardiyovasküler etkileri ANP ile benzerdir. Ayrıca diastolik disfonksiyonda BNP artmaktadır. Fakat bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır.

2.4.2.b) Renal etkiler:

Natriuretik peptidlerin, natriuretik ve diüretik etkileri hem renal hemodinami, hem de doğrudan tübüller üzerine olan etkilerine bağlıdır. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. ANP, afferent renal arterlerde dilatasyon, efferent arterlerde ise konstrüksiyon yaparak glomerüler kapiller basıncı arttırır. Bu da glomerüller filtrasyonu arttırır.

2.4.2.c) Santral sinir sistemine etkileri:

ANP ve BNP, kan beyin bariyerini geçemez ve bariyer dışındaki beyin bölgelerine ulaşır (Örn: subfornikal organ, hipotalamik medyan emines, area postrema). Her üç natriuretik peptid, özellikle CNP beyinde sentezlenebilir. Natriuretik peptidlerin beyindeki etkileri periferik etkilerini güçlendirir. Örneğin, santral su ve tuz iştahının azalması, renal diüretik etkiyi tamamlar niteliktedir (152).

2.4.3. BNP'nin Tanıdaki Yeri

2.4.3.a) Kalp yetersizliği:

Orta veya ileri kalp yetersizliğini klinik muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak asemptomatik kalp yetmezliği tanısı koymak güçtür. Kalp yetersizliği şüphesi olan bireyler ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi ya da anjiyografi ile tetkik edilebilirler. Bu amaçla pratikte en çok ekokardiyografi kullanılır. Ancak birçok hastanede ve saha koşullarında bu imkân

bulunmamaktadır. 1990'ların başlarında plazma BNP düzeyi tayininin ekokardiyografi gibi ileri tetkiklerin yönlendirilmesinde faydalı olabileceği, normal BNP düzeyleri ile sistolik disfonksiyonun dışlanabileceği ve ekokardiyografinin sadece yüksek BNP düzeyi olan hastalara uygulanmasının yeterli olabileceği düşünülmüştür. Nitekim Mukoyama ve ark. çeşitli kalp hastalıkları olan 39 hastada yaptıkları bir çalışmada kan BNP düzeyinin kalp yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir (153).

Klinik kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile plazma BNP arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu belirlemede BNP düzeyinin rolünün önemsiz olduğu ileri sürülmesine rağmen, birçok çalışmada sistolik disfonksiyonu belirlemede değerli olduğu saptanmıştır (154).

2.4.3.b)Sol ventrikül hipertrofisi:

Sistolik fonksiyonları normal olan hipertrofik kardiyomiyopati olgularında BNP düzeyleri yüksektir. BNP konsantrasyonu obstrüktif vakalarda ve diyastolik disfonksiyonu olanlarda belirgin olarak daha yüksektir (155).

Yetkin Ö. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BNP düzeyini KY grubunda kor pulmonale grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptamışlar. Sağ ve sol ventrikül yetmezliğindeki BNP düzeyi farklılığı sağ ventrikülün kas kitlesinin sola göre daha az oluşu ile açıklanabilir (156).

2.4.3.c)Hipertansiyon:

Esansiyel veya sekonder hipertansiyonu olan hastalarda normotansif bireylere göre BNP düzeyleri daha yüksektir. Hipertansiyona diyastolik disfonksiyon veya sol ventrikül hipertrofisi eşlik ettiğinde bu yükselme daha belirginleşmektedir (157).

2.4.3.d)Akut koroner sendromlar:

BNP konsantrasyonları, MI'nün ilk 24 saatinde hızla yükselir ve geniş infarkt olan hastalarda, yeniden şekillenmenin bir göstergesi olarak yaklaşık beş gün sonra ikinci pikini yapar (158).

AKS'lu bazı hastalarda BNP yükselmesi, Myokard İnfarktüsü (MI) sonucu gelişen miyokard nekrozunu yansıtır. Ancak miyokard nekrozu gelişmeyen hastalarda da BNP ve NT-proBNP ile mortalite arasında güçlü bir ilişki bulunması, nekroz oluşmasa bile BNP düzeyinin iskeminin yaygınlığı ve ciddiyetini yansıttığını düşündürmektedir. Miyokard iskemisinde natriüretik peptidlerin hangi mekanizma ile oluştuğu net değildir. İskemi sırasında miyokard kontraktilitesinin bozulmasına bağlı olarak duvar gerilimi bölgesel olarak artar. Mekanik gerilmenin natriüretik peptidlerin salınımına yol açtığı düşünülür. Natriüretik peptid seviyeleri MI'da, kararsız Anjina Pektoris'e göre ve ST Elevasyonlu MI'da, Non ST Elevasyonlu MI'a göre daha fazla artar (159).

2.4.3.e) Atriyal fibrilasyon:

Atriyal fibrilasyonlu (AF) kişilerde natriüretik peptid düzeylerini araştıran bir çalışmada, AF'da ANP düzeylerinin yükseldiği, BNP düzeylerinin normal olduğu (160), başka bir çalışmada ise kardiyoversiyon uygulanmış AF olgularında ANP düzeyleri düşük, BNP düzeyleri yüksek olanlarda ise rekürrensine daha sık olduğu saptanmıştır. Kronik AF vakalarında başarılı kardiyoversiyon sonrası BNP düzeylerinde azalmanın tespit edilmesi BNP düzeylerinin, AF'a bağlı olarak yükseldiğini göstermektedir (161).

2.4.3.f) Pulmoner hipertansiyon:

BNP'ye ait mRNA, insanlarda sadece sol ventrikülde değil sağ ventrikülde de gösterilmiştir (162). Dolayısıyla sağ kalbi etkileyen durumlarda BNP düzeylerinin yükselmesi beklenen bir bulgudur. Nagaya ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, izole sağ ventrikül yüklenmesi olan 44 hastada ANP ve BNP çalışılmıştır (163). BNP'nin sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda artmış olduğu gözlenmiştir.

Özetle, BNP intrakardiyak basınç artışına neden olan durumlarda (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, pulmoner HT, kapak hastalıkları, atrial fibrilasyon) ve böbrek yetersizliğinde yükselmektedir (164).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi ve değerlendirilmesi:

Bu çalışmada Ocak 2006 –Aralık 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesi kliniklerinde yatan, polikliniklere ve acil servislerine başvuran KOAH hastaları incelendi. Bu hastaların yaşları, daha önce kullandığı ilaçlar, sigara alışkanlığı, ek hastalığı bulunup-bulunmadığı, demografik özellikleri ve semptomlarının özelliklerini içeren anket formu dolduruldu. Yatan hastalardan çalışmaya alınanlar, atak tedavisi sonrası kontrole çağrılarak yeniden değerlendirildi.

3.2. Dışlama kriterleri:

- 65 yaş üzerinde olan,
- Son 48 saat içinde QT'yi etkileyen ilaç alan ,
- 24 saat içinde uzun etkili bronkodilatör ilaç kullanan,
- KOAH dışında bilinen Böbrek yetmezliği, Diabetes Mellitus, Hipertiroidi veya hipotiroidi, Atrial fibrilasyonu, koroner arter hastalıkları, sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarını etkileyebilecek olan kapak hastalıkları ve sistemik hipertansiyon gibi ek hastalıkları olan
- Ekokardiyografide LVEF % si %55'in altında olan veya primer kapak hastalığı olduğu saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalar anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. EKG, Ekokardiyografi, Spirometre, Arteryel Kan Gazı (AKG) ve NT-proBNP çalışıldı.

Puls oksimetre ile ölçülen saturasyonu 95 ve üstü olan kontrol grubunda invaziv işlemin gereksiz olduğu düşünüldüğünden AKG alınmadı.

Anamnezinde herhangi bir sağlık problemi olmayan, sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, koroner arter hastalığı ya da kronik bir hastalığı düşündüren herhangi bir semptomu olmayan fizik muayene ve EKG'si tamamen normal olan bireyler sağlıklı birey olarak tanımlandı ve kontrol grubuna alındı. 35 KOAH hastası grubu (34 E, 1 K) ve 29 sağlıklı kontrol grubu (27 E, 2 K) çalışmaya alındı.

3.3. KOAH tanısı ve evrelendirme:

Spirometre, ZAN 500 Ferraris CardioRespiratory (ZAN,Germany) cihazı ile oturur pozisyonda en az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirmeye alındı. Anamnez, fizik muayene ve spirometre ile KOAH tanısı konulan 35 hastanın evrelendirilmesi GOLD 2006 kılavuzuna göre yapıldı (1). KOAH'lı hastalar sayıca az olduğundan hafif ve orta evre hastalar Grup 1 (Evre1 ve 2; FEV1, % 50'nin üstü), ağır ve çok ağır evre hastalar Grup 2 (Evre 3 ve 4; FEV1, %50'nin altı) olarak iki gruba ayrıldı. AKG, EKG parametreleri, sol ventrikül diastolik fonksiyon parametreleri, NT-proBNP ve pulmoner arter basınçları arasındaki korelasyona bakıldı. Sonra ki basamakta ise PAPmax ≥ 30 mmHg pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi. Pulmoner hipertansiyon olan gruba PHT olan, PAPmax < 30 mmHg olan hastalar ise PHT olmayan grup diye sınıflandırılarak NT-proBNP, AKG, EKG, Ekokardiyografi değişkenleri karşılaştırıldı.

Tablo 4: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatör sonrası FEV1 temelinde spirometrik sınıflandırma (GOLD 2006 dan alınmıştır.)

Evre 1: Hafif	FEV1*/FVC**< 70 FEV1$\geq$ %80 (beklenenin)
Evre 2: Orta şiddette	FEV1/FVC< 70 %50 $\leq$ FEV1 $<$ %80 (beklenenin)
Evre 3: Ağır	FEV1/FVC< 70 %30$\leq$ FEV1 $<$ %50 (beklenenin)
Evre 4: Çok ağır	FEV1/FVC< 70 FEV1 $<$ %30 (beklenenin) veya $<$ %50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği

* **FEV1:** Bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (Forced expiratory volume); ****FVC:** Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity)

3.4. EKG Analizi:

Hasta ve kontrol grubunun 12 derivasyonlu EKG incelemeleri CardioTouch Bionet kayıt cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadar ki mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG lerde T

ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar, analiz edilmedi. Kalp hızı, RR aralığı, QT intervalleri ölçüldü. En uzun QT intervali (QT max) ile en kısa QT intervalin (QT min) ortalaması alınarak QT ortalama (QTort) tesbit edildi. Bazett formülü ($QT_{ort}/\sqrt{R-R}$) kullanılarak kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı ve en uzun QT aralığından en kısa QT aralığının çıkarılması ile QT dispersiyonu ($QT_d = QT_{maks} - QT_{min}$) değerleri elde edildi(165). Bütün ölçümler manuel olarak bir büyüteç ve ölçüm cetveli yardımı ile aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

3.5. NT-proBNP analizi:

NT-proBNP ölçümleri tüm hasta ve kontrol grubundan, 15 dakika istirahatten sonra oturur pozisyonda antekubital venden 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere konuldu. Plazma NT-proBNP ölçümleri kan alımından sonraki 15 dakika içinde Roche Diagnostic'in NT-proBNP kiti kullanılarak Elecsys 2010'da yapıldı. Üretici firmanın verdiği NT-proBNP referans aralığı <125 pg/mL idi. 125 pg/ml'nin üstü artmış olarak değerlendirildi.

3.6. Arteriyel Kan Gazı Örnekleme:

KOAH hastaları oda havasında 20 dak. dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda radial arterden heparinli 26 numara kan gazı enjektörü ile alınan kan örnekleri Radiometer ABL 735 kan gazı analiz cihazıyla çalışıldı.

3.7. Ekokardiyografi:

Ekokardiyografik değerlendirme, tüm hastalara ilk 24–72 saat içinde Hewlett-Packard imaging system ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz transdüser kullanılarak yapıldı (Agilent Sonos 4500 Andover, MA). Tüm ölçümler aynı kardiyolog tarafından Amerikan Kalp Cemiyetinin önerilerine göre yapıldı (166). Ölçümler, hasta sol yanına sırtüstü yatar pozisyonda iken ve elektrokardiyografi kayıtları eşliğinde gerçekleştirildi. Tüm Doppler parametreleri, akım örneklerinin solunumdan etkilenmemesi ve daha stabil olması nedeniyle ekspirasyonun sonunda,

hastanın nefes alması engellenerek kaydedildi ve ardışık üç ölçümün ortalaması alındı. Pulsed dalga doku Doppler hızlarının ölçümü, ekokardiyografi aletinin kazanç ve filtre ayarı en düşük, kompres ve rejekt ayarı en yüksek konumda iken, hız ayarı genellikle -30 ve +30 cm/sn arasında ve örnekleme volüm genişliği 5 mm olacak şekilde yapıldı. Sol ventrikül ve kapak fonksiyonları değerlendirilirken, parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri kullanıldı. Posterior duvar ve interventriküler septum kalınlıkları, sol ventrikül çapları, her iki atrium ölçüldü. Sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu Simpson metoduyla ölçüldü. Sol ventrikül volümleri vucut yüzey alanıyla düzeltildi ve 3 ölçümün ortalaması kullanıldı. Mitral kapak inflow üzerinden diastolik fonksiyon parametreleri olan Ev(erken diastolik akım hızı), Av (Geç diastolik akım hızı), E/A oranı, Dt (Deselerasyon zamanı) ve IVRT (İzovolumetrik relaksasyon zamanı) ölçüldü. Sistolik pulmoner arter basınçları (PAPmax) triküspit yetersizlik üzerinden ölçülen ve ölçülen değere tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek hesaplandı (167).

4. İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirilen sayısal parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel farklarının anlamlılığını değerlendirmek için “Student’s t testi”, veriler arasındaki ilişkinin anlamlılığını değerlendirmek için korelasyon araştırmasında “Spearman Korelasyon Analizi” kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

KOAH hastaları 34'ü Erkek, 1'i Kadın olmak üzere toplam 35 kişi idi. Yaş ortalaması 49.60 ± 6.64 idi. Kontrol grubu 27'si Erkek, 2'si Kadın olmak üzere toplam 29 kişiydi. Yaş ortalamaları 48.17 ± 6.28 idi.

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında tüm değişkenler için student's t testi uygulandı.

Yaş ve BMI açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre sigara tüketimi ve NT-proBNP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.001$).

Hastaların ve kontrol grubunun spirometrik verileri Student's t testi ile karşılaştırıldığında her iki grup değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Tablo5. Hasta ve kontrol grubunun yaş, BMI, Sigara alışkanlığı, NT-proBNP ve spirometre verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta, n=35 X $\pm$ SD	Kontrol, n=29 X $\pm$ SD	P
Yaş	49.60 ± 6.64	48.17 ± 6.28	0.38
BMI	23.53 ± 4.71	24.89 ± 4.01	0.22
Sigara (paket/yıl)	48.49 ± 32.80	17.28 ± 18.83	0.001
NT-proBNP	144.47 ± 133.81	28.96 ± 12.20	0.001
FEV1, %	42.51 ± 21.07	97.72 ± 8.05	0.001
FVC, %	58.20 ± 26.56	96.38 ± 9.17	0.001
FEV1/FVC	57.20 ± 10.40	84.66 ± 6.71	0.001

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının EKG ve Ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

EKG değişkenleri EKO	Hasta n=35 X ± SD	Kontrol n=29 X ± SD	P
Hız/dak.	90.29±18.89	76.31±11.18	0,001
QTmax/ms	366.29±39.56	360.69±25.90	0.516
QTmin/ms	321.14±42.75	331.72±23	0.20
QTort	343.71±39.52	346.21±23.96	0.74
QTc	417.65±32.42	392.96±26.37	0.001
QTd	45.14±23.18	28.97±10.12	0.001
RR/ms	687.43±163.49	785.55±121.57	0.01
IVSd cm	1.03±0.15	0.89±0.09	0.001
LVDd	4.56±0.49	4.58±0.41	0.89
LVEF%	61.31±3.38	63.66±1.93	0.001
LAD	3.28±0.39	3.20±0.31	0.40
RVD	3.86±0.55	3.62±0.23	0.02
RAD	4.13±0.61	3.68±0.25	0.001
E m/sn	0.64±0.18	0.79±0.12	0.001
A m/sn	0.79±0.23	0.65±0.09	0.002
E/A	0.82±0.25	1.20±0.22	0.001
Dt	237.57±51.54	201.38±22.79	0.001
IVRT	92.86±19.93	83.28±10.46	0.017

(IVSd: diastolik interventriküler septum, LVDd:Diastolik sol ventrikül çapı, IVSs:sistolik interventriküler septum çapı, LVEF%: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %, LAD: sol atrial çap, RVD: sağ ventriküler çap, RAD: sağ atrial çap, E: erken diastolik akım hızı, A:geç diastolik akım hızı, Dt:deselerasyon zamanı, IVRT: interventriküler relaksasyon zamanı)

Hasta ve kontrol grubunun EKG parametrelerinin karşılaştırılmasında hız, QTc, QTd ve RR arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Hasta ve kontrol grubunun Ekokardiyografi değişkenlerinin karşılaştırılmasında sol ventrikül (LV) EF % ve sol ventrikül diastolik fonksiyonları

yansıtan E, A, E/A, Dt, IVRT değerleri, interventriküler septum kalınlıkları (IVSd, IVSs), sağ atrium(RA) ve sağ ventrikül(RV)'ün çapları istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu($P<0.05$).

KOAH'lı hasta grubu (n=35) değişkenleri arasındaki ilişkiyi saptamak için Spearman korelasyon analizi uygulandı.

Hasta grubu parametrelerinden NT-proBNP ile QTd ($r=0.369$, $p=0.029$) değişkenleri arasında anlamlı korelasyon vardı. Ayrıca sigara alışkanlığı ile QTc arasında da anlamlı korelasyon vardı ($r=0.388$, $p=0.021$).

Hasta grubunda NT-proBNP ile EKG, AKG, Spirometre ve EKO parametreleri ile yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanan parametreler; Hız, QTd, FEV1, FVC, PCO₂, PO₂, SO₂, LVEF %, A, E/A, Dt ve PAPmax olarak bulundu.

Tablo7. KOAH hastalarında NT-proBNP ile korelasyon saptanan EKG,Spirometre, AKG, Ekokardiyografi değişkenleri

Değişkenler n=35	NT-proBNP	
	r	P
Hız /dak	.337	.048
QTd ms	.369	.029
FEV1 ,%	-.467	.005
FVC ,%	-.353	.038
PCO2 mmHg	.516	.002
PO2 mmHg	-.578	0.001
SO2 %	-.591	0.001
LVEF%	-.467	.005
A	.528	.001
E/A	-.531	.001
Dt	.371	.028

Hasta grubunda QTd ile EKG, AKG, Spirometre ve EKO parametreleri ile yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanan parametreler; Dt ($r=0.339$, $p=0.046$), NT-proBNP ($r=0.369$, $p=0.029$), E/A ($r=-.446$, $p=0.007$) iken, AKG ve Spirometre parametreleri ile ilişki saptanmadı($p>0.05$).

Sigara alışkanlığı (paket/yıl) ile QTc, FEV1, FEV1/FVC, PO2, PCO2, SO2 ile korelasyon saptandı($p<0.05$). Sigara alışkanlığı ile QTd arasında korelasyon saptamadık ($r=-.002$, $p=0.991$).

Tablo 8. Sigara içim süresi ile korelasyon saptanan değişkenler

Değişkenler n=35	Sigara alışkanlığı (paket/yıl)	
	r	p
QTc	.366	.031
FEV1,%	-.414	.013
FEV1/FVC	-.341	.045
PO2	-.402	.017
PCO2	.443	.008
SO2	-.433	.009

r: korelasyon katsayısı,

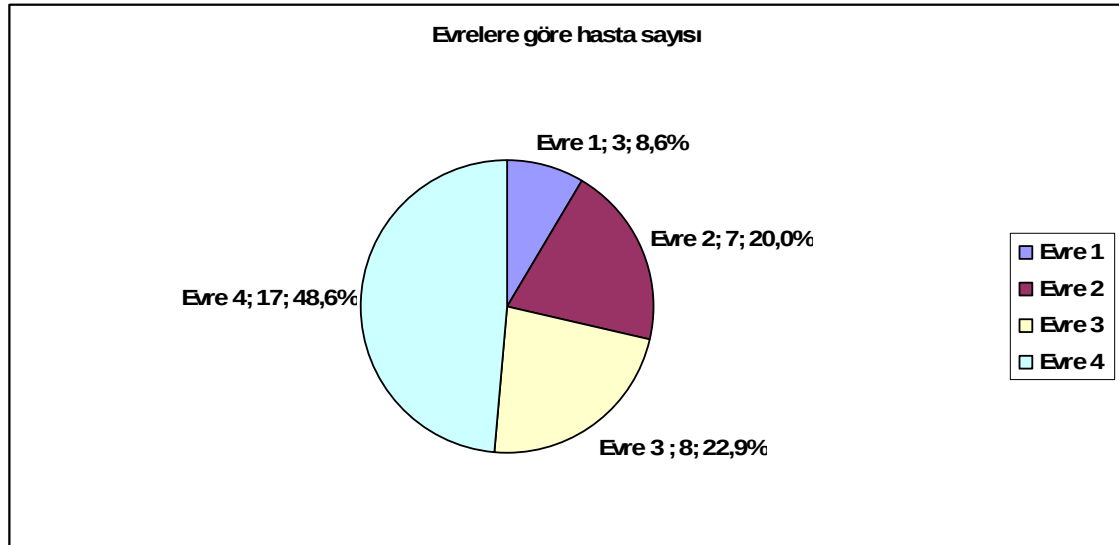
Hasta grubunda AKG parametrelerinden PO2 ve PCO2 ile anlamlı korelasyon saptanan değişkenler LVEF%, PAPmax, NT-proBNP, sigara içim süresi ve QTc bulundu($p<0.05$). PO2 ile Hız (atım/dak) arasında anlamlı korelasyon varken, PCO2 ile hız arasında korelasyon yoktu.

Hasta grubunda FEV1 ile anlamlı korelasyon saptanan parametreler NT-proBNP, sigara içim süresi, Hız, QTc idi.

Tablo 9. FEV1%, pO2 ve pCO2 ile korelasyon saptanan değişkenler

Değişkenler n=35	PO2		PCO2		FEV1,%	
	r	p	r	p	r	p
NT-proBNP (pg/ml)	-.578	0.001	.516	.002	-.467	.005
Sigara içim süresi (paket/yıl)	-.402	.017	.443	.008	-.414	.013
QTc (ms)	-.348	.041	.435	.009	-.568	.001
PAPmax (mmHg)	-.358	.034	.346	.042	-.328	.055
LVEF%	.547	.001	-.376	.026	.376	.026
Hız (atım/dak)	-.496	.002	.274	.112	-.522	.001
QTd(ms)	-.097	.579	.065	.711	-.015	.934

PCO2 ile NT-proBNP, sigara alışkanlığı, QTc, PAPmax, LVEF% arasında korelasyon bulunurken; E/A, E, A, Dt, IVRT, hız ve QTd ile korelasyon bulunmadı.



KOAH Evresi; Hasta sayısı (n); Yüzde oranı

Şekil 5. KOAH hasta grubunun evrelerine göre gösterilmesi

Hafif evredeki hasta sayısı az olduğundan ve FEV1>%50 de hastalarımız genelde asemptomatik olduğundan GOLD 2006 kılavuzuna göre hafif-orta evreyi (postbronkodilatör FEV1>%50) Grup 1 (n=10), Ağır-çok ağır evreyi (postbronkodilatör FEV1< %50) Grup 2 (n=25) diye ikiye ayırdık.

Hafif-orta evre, yani Grup 1(Evre 1 ve 2) ile Ağır-çok ağır evre, yani Grup 2 (Evre3 ve 4) KOAH hastaları arasında yaş, BMI, sigara içim süresi, NT-proBNP değişkenleri karşılaştırıldı.

Tablo 10. Evre 1 ve 2 (Grup 1) ile Evre 3 ve 4 (Grup 2) KOAH hastalarında yaş, BMI, Sigara tüketimi, NT-proBNP, Spirometre ve AKG değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1, n=10 X ± SD	Grup 2, n=25 X ± SD	P
Yaş	45.20 ± 7.16	51.36 ± 5.66	.011
BMI	23.81 ± 4.50	23.41 ± 4.88	.824
Sigara (paket/yıl)	34.70 ± 13.88	54.00 ± 36.62	.031
NT-proBNP	56.88± 35.37	179.49 ± 142.90	0.001
FEV1, %	70.30 ± 13.88	31.40 ± 10.32	.000
FVC ,%	90.30 ± 19.17	45.36 ±16.14	.000
FEV1/FVC	62.70 ± 4.78	55.00 ± 11.27	.000
pCO2	38.51 ±2.84	50.17 ± 10.08	.001
pO2	74.23 ± 11.63	55.51 ± 15.45	.002
pH	7.42 ± 0.02	7.39 ± 0.03	.04
SO2	95.25 ± 2.48	84.15 ± 13.55	.016

Grup 1 ile Grup 2 arasında yaş ve sigara içim süresi değişkenleri karşılaştırıldığında Evre 3 ve 4’de (Grup 2) hastalar daha yaşlı ve daha çok sigara içmişlerdi (p<0.05). BMI her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). NT-proBNP Grup 2 de Grup 1’e göre istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0.01).

Tablo 11. Grup 1 ile Grup 2 arasında EKG ve Ekokardiyografi değişkenleri karşılaştırılması

EKG ve EKO değişkenleri	Grup 1 n=10 X ± SD	Grup 2 n=25 X ± SD	p
Hız/dak.	75.00± 18.12	96.40 ± 15.69	.001
QTmax/ms	368.00 ± 26.99	365.60± 44.07	.874
QTmin/ms	322.00 ± 34.57	320.00 ± 45.73	.902
QTort	345.00 ± 28.38	342.80 ± 43.59	.884
QTc	390.10 ± 27.20	428.68 ± 27.72	.001
QTd	46.00 ± 25.03	45.60 ± 21.61	.963
RR/ms	804.00 ± 225.64	640.80 ± 104.16	.006
LVEF%	62.60 ± 2.95	60.80 ± 3.46	.158
PAPmax	16.00 ±4.95	28.16 ±18.90	.005
IVSd	0.99 ± 0.10	1.04 ±0.17	.378
LAD	3.26 ± 0.49	3.29 ± 0.35	.882
RVD	3.66 ± 0.42	3.94 ± 0.58	.177
RAD	3.84 ± 0.44	4.24 ± 0.64	.078
E m/sn	0.68 ± 0.18	0.63 ± 0.18	.477
A m/sn	0.72 ± 0.17	0.82 ± 0.24	.227
E/A	0.97 ± 0.31	0.76 ± 0.20	.026
Dt	237.00 ± 72.11	237.80 ± 42.57	.968
IVRT	89.00 ± 22.33	94.40 ± 19.16	.477

Hız ve QTc, Grup 2 de istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu (p<0.01). RR ise Grup 2 de anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05).

Pulmoner arter basıncı (PAPmax) Grup 2 de anlamlı olarak yüksekti(p<0.01). Diyastolik fonksiyonu gösteren belirteç olan erken ve geç diyastolik akım hızı oranı (E/A) Evre 3 ve 4 KOAH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük tesbit edildi (p<0.05).

Tablo 12. Grup1(Evre 1 ve 2) ve Grup 2(Evre 3 ve 4) NT-proBNP değerlerinin ki kare testi ile gösterilmesi

	NT-proBNP Normal	NT-proBNP Artmış	Toplam	p
Grup 1, n=10	%100, n=10	0	%100, n=10	0.004
Grup 2, n=25	%48, n=12	%52, n=13	%100, n=25	
Toplam	%62.9, n=22	%37.1, n=13	%100, n=35	

Evre 1 ve 2 KOAH da NT-proBNP normal seviyede, yani kalp tutulumu yok iken, Evre3 ve 4'ün %52'sinde artmış saptandı (p=0.004). KOAH'lı hastalarımızda NT-proBNP'nin sensitivitesi %52, spesifisitesi % 100 olarak hesaplandı.

KOAH'lı hasta grubunu pulmoner hipertansiyonu olan (PHT olan, n=12) ve olmayan (PHT olmayan, n=23) olarak iki gruba ayrıldı. Doppler ekokardiyografi ile triküspit yetmezliği üzerinden hesap edilen pulmoner arter sistolik basınçlarıyla Swan-Ganz ile alınan sistolik pulmoner arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmiş (168). Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon, istirahatte ölçüldüğünde PAPmax $\geq$ 30 mmHg olarak kabul edildi (169,170).

Tablo 13. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar da yaş, BMI, NT-proBNP, sigara alışkanlığı, AKG, Spirometre değişkenleri karşılaştırılması

Değişkenler	PHT olan, n=12 X ± SD	PHT olmayan, n=23 X ± SD	P
Yaş	51.17±6.37	48.78 ± 6.77	.321
BMI	23.19 ± 4.89	23.71 ± 4.72	.763
NT-proBNP (pg/ml)	245.25 ± 153.13	91.88 ± 8.68	.001
Sigara (paket/yıl)	58.75 ± 43.95	43.13 ± 24.69	.185
FEV1,%	28.33±11.83	49.91± 21.19	0.001
FVC, %	42.25± 18.13	66.52± 26.73	.003
FEV1/FVC %	53.33± 11.35	59.22± 9.50	.113
PH	7.38 ± 0.04	7.41 ± 0.02	.036
pCO2	54.55 ± 11.56	42.82 ± 6.50	0.001
pO2	50.82±14.71	66.10±15.42	0.008
SO2	80.11±13.65	91.08±10.32	0.012

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan KOAH hasta gruplarının karşılaştırılmasında; NT-proBNP düzeyi, PHT olan grup lehine istatistiksel anlamlı idi ($p=0.001$). Yaş, BMI ve sigara tüketimi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan KOAH hasta grupları arasında FEV1, FVC, pH, pCO2, pO2 ve SO2 değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 14. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar da EKG ve Ekokardiyografi değişkenleri karşılaştırılması

Değişkenler	PHT olan, n=12 X ± SD	PHT olmayan, n=23 X ± SD	p
Hız /dak	101.17± 13.12	84.61± 19.17	.012
QTmax	354.17± 27.12	372.61± 43.92	.195
QTmin	304.17± 28.74	329.13± 46.21	.098
QTort	329.17± 25.12	350.87± 43.81	.124
QTd	50.00± 24.49	43.48± 21.23	.419
QTc	423.41± 17.97	414.65± 37.88	.456
RR	606.67± 78.77	729.57± 181.09	.033
LVEF%	59.33 ± 2.96	62.35± 3.171	.01
IVSd cm	1.04± 0.19	1.02 ± 0.14	.691
LAD	3.23 ± 0.41	3.30 ± 0.38	.632
RVD	4.16 ± 0.67	3.70 ± 0.40	.017
RAD	4.47 ± 0.76	3.95 ± 0.44	.015
E m/sn	0.61 ± 0.14	0.66 ± 0.19	.415
A m/sn	0.84 ± 0.24	0.77 ± 0.22	.425
E/A	0.73 ± 0.09	0.86 ± 0.30	.057
Dt	236.25 ± 51.12	238.26 ± 52.88	.915
IVRT	93.33 ± 16.69	92.61 ± 21.78	.921

Tablo 15. PHT olan ve olmayan KOAH hastalarında NT-proBNP ilişkisi

	PHT olan KOAH (n=12)	PHT olmayan KOAH (n=23)	
NT-proBNP artmış	8(%66.6)	5(%21.7)	13
NT-proBNP normal	4(%33.4)	18(%78.3)	22
Toplam	12(%100)	23(%100)	35

Pulmoner Hipertansiyonu olanlarda NT-proBNP'nin sensitivitesi %66, spesifisitesi %78 olarak hesaplandı.

6. TARTIŞMA

Sol ventriküler (LV) disfonksiyonlu hastalar arasında natriüretik peptitlerle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sağ ventriküler (RV) disfonksiyonlu hastalarda birkaç çalışma vardır (7,171,172,162,163). Çalışmamızdaki tüm KOAH'lı hastalarda NT-proBNP düzeyi ortalama 144.47 ± 133.81 pg/ml iken, Evre 3 ve 4 KOAH'lılarda ortalama 179.49 ± 142.90 pg/ml ve pulmoner hipertansiyonu olan KOAH'lılarda (kor pulmonale) ise ortalama 245.25 ± 153.13 pg/ml olarak saptandı ($p < 0.001$). Ekokardiyografide ölçülen PAPmax ile NT-proBNP arasındaki ($r = 0.538$, $p = 0.001$) korelasyon anlamlı bulundu. Ayrıca NT-proBNP ile FEV1% ($r = -0.467$, $p = 0.005$) korele idi.

Çalışmamızda KOAH evresi ilerledikçe (FEV1 azaldıkça) NT-proBNP'nin arttığı görüldü. Bu veriler, NT-proBNP düzeyindeki artışın, KOAH'ın ağırlığı ile korele olduğunu düşündürmüştür. NT-proBNP düzeyinin yükselmesine katkıda bulunan sağ kalp geriliminin derecesi, KOAH'ın ağırlığının tahmininde kullanılabilir. Bu da NT-proBNP düzeylerinin, yalnız KOAH'ı olanlara oranla pulmoner hipertansiyonu olan hastalardaki anlamlı artışı desteklemektedir. KOAH'lı hastalarda Kor pulmonale'nin tanısında, non-invaziv test olarak plazma NT-proBNP düzeyinin belirlenmesi rol alabilir.

Çalışmamızda Evre 1 ve 2 KOAH'lı tüm hastalarımızda ($n = 10$) ve kontrol grubumuzda ($n = 29$) NT-proBNP normal sınırlarda (< 125 pg/ml) idi. NT-proBNP düzeyi artmış (≥ 125 pg/ml) bulunan 13 hastanın hepsi Evre 3 ve 4 KOAH idi ve bunlardan 8'inde pulmoner hipertansiyon vardı ($p = 0.004$). KOAH'lı hastalarımızda NT-proBNP'nin sensitivitesi %52, spesifitesi % 100 olarak hesaplandı. Pulmoner Hipertansiyonu olan KOAH hastalarında NT-proBNP'nin sensitivitesi %66, spesifitesi %78 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda görüldüğü gibi KOAH'lı hastalarda korpulmonale mevcudiyetinin belirlenmesinde plazma NT-proBNP düzeyi tek başına yeterli olamayabilmektedir. Bu nedenle kor pulmonale tanısında EKG, PA Akciğer grafisi ve ekokardiyografi gibi non invaziv testler ve klinik parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde yardımcı olabilir.

Bozkanat ve ark, 38 stabil KOAH'lı hasta (20 hastada korpulmonale mevcut) ve 22 sağlıklı bireyde, plazma BNP düzeyi ve ekokardiyografi ile de pulmoner

arteryel basıncı ölçtükleri çalışmada AKG ve spirometre değerlerini kaydetmişlerdir. KOAH'lı hastaların plazma BNP düzeyi, kontrol grubundan (48.2 ± 37.5 ve 9.3 ± 3.0 pg/ml); Korpulmonalesi olan hastaların plazma BNP düzeyi ise korpulmonalesi olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (73.9 ± 35.8 ve 21.0 ± 10.2 pg/ml). BNP düzeyleri ile PAP ($r = 0.68$), PaO₂ ($r = -0.70$), FEV₁ ($r = -0.65$) ve FVC ($r = -0.52$) arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır (172). Bozkanat ve ark'nın çalışmasında plazma BNP düzeylerinin sensitivitesi %89, spesifisitesi %75 bulunmuş (172). Bozkanat ve ark, çalışmalarında plazma BNP düzeyini değerlendirirken biz çalışmamızda plazma NT-proBNP düzeyini değerlendirdik. Bulgularımız benzerdi.

Blyth ve ark da yaptıkları çalışma ile NT-proBNP nin sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan pulmoner hipertansiyon hastalarını invaziv girişim olmadan belirleyebilen objektif yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (171).

Gan ve ark, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda tedavi sırasında NT-proBNP de meydana gelen değişmelerin sağ ventrikül yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtıp yansıtmadığını araştırmak için 30 pulmoner hipertansiyon hastasına (15'i yeni tanı almış, 15'i ise 27 ± 16 ay kadar uzun süre tedavi alıyormuş) çalışma başlangıcında ve izlem sırasında (ortalama 10.5 ay izleme süresi) NT-proBNP, sağ kalp kateterizasyonu ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ölçümleri yapmışlardır. NT-proBNP ölçümleri PHT hastalarında manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen sağ ventrikül yapısı ve fonksiyon değişikliklerini (hipertrofi ve dilatasyon) yansıttığı sonucuna varmışlardır (7).

Ishii ve ark, pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesi için sağ kalp kateterizasyonu yapılan kronik pulmoner hastalığı olan ve iskemik kalp hastalığı, valvüler kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, aritmi, renal disfonksiyon olmayan ardışık 31 hastayı (15'i Akciğer tüberküloz, 12'i KOAH, 4'ü Pulmoner fibrozis içeren) ortalama 18 ay izlemişlerdir. Kronik solunumsal hastalıklarda BNP konsantrasyonları ile ortalama pulmoner arter basınçları (PAP) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) anlamlı korele bulunmuş ($p < 0.0001$). Sadece BNP, son evre kronik solunumsal hastalıktan ölümler için bağımsız prediktör olarak tesbit edilmiş ($p < 0.05$) (173).

Nagaya ve ark, RV yüklenmesi olan 44 hastada (18 Atrial Septal Defekt, 10 Primer PHT, 16 Kronik Tromboembolik PHT) plazma BNP konsantrasyonlarını

ölçmüşler ve sağ kalp kateterizasyonu yapmışlardır. Plazma BNP konsantrasyonu ile ortalama PAP ve PVR arasında sıkı korelasyon bulmuşlardır (163). Biz çalışmamızda NT-proBNP ile PAPmax arasında anlamlı korelasyon tesbit ettik.

KOAH'ta pulmoner hipertansiyon için baskın mekanizma hipoksi yüzünden pulmoner vazokonstriksiyon ile birleşik perivasküler parankimal değişikliklerden ileri gelen pulmoner kan akımına dirençte artıştır (173). Bir deneysel çalışmada hipoksinin, BNP'nin mRNA düzeylerini ve sağ ventrikül boyutlarını arttırabildiği gösterilmiş (173). Bu bulgular, sağ ventrikülden sekresyon ve sentezinin başlıca sonucu olarak KOAH'lı hastalarda plazma BNP konsantrasyonunun artmasını desteklemektedir (173).

Literatürde KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu geliştiğini gösteren pek çok çalışmaya ulaşılabilir (174-176). Çalışmamızda sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonları incelendi. Literatürde KOAH'ın ileri evrelerinde ve kronik kor pulmonale gibi ağır klinik durumlarda pulmoner arter basınçlarının ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar olmakla birlikte (177,178), KOAH evresine göre sol ventrikül diastolik fonksiyonları karşılaştıran çalışmalar daha azdır. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna oranla daha fazla görülen LV diyastolik disfonksiyonun ($p<0.001$) KOAH'lı hastalarda pulmoner arter basınçlarının ve buna bağlı olarak sağ ventrikül basınçlarının artışının bir sonucu olduğu düşünüldü.

Diyastolik fonksiyonların değerlendirmesinde kullanılan en önemli parametreler olan E, A, E/A, Dt, IVRT oranı gibi tüm ölçütler hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte idi ($p<0.05$). Kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda maksimal atrial dolum hızı (A) artmış, erken dolum hızı (E) azalmıştı. Erken akım hızı (E)'nin, Geç akım hızına oranı (A) yani E/A oranı kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda belirgin azalmış bulundu (1.20 ± 0.22 ; 0.82 ± 0.25 , $p<0.001$). KOAH'lı hastalarda total sol diastolik doluma atrial katkının arttığı görüldü. KOAH'lı hastalarda LV diastolik disfonksiyonu mevcuttur ve sağ yüklenme ile artar.

Çalışmamızda sol ventrikül diyastolik fonksiyonu yansıtan E/A oranı Evre 1 ve 2 KOAH'a kıyasla Evre 3 ve 4 KOAH'ta anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.026$). Sol ventrikül E/A oranı ile PAPmax arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.531$,

p=0.001). Bu bulgu da KOAH evresi ilerledikçe sol ventrikül diyastolik fonksiyonun olumsuz yönde değiştiğini gösterdi.

Akbulut ve ark.'larının yaptığı çalışmada da KOAH evresi arttıkça diastolik fonksiyon parametrelerinin olumsuz yönde değiştiği belirtilmiş (179). Erken dönemdeki KOAH'lı hastaların evrelendirilmesi tanı ve takiplerinde de ekokardiyografik inceleme daha fazla kullanım alanı bulabileceği belirtilmiştir.

Render ve ark, semptomatik KOAH'lı hastaların %32'sinde LV disfonksiyonu olduğu ve bunun da egzersiz intoleransına katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır (180).

İltimur ve ark nın yaptığı çalışmada da da sistolik disfonksiyon gelişmeyen hipertansif hastalarda (izole diastolik fonksiyon bozukluğunda) diyastolik parametreler ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda olmayanlara göre NT-proBNP'nin anlamlı olarak yüksediğini göstermişler (181). Bizim çalışmamız da da KOAH'ın ileri evrelerde diastolik disfonksiyon yaptığı ve dolayısıyla NT-proBNP salınımını arttırdığı gösterilmiştir.

Sağ ventrikül ve sağ atrium çapı beklendiği gibi pulmoner hipertansiyonlu hasta grubunda daha kalın ölçüldü (p<0.05). Bu da KOAH da hastalık ilerledikçe hipoksinin etkisiyle sistemik inflamasyon ve pulmoner hipertansiyonun önce sağ ventrikül çaplarını genişletip (RAD ve RVD) sonra sol ventrikül diastolik fonksiyonunu (E/A) olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir.

Sonuçta fizyolojik olarak RV ve LV iki farklı boşluk olmasına rağmen ikisi de anatomik ve fonksiyonel olarak interventriküler septumu paylaşırlar ve ikisi de perikardiyum ile çevrilidirler. RV ölçü ve fonksiyonlarında değişiklikler LV performansını etkiler. Ventriküler etkileşim KOAH'lı hastalarda belirgindir. Pulmoner arter basıncının artması, sağ kalp boşluklarının dilatasyonuna, interventriküler septumun şiftine ve LV doluşunun azalmasına yani diastolik disfonksiyona sebep olabilir. Erken LV doluşunda restriksiyon ve isovolumetrik relaksasyon zamanında uzama ile sonuçlanır.

Funk ve ark, normal ve artmış pulmoner arter basıncı (PAP) olan KOAH hastalarında LV diyastolik disfonksiyon olup olmadığını saptama amacıyla çalışma yapmışlar. 22 KOAH'lı hasta ve 22 kontrol grubunda doppler ekokardiyografi ile LV

sistolik disfonksiyonu, LV diyastolik disfonksiyonu yapan diğer nedenler (koroner arter hastalığı gibi) dışlanmış. Sonuçta kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda A artmış, E azalmıştı. E/A oranının da kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda belirgin azalmış olduğunu tesbit etmişler (0.79 ± 0.035 ; 1.38 ± 0.069 $p < 0.0001$)(183). Bulguları, çalışmamızın bulgularını destekliyordu.

Boussuges ve ark, klinik olarak stabil ve anamnezinde kalp hastalığı olmayan 34 KOAH'lı hasta ile 20 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, çalışmamızın bulgularını destekler nitelikte KOAH'lı grupta kontrol grubuna kıyasla E/A oranının istatistiksel anlamlı azaldığını, sol ventriküler doluşa atriyal kontraksiyonun katkısının anlamlı olarak arttığını tesbit etmişler(183).

Sol ventriküler doluştaki değişiklikler, sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastalar seçildiğinden, sistolik disfonksiyon ekarte edilerek birkaç faktörle açıklanmıştır. Birincisi KOAH'lı grupta anlamlı olarak hipoksemi ve ilaç kullanımı ile artan kalp hızının sol ventrikül preloadu azalmasında pay aldığı ekokardiyografi ölçümleri ile görülür. Taşikardi erken doluş tamamlanmadan atriyal kontraksiyon ve diyastolik doluş süresinde kısalma yapabilir. Kalp hızı ne kadar yavaşsa transmitral A (atriyal kontraksiyon ile olan geç diyastolik akım hızı) akım hızı o kadar yüksektir. Taşikardi hipoksemi veya medikasyonları da içeren birçok sebebe bağlı olabilir. KOAH'lı hastalarda belirgin hipoksemi görüldüğünden ve taşikardi yapabilecek ilaçlar (β_2 agonistler, teofilin, antikolinerjikler) verildiğinden kalp hızı yüksektir. Çalışmamızda da KOAH'lı hastalarda kalp hızı kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulundu.

KOAH'lı stabil hastaların ekokardiyografik kontrollerinde sol ventrikül doluş volümünde azalma olduğu gösterilmiş. KOAH'lı stabil hastalarda azalan sol ventrikül preloadu kalp hızının hızlanmasına katkıda bulunabilir. Azalan sol ventrikül preloadu, hipovolemi veya azalan venöz dönüş akımı yüzünden olabilir. Ağır KOAH hastalarında bronş obstrüksiyonu oto-PEEP'e sebep olabilir ve venöz dönüş akım hızı kısıtlanabilir. Yeni bir çalışmada KOAH'ı olan hastalarda sistemik olarak vazodilatasyona eğilim olduğu gösterilmiş, hipokseminin ciddiyetine bağlanmış (183).

Pulmoner hipertansiyonu olan grupta ($n=12$; PAPmax >30 mmHg), olmayan hasta grubuna ($n=23$) göre, LVEF % istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi

($p=0.001$). Ayrıca çalışmamızda KOAH'lı grupta IVRT, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulundu ($p=0.017$). KOAH grubunda Simpson yöntemiyle hesaplanan sol ventrikül EF anlamlı olarak azalmış idi. Bununla birlikte, KOAH grubundaki hastaların hiç birinde sol ventrikül EF %50'nin altında değildi. Sol ventrikül EF'nun kontrol grubuna göre daha düşük bulunması, diyastol sonu volümünün de bu hastalarda düşük olmasından dolayıdır.

Diyastolik disfonksiyon zamanla sistolik fonksiyonları da etkileyebilir. LVEF %' deki azalma kritik sınırın altına düşmedikçe gözden kaçabilir. Çünkü LVEF %45'in altına düşmedikçe semptom vermeyebilir. Ayrıca KOAH hastalarında düşük debi bulgularının (yorgunluk, hipotansiyon) bir kısmı azalan LVEF ile ilişkili olabilir. Bu da KOAH'lı hastalarda medikal tedavi açısından sol ventrikülün desteklenmesi gerektiğini düşündürülebilir.

NT-proBNP ile KOAH hastalarının sol ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtan LVEF%'si arasında ($r=-0.467$; $p=0.005$), NT-proBNP ile QTd arasında ($r=0.369$, $p=0.02$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

NT-proBNP düzeyinin yüksekliği, kalbin (sağ veya sol) etkilendiğini düşündürdüğünden, dispne semptomu ile başvuran hastalarda normal düzeyde olması kalp yetmezliğini ekarte etmede kullanılabilir. Dispnenin sebebinin ayırte edilmesinde (LV disfonksiyon ve solunum hastalıkları arasında) kullanışlı olduğu gösterilmiştir(184). Acil serviste Astım veya KOAH'tan konjestif kalp yetmezliğini ayırtetmede özellikle etkilidir. McCullough ve ark, acil servise başvuran 1586 hastadan, anamnezinde Kalp yetmezliği öyküsü olmayan, Astım ve KOAH'lı 417 hastayı değerlendirmişler. Çalışma sonunda 417 hastadan 87'ne Kalp yetmezliği tanısı konmuştur. Kalp yetmezliği tanısı konanların ortalama BNP değeri 587 iken, kalp yetmezliği olmayanların ortalama BNP değeri 108,8 bulunmuştur. BNP için eşik değer 100 pg/ml olarak kabul edildiğinde pozitif prediktif değer %51.9 iken, negatif prediktif değer %97.7 bulunmuştur. Acile dispne nedeni ile başvuran Astım ve KOAH'lı hastaların yaklaşık %20 (87/417) de Kalp yetmezliği BNP testinin rutin yapılması ile tesbit edilmiştir (8).

Çalışmamızda pO_2 ve pCO_2 ile QTc ($r=-.348$; $r=.435$), PAPmax ($r=-.358$; $r=.346$), LVEF % ($r=.547$; $r=-.376$), NT-proBNP ($r=-.578$; $r=.516$) arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$). Myokardiyal repolarizasyonda anormalliklere sebep,

hiperkapni sırasında artan katekolaminler veya otonomik fonksiyonların etkisi olabilir. Hipoksi veya hiperkapnide QTc'nin uzayabileceği görüldü. Evre 3 ve 4 KOAH'lı hastalarda QTc'nin uzaması; aritmi, ani ölüm riskinin arttığını gösterebilir. Hipoksi ve hiperkapni de kontrol grubuna göre ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansın anlamlı artması pulmoner vazokonstrüksiyona bağlanabilir.

Çalışmamızda KOAH'lı hasta ve kontrol gruplarının EKG parametreleri karşılaştırıldığında; kalp atım hızı, QTc, QTd ve RR arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandığı halde ($p<0.05$), Evre 1 ve 2 KOAH ile Evre 3 ve 4 KOAH arasında QTd açısından, istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca çalışmamızda QTd ile Spirometri, AKG parametreleri arasında da istatistiksel anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$). Ancak QTc, Evre 3 ve 4 KOAH hastalarında istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.001$). Bu bulgularla KOAH'ta hipoksi ve medikasyonun etkileri taşikardiyi açıklar. QTc ve QTd'nun artması, aritmi ve ani ölüm için artmış risk durumunu işaret edebilir.

Çalışmamızda olduğu gibi KOAH'lı erişkin hastalarda artmış QT dispersiyonu olduğunu gösteren yayınlar vardır (6,185,186). Sarubbi ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda artmış QT dispersiyonun hipoksinin düzeltilmesi ile azaldığını göstermişlerdir(185).

Yazıcı ve ark, 41 KOAH'lı hasta ve 45 sağlıklı bireye egzersiz testi uygulamışlar. KOAH'lı hastaları spirometreye göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Egzersiz öncesi yalnız ağır KOAH'lıların QTc dispersiyonları, kontrol grubundan yüksek bulunmuş ($41.6\pm7.6\text{ms}$ ve $27.9\pm6.3\text{ms}$; $p<0.001$). Egzersiz sonrası orta ve ağır grupta QTc dispersiyonları azalmasına rağmen kontrollere göre yine yüksekmiş. Ayrıca ağır KOAH grubunda pik QTc dispersiyonundaki artış ile FEV1 arasında negatif ($r=-0.39$, $p<0.01$) ve ventriküler erken vuru sayısı ile pozitif korelasyon saptamışlar ($r=0.29$, $p<0.05$). İleri KOAH'lı hastalarda QTc dispersiyonundaki artışın egzersizin tetiklediği ventriküler aritmi ve ani ölüm sıklığındaki artışla ilişkili olabileceğini düşünmüşler (187).

Yıldız ve arkadaşları tarafından KOAH'lı hastalarda yapılan bir başka çalışmada ventriküler aritmi gelişimi ile artmış QT dispersiyonu arasında ilişkili

bulunmuştur(6). Fakat solunum fonksiyon testleri, hipoksi ve hiperkarbinin derecesi ile aritmi arasında korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızın bulgularını desteklemiştir.

Ayrıca Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında kalp hızı değişkenliğinin parasempatik komponenti ile QT dispersiyonu arasında bir korelasyon olup, aritmi gelişiminde bu hastalardaki otonom disfonksiyonun rolü olabileceği öne sürülmüştür(6).

Smith ve ark'nın yaptığı çalışmada da 20 ağır KOAH'lı hastanın 11'i egzersiz ile desature olmuş. Ancak desature olan grupta egzersiz öncesi ve sonrasında QT dispersiyonunda istatistiksel anlamlılık gözlenmemiş (186). Bazalde QT dispersiyonu yüksek olan 7 hastada, egzersiz ve hipoksemi ile QTd'unda istatistiksel anlamlı farklılık olmamış. Bu çalışma da arteriyel desatürasyonun QTd ile korele olmadığı izlenmiş. Biz de çalışmamızda arteriyel kan gazları ile QTd korelasyonunu anlamlı bulamadık. QTd'unda değişiklik olmamasını, KOAH'lı hastaların iskemi etkilerine dirençli olabileceği şeklinde açıklamışlar. Hipoksemik KOAH hastalarında periferik sinirlerde iskemik iletim kusuruna direnç olduğu gösterilmiş. Adaptif metabolik ve vasküler değişikliklerin sonucu olarak olduğu düşünülmektedir (186).

KOAH'lı hastalarda sağ kalp boşlukları, büyük venler, pulmoner arterler ve akciğerdeki gerilimin basınç reseptörlerini uyarak aritmi gelişmesine zemin oluşturduğu düşünülmüştür (120). Diğer taraftan tekrarlayıcı ventriküler aritmisi olan KOAH'lı hastalarla olmayanlar arasında sağ atriyum ve pulmoner arter basınçları açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (118). KOAH'lı hastalarda öksürük ve beraberinde gelişen kısa süreli hipoksi sempatik ve parasempatik refleks uyarılarla da aritmi gelişimine neden olabilir (124).

Çalışmamızda EKG ölçümlerini aynı kişinin yapmış olması gözlemciler arası ölçüm farkı olasılığını ortadan kaldırmıştır. Farklı ölçümler arasındaki değişkenliğin azaltılabilmesi amacıyla tüm derivasyonlarda üç ayrı ölçüm yapıp ortalamaları alınmıştır. Çalışmamızda QTd ile kalp hızı arasında korelasyon yoktu ($r=0.109$, $p=0.53$). QT dispersiyonunun yaş ve kalp hızından etkilenmediği daha önce yapılan çalışmalarla görülmüştür (188).

Çalışmamızda sigara tüketimi KOAH'lı hastalarda beklediğimiz gibi anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.001$). QTd'nun KOAH'lı hasta grubunda kontrol grubuna

göre anlamlı uzun olmasına rağmen ($p<0.001$); QTd, sigara alışkanlığı ile korele değildi ($r=-0.002$, $p=0.991$). Ancak sigara alışkanlığı ile QTc arasında anlamlı korelasyon vardı ($r=0.366$, $p=0.031$). Sigaranın, kalp hızı ile düzeltilmiş QT intervalini (QTc) uzattığı bulundu. Biz kontrol grubumuzu seçerken, sigara içenleri dışlamadığımızdan dolayı QTd’unda anlamlı farklılık bulamamış olabiliriz. Ancak QTc’nin uzaması da bilindiği gibi aritmi ve artmış ölüm riskini gösterebilir.

Khosropanah ve ark, QT dispersiyonunda sigara içiminin akut etkisini araştırmak için farklı sigara alışkanlıkları ile sigara içen ve içmeyenleri tüm yaş gruplarında sınıflara ayırmışlardır. En az bir saat sigara içmeden alınan bazal EKG’leri ile standart filtreli sigara içiminden 7–10 dakika sonra alınan EKG’lerini kıyasladıklarında sigara içiminden sonra tüm yaş gruplarında kardiyak aritmi ve ani ölümün prediktörü olan QTd ve QTc değerlerinde anlamlı uzama olduğunu göstermişlerdir. Nikotinin kardiyak iletide direk etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (189).

Singh ve ark, 25 kronik sigara içicisi ile yaş ve cinsiyeti denk 25 sigara içmeyen kontrol grubunu karşılaştırdıklarında kronik sigara içicilerinde kalp hızı, RR intervali, QTc ve QTd değerleri istatistiksel olarak anlamlı uzamış bulmuşlardır. Sigara içimi ile ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm arasında ilişki olabildiği sonucuna varmışlardır (190).

7. SONUÇLAR

Çalışmamızın diğer çalışmalardan ayıran özelliği; aynı KOAH popülasyonunda QTc, QTd' ye ek olarak NT-proBNP' nin çalışıldığı tek çalışma olmasıdır.

KOAH, progressif ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Akciğerler ve kalp yakın ilişki içinde olduğundan, hastalığın erken evrelerinden itibaren mutlaka eksiksiz olarak fizik muayene, EKG ve ekokardiyografik incelemelerin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KOAH'ta RV ve LV diastolik ve zamanla da sistolik disfonksiyon gelişebileceği ya da komorbiditesinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu sonucumuzun daha geniş popülasyonlu KOAH hastaları ile prospektif, iyi planlanmış çalışmalarla onaylanması gerekmektedir.

KOAH tanısı bilinen hastalarda, düşük NT-proBNP düzeyine sahip KOAH olgularında sağ ventrikülün (PHT, korpulmonale) etkilenmediği söylenebilir.

Çalışmamızda Evre 3-4 KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül yüklenmesinin değerlendirilmesinde plazma NT-proBNP konsantrasyonunun ölçülmesinin basit, kullanışlı ve non invaziv olarak değerli olabileceğini düşündük. KOAH'ın uzun süreli klinik seyri ile NT-proBNP düzeyinin korelasyonunu belirlemeye ihtiyaç vardır. Çünkü KOAH'lı hastalarda RV fonksiyonlarını değerlendirmede kardiyak kateterizasyon gibi invaziv incelemeler kullanılacağına, plazma NT-proBNP non invaziv test olarak kullanılabilir.

Plazma NT-proBNP ölçümleri, KOAH'lı hastaların prognozu ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde rutin klinik çalışmalarımızda yardımcı olabilir.

KOAH hastalarında aritmi ve ani ölüm prediktörü olarak kabul edilen QTc ve QTd'nin kontrol grubuna göre artışı gösterildi.

8.ÖZET

Amaç: KOAH hastalarında artan kardiyak aritmi ve ani ölüm riskinin prediktörü olarak kabul edilen QT dispersiyonun (QTd) da uzama olup olmadığını ve ventriküllerde basınç ve/veya volüm yükü olduğunda yükseldiği bilinen natriüretik peptit olan N-Terminal pro brain natriüretik peptit (NT-proBNP) değerinin kanda artıp artmadığını göstermeyi amaçladık. KOAH'ın sol ventrikül diyastolik fonksiyona etkisini görmek diğer amacımızdı.

Materyal-metod: Bu çalışmada 35 KOAH hastası ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı birey değerlendirildi. EKG, Ekokardiyografi, Spirometre, Arteriyel Kan Gazı (AKG) ve NT-proBNP çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında kalp hızı, QTc, QTd, RR, LVEF %, E, A, E/A, Dt, IVRT değerleri, interventriküler septum kalınlıkları (IVSd, IVSs), sağ atrium (RA) ve sağ ventrikül (RV)'ün çapları istatistiksel anlamlı farklı bulundu. Hasta grubunda NT-proBNP ile Hız, QTd, FEV1, FVC, PCO2, PO2, SO2, LVEF %, A, E/A, Dt ve PAPmax arasında anlamlı korelasyon bulundu. Hasta grubunda QTd ile AKG ve Spirometre parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Evre1-2 KOAH da NT-proBNP normal iken, Evre 3-4'ün %52'sinde artmıştı.

Sonuç: Ağır KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül yüklenmesinin değerlendirilmesinde plazma NT-proBNP konsantrasyonunun ölçülmesinin basit, kullanışlı ve non invaziv olarak değerli olabileceğini düşündük.

9. ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate and show whether there are increasing cardiac arrhythmias and extensions on QT dispersion (QTd) which is accepted as predictor of sudden death risk and also to show whether there is increase or not on N-Terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) which is known as it increases when there is pressure and/or volume load on ventricles. Furthermore, to see the effect of COPD on left ventricular diastolic function was one of our aims as well.

Material - Method: 35 patients who have COPD and 29 individuals who are taken into control are evaluated in this study. ECG, echocardiography (ECHO), spirometer, arterial blood gas (ABG) and NT-proBNP are studied.

Findings: In comparison of patient and control groups; heart rate, QTc, QTd, RR, LVEF %, E, A, E/A, Dt, IVRT values, interventricular septum diameters (IVSd, IVSs), right atrium (RA) and right ventricle (RV)'s diameters were found statistically significantly different. Significant correlation between NT-proBNP and heart rate, QTd, FEV1, FVC, PCO₂, PO₂, SO₂, LVEF %, A, E/A, Dt, PAPmax is found in the patient's group. There is no determination found between QTd and ABG, spirometer in the patient's group. While NT-proBNP is in normal level in stages 1-2 of COPD patients, it was determined that NT-proBNP was increased by %52 in stages 3-4.

Conclusion: In evaluation of heavy COPD patients, we think that measurement of plasma NT-proBNP might be valuable as it is an easy, useful and non-invasive measurement.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: [www. goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Accessed Nov 2006.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2007
3. Curkendall SM, Deluise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63–70.
4. Sin D. Man P. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation*. 2003;107: 1514–1519.
5. Rutten HF, Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *European Journal of Heart Failure* 8 (2006):706–711
6. Yıldız P, Tükek T, Akkaya V, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002; 122: 2055–2061.
7. C.T.Gan et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 1190–1194.
8. McCullough PA 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.
9. Hisham Dokainish et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue doppler echocardiography and B-Type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004; 109: 2432–2439.
10. Ciba Foundation Quest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286–99
11. Snider GL. Defining chronic obstructive pulmonary disease. in: Calverley P, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Arnold; 1999: 1–8.
12. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 577–120.

13. National Institutes of Health (NIH) , National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health Organisation (WHO). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report, www.goldcopd.com/workshop/index.html. 2001 and update in 2003.
14. Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur J Respir* 2003; 22: 1–2
15. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–94
16. Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1–25
17. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 253–258
18. Samurkaşoğlu B, Güncel bilgiler ışığında KOAH. 2003; 9–12
19. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Türkiye 2000; s 463.
20. National Center for Health Statics. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statics. 1995;96: 1527
21. Highlights from COPD: Clearing the air. Paris 26–29 May 1999
22. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436–1442.
23. Lopez AD, Murray C.C. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4: 1241–3
24. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5-9
25. Sağlık istatistikleri 1964–1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995
26. Umut S, Erdiñç E. Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim, in: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları. Sayı 2. Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000; s: 11 -18
27. Trevor T, Hansel and Petter J. Barnes. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2004; 12–18
28. Gold DR, Wang X, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–7

29. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:689–90
30. Hendrick DJ. Occupational and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Thorax* 1996; 51: 947–55
31. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988; 663–7
32. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1383–7
33. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, et al. Dietary n3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 228–33
34. Tabak C, Smit HA, Rasanen L, et al. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* 1999; 54: 1021–6
35. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The Intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *Epidemiol Community Health* 1989; 43: 237–40.
36. Barker DJ, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J* 1986; 293: 71–5
37. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177–84
38. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–64
39. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52
40. Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1415–21

41. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, et al. Importance of detailed adjustment for smoking when comparing morbidity and mortality in men and women in a Danish population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822–827
42. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, et al. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109: 55S-56S
43. Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu Notları İzmir. 2007; s 75–77
44. Acıcan T, Pulmoner Hipertansiyon, Korpulmonale. Güncel bilgiler ışığında KOAH 2003: 309–353
45. Trevor T, Hansel and Petter J. Barnes. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2004; s: 108–109
46. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Longterm treatment with inhaled budesonid in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med* 1999; 340: 1948–53
47. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonid in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–23
48. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297–303
49. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902–9
50. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391–398.
51. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in the primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–2107.

52. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2653–2658.
53. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
54. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448
55. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794–2800.
56. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98: 272–277.
57. Carson JL, Tenin ML, Duff A, Kelley MA. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 1212–1219.
58. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43–47.
59. Zielinski J. Circumstances of death in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 324–330.
60. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5- year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.
61. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347–360.
62. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. 2004; 59: 574–580.
63. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS committee members, 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.

64. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 649–651.
65. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497–1505.
66. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1973; 63: 661–665.
67. Gulsvik A, Hansteen V, Sivertssen E. Cardiac arrhythmias in patients with serious pulmonary disease. *Scand J Respir Dis* 1978; 59: 154–159.
68. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952–1959.
69. Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:379–384.
70. Ebi- Kryston KL, Hawthorne VM, Rose G, et al. Breathlessness, chronic bronchitis and reduced pulmonary function as predictors of cardiovascular disease mortality among men in England, Scotland and the United States. *Int j Epidemiol* 1989; 18: 84–88.
71. Persson C, Bengtsson C, Lapidus L, Rybo E, Thiringer G, Wedel H. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am Epidemiol* 1986; 124: 942–948.
72. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 145–151.
73. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lungfunction, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle aged males. *Eur Respir J* 2005; 25: 618–625.

74. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BM* 1996; 313: 711–715.
75. Engström G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammationsensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555–2560.
76. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976; 294:1071–1075.
77. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103:536–540.
78. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein WJ, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656- 664.
79. Sin DD, Man SF. 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.
80. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226–232.
81. Sjöholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 4–10.
82. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570–575.
83. Freeborne N, Lynn J, Desbiens NA. Insights about dying from the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Am Geriatr Soc* 2000; 48: Suppl. 5, 199-205.
84. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
85. Ahnve S: Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:568–574.

86. Moss AJ: Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23-25.
87. Çağatay G, Soydan İ. *Klinik Kardioloji*, 1997; 265–69
88. Arthur JM, Wojciech Z, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934.
89. Viskin S, Rosovski U, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2: 569–574.
90. Abe K, Takada K, Yoshiya I. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86: 701–702
91. Robert I, Katz MD, et al. Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can J Anesth* 2003; 50: 398–403
92. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041- 2044.
93. İlhan A, Tuncer C, Komşuoğlu S, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: neurologic and cardiologic evaluation. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 809–813.
94. Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc* 1998 Jul-Aug;41:17-34
95. Stratmann HG, Kennedy HL. Torsade de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J* 1987; 113: 1470–82.
96. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1–12.
97. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 96–101.
98. Eleftherios M et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest* 2005; 127:2057–2063.
99. Okin PM, Devereux RB et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101: 61.
100. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *Q J Med* 2000; 93: 425

101. Perkiömäki JS, Ikaheimo MJ et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 1996. 28: 16–21.
102. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342–4
103. Allan WC, Timothy KW, Vincent GM, et al. Long QT syndrome in children: the value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. *J Med Screen* 2001; 8: 173–7
104. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61: 83–87.
105. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71: 508–510.
106. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342–344.
107. Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291–294.
108. Van de loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113–1118.
109. Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1998; 81: 471–477.
110. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996; 76: 422–426.
111. Papandonakis E, Tsoukas A, Chiristakos S. QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999; 4: 35–38
112. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, et al. Precofial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997; 134: 1005–1013
113. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291–294

114. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, et al. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1999; 534: 395–396
115. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W et al. Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival(abst). *Eur Heart J* 1998;19: 428
116. Priori SG, Napolitano C, Diehl L et al. Dispersions of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681–1689.
117. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 1993; 30: 41–47
118. Shih HT, Webb CR, Conway WA, et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94: 44–48.
119. Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 1092–1097.
120. Corazza LT, Pastor BH. Cardiac arrhythmias in chronic cor pulmonale. *N Engl J Med* 1958; 259: 862–868.
121. Pierson DJ, Hudson LD, Stark K, Hedgecock M. Cardiopulmonary effects of terbutaline and a bronchodilator combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1980; 77: 176–182
122. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airway disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 125–130.
123. Levine PA, Klein MD. Mechanisms of arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Geriatrics* 1976; 31: 47–56.
124. Biggs FD, Lefrak SS, Kleiger RE, Senior RM, Oliver GC. Disturbances of rhythm in chronic lung disease. *Heart Lung* 1977; 6: 256–261.
125. Green LH, Smith TW. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1977; 87: 459–465.
126. Patel AK, Skatrud JB, Thomsen JH. Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981; 80: 661–665.

127. Malik et al. Measurement, Interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36; 1749–1766.
128. Savelieva I et al. Do we need age- adjustment of QT dispersion? Observations from 1096 normal subjects. *Heart* 1999; 81: 47
129. Macfarlane PW, on behalf of the WOSCOPS. QT dispersion –lack of discriminating power. *Circulation* 1998; 98: 1–81
130. De Bruyne MC et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Circulation* 1998; 97: 467–72.
131. Okin PM et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in Amerikan Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61–6.
132. Veglio M, Bruno G, Borra M, et al. Prevalance of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population - based cohort. *J Intern Med* 2002; 251: 317–324.
133. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J et al. Value of corrected QT interval dispersion inidentifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 834–842.
134. Barr CS, Nass A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327–9.
135. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *QJM* 1995;88: 327–32.
136. Ural D, Komsuoğlu B, Çetinarslan B, Leventyüz M, Göldeli Ö, Komsuoğlu ŞZ. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. *Int J Cardiol* 1999; 68: 317–23
137. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Pennsylvania; 1994: 151–8
138. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jun; 27:1753–60.
139. Stein BC, Levin RL. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disesase. *Am Heart J* 1998; 135: 914–23.

140. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides, relevance in cardiac disease. JAMA 1998; 280:1983
141. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132–42.
142. Sudoh T, Maekavva K, Kojima M. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding; a precursor for human natriuretic peptide. Biochem Biophys Res Commun. 1989; 159: 1427–34.
143. Levy J, Morgan J, Brovvn E. SDBH Komplikasyonları: Kardiyovasküler hastalık, in: Oxford Diyaliz el kitabı. İstanbul Nobel Kitaevi. 2002; 474–84.
144. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Braumann M, Travvinski J, Pedersen F. The influence of age sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. Heart 2003;89: 745–51.
145. Maisel AS, Krishnasvamy P, Novvak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart of failure. N Engl J Med 2002; 347: 161–6.
146. Yoshimura M, Yasue H, Okamura E et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation 1993;87: 464–9.
147. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1349-1353
148. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. 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.
149. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321–8.
150. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132–42

151. Hunt PJ, Espiner EA, Nichols MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3871–6.
152. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991;260:475–9.
153. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide system. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–12.
154. Nakamura M, Endoif, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002; 87: 131–5.
155. Hasegawa K, Fujivara H, Doyama K, Miyamae M, Fujivara T, Suga S, Mukoyama M. et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:372–8
156. Yetkin Ö, Akciğer ve kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyinin prognostik değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55 (3):225–230
157. Takeda T, Kohno M. Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension*, 1995: 259–66.
158. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82–91.
159. Morrow DA, deLemos JA, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non ST elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1264–72.
160. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue SI, Murakami Y, Shimizu H, Nakamura K, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardio version in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17: 415–20.
161. Richards AM, Nicholls G, Yandle TG, Frampton C, et al. Plasma N- terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97: 1921–9.

162. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152–6.
163. 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 Cardiol* 1998; 31: 202–8.
164. Aksu B, Non ST Elevasyonlu MI lı hastalar ile ST Elevasyonlu MI lı hastaların Pro-BNP, Homosistein ve Ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması Uzmanlık Tezi İstanbul 2007;15–18
165. Marriot's practical electrocardiography 10th edition. Lippincott Williams and Wilkins; Bölüm 3 Sayfa 62
166. Allen HD et al ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization laboratories circulation 2004 93: 2213–47
167. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065–1109
168. Navruz M. Z. ve ark. Pulmoner arter sistolik basıncının değerlendirilmesinde pulmoner ve triküspit kapak akımlarının pulsed-doppler ekokardiyografi ile incelenmesi. *T Klin Kardiyoloji* 1993, 3: 206–211
169. Gaine et al. Pulmonary arterial hypertension: a new era in management. *Lancet* 1998;352:719
170. Anne M Keogh, Keith D McNeil, Trevor Williams, Eli Gabbay and Leslie G Cleland *MJA* 2003; 178 (11): 564–567
171. K.G.Blyth et al. NT-proBNP can used to detect right ventricular systolic disfunction. *Eur Respir J* 2007;29.737–744.
172. Bozkanat ve ark. *The Journal of International Medical Research* 2005; 33: 537-544
173. Junnichi Ishii et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clinica Chimica Acta* 301 (2000)19–30.
174. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. 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: 970–976.
175. Higham MA, Dawson D, Joshi J, et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350–355
176. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001; 42: 483–493
177. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001; 95: 96–100
178. Takakura M, Harada T, Fukuno H, et al. Echocardiographic Detection of Occult Cor Pulmonale During Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Echocardiography* 1999; 16: 127–134
179. Karabulut A, İltimur K. Sağ Ventrikül Diastolik Fonksiyonlarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastahğmm Evrelerine Göre Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005. 32; 3: 145–148
180. Render ML et al. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 162–68.
181. İltimur K, İzole diyastolik disfonksiyonda NT-proBNP. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32: 165–171
182. Georg-Christian Funk et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008; 133: 1354–1359.
183. Alain Boussuges et al. Left atrial and ventricular filling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 670–675
184. Lak Bin Yap et al. Natriuretic Pptides, Respiratory Disease, and the Right Heart. *Chest* 2004; 126: 1330–1336
185. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, et al. Effect of blood gas derangement on Qtc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of electropathy? *Int J Cardiol* 1997; 58: 287–292.

186. Smith RP, Johnson MK, Ashley J, et al. Effect of exercise induced hypoxemia on myocardial repolarization in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 572–576.
187. Yazıcı M ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Egzersizin QT Dispersiyonu Üzerine Etkisi ve Egzersizin Tetiklediği Ventriküler Aritmiler. *Medical Network Cardiology* 2003:Volume 10;5.364.
188. Tutar HE, Öcal B, İmamoğlu A, Atalay S. Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinüs arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 1998; 80: 77–79.
189. Sh. Kosropanah, M. Barkat. The Acute Effect of Cigarette Smoking on QT Dispersion. *IJMS* Volume: 27; 2, June 2002
190. Singh K. Effect of smoking on QT interval, QT dispersion and rate pressure product. *Indian Heart J.* 2004 Mar- Apr; 56: 140–2.

