



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
SAĞ VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVLERİ İLE
PULMONER HİPERTANSİYONUN EGZERSİZ KISITLANMASINA
ETKİSİ VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİ İLİŞKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğçe ŞAHİN ÖZDEMİREL

Ankara, 2010



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
SAĞ VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVLERİ İLE
PULMONER HİPERTANSİYONUN EGZERSİZ KISITLANMASINA
ETKİSİ VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİ İLİŞKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğçe ŞAHİN ÖZDEMİREL

Tez danışmanı
Doç. Dr. Gaye ULUBAY

Ankara, 2010

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. KOAH'ın seyrinde sağ ventrikül ardyükünün artmasına bağlı olarak pulmoner hipertansiyon (PHT) ve sağ kalp yetersizliği tablosu gelişebilmektedir. PHT gelişimi kötü prognozla ilişkilidir. Bu hastalarda pulmoner ve kardiyak kısıtlanma nedeniyle egzersiz kapasitesinde kısıtlılık olmaktadır.

Çalışmamıza 31 orta ve ağır evre KOAH'lı hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiyografi ile sağ ventrikül diyastolik işlevini yansıtan parametreleri incelenerek, serum NT-proBNP düzeyleri çalışıldı. Hastalara kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) uygulanarak egzersiz sırasındaki fizyolojik değişimleri incelendi. Çalışmamızda hastalara, fiziksel, psikolojik ve sosyal anlamda sağlığın bir göstergesi olan yaşam kalitesini değerlendirmek amacı ile SF-36 anketi uygulandı.

Çalışmamıza alınan KOAH'lı hastaların 13'ünde ekokardiyografi ile PHT varlığı saptandı. Bu olguların ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri $35,38 \pm 7,48$ mmHg idi. Hasta ve kontrol grupları arasında serum NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ve ortalama değer KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,05$). Serum NT-proBNP düzeyinin PAB ile ilişkili olduğu görüldü ancak PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı hastalarda serum NT-proBNP düzeyi istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı ($p > 0,05$).

KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu arasında KPET parametreleri [özellikle anaerobik eşikte oksijen tüketimi ($ATVO_2$) ve karbondioksit üretimi ($ATVCO_2$) değerleri, pik oksijen tüketimi (PVO_2) ve pik karbondioksit üretimi ($PVCO_2$) değerleri] arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Bu parametrelerin ortalama değeri, KOAH'lı hastalarda daha düşüktü.

Serum NT-proBNP düzeyinin KPET'te AT değerleri ile PVO_2 değerleri (L/dk, ml/kg/dk) arasında negatif bir ilişki bulundu.

KOAH ve kontrol grupları arasında ekokardiyografi ölçüm parametreleri karşılaştırıldığında; sağ ventrikül diyastolik parametrelerden sadece triküspid anüler düzlem sistolik hareket (Tapse) değerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Diğer bir diyastolik parametre olan ventrikül erken dolum hızı (Em) dalgası beklendiği gibi KOAH

olgularında daha düşüktü. Serum NT-proBNP düzeyi ile ekokardiyografi ölçüm parametrelerinden PAB arasında anlamlı ilişki bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografi verileri ile KPET parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; sağ ventrikül diyastolik parametrelerden Em dalgası ile kalbin her atımında periferik verilen oksijen miktarı (O_2 sunumu) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Yine sağ ventrikül diyastolik parametrelerden olan triküspid kapak erken akım hızı (E) dalgası ve E dalgasının geç akım hızına (A) oranı ile AT'de VO_2 değeri arasında pozitif ilişki bulundu. PHT olan ve olmayan gruplar arasında NT-proBNP, AT'de VO_2 , AT'de VCO_2 açısından anlamlı farklılık görülmedi. Ancak ekokardiyografik olarak sağ ventrikül parametrelerinden triküspid E dalgası, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmasa da, PHT'u olan hastalarda daha düşük bulundu.

Bu bulgulara dayanarak NT-proBNP düzeylerinin KOAH'lı hastalarda ve yüksek PAB değerlerinde düzeyinin artmış bulunabileceği, KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül yüklenmesine bağlı olarak sağ ventrikülde diyastolik işlev bozukluğuna eğilim olabileceğini ve egzersiz kısıtlanmasının sağ ventrikül yeterliliği ve NT-proBNP düzeyleri ile öngörülebileceği inancındayız.

Anahtar kelimeler: KOAH, Pulmoner hipertansiyon, NT-proBNP, kardiyopulmoner egzersiz testi, sağ ventrikül diyastolik işlev bozukluğu

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is an important morbidity and mortality cause across the world. During the course of the COPD, pulmonary hypertension (PHT) and right ventricular failure may develop due to elevated afterload of the right ventricle. PHT is associated with poor prognosis. In those patients, exercise capacity is reduced because of pulmonary and cardiac limitations.

In this study, we included 31 moderate and severe COPD patients, and 20 healthy controls. Each patient was examined for parameters reflecting the right ventricular diastolic function by echocardiography along with assessment of the serum NT-proBNP levels. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) was applied on the patients and the physiologic changes during the exercise were assessed. In order to evaluate the quality of life among our patients, which is an indicator of physical, psychological, and social health, SF-36 health survey was used.

PHT was determined in 13 of our COPD patients by echocardiography. Among those cases, mean pulmonary arterial pressure (mean PA pressure) was $35,38 \pm 7,48$ mmHg. There was a statistically significant difference between the patient and control groups with regard to serum NT-proBNP levels; mean value was higher in the COPD patient group than in the control group ($p < 0.05$). Serum NT-proBNP level was observed to be associated with PA pressure, however, no statistically significant difference was found between COPD patients with and without PHT in terms of serum NT-proBNP levels ($p > 0.05$).

There was a statistically significant difference between the COPD patients and the control group with regard to CPET parameters (particularly in terms of anaerobic threshold oxygen consumption [ATVO₂] and carbondioxide production [ATVCO₂], and peak oxygen consumption [PVO₂] and peak carbondioxide production [PVCO₂]). Mean values for those parameters were lower in the COPD patients.

Serum NT-proBNP levels in CPET demonstrated a negative correlation between the AT and pVO₂ values (L/min, ml/kg/min).

Regarding the comparison of echocardiographic measurement parameters between COPD and control groups, only tricuspid annular plane systolic excursion (Tapse) value was found to be statistically significant among other right ventricular diastolic parameters.

As expected, the wave of ventricular early filling velocity (Em), another diastolic parameter, was lower in the COPD patients. Serum NT-proBNP level and PA pressure, an echocardiographic measurement parameter, exhibited a significant relationship.

In view of the relationship between echocardiography data and CPET parameters in the patient and control groups; Em wave, a right ventricular diastolic parameter, was observed to show a significant correlation with the amount of oxygen pumped to the peripheral regions by each heartbeat (O_2 pulse). Moreover, there was a positive correlation between tricuspid E/A ratio and VO_2 value at AT. There was no significant difference between the groups with and without PHT in terms of NT-proBNP, VO_2 at AT, and VCO_2 at AT. However, although tricuspid E-wave, a right ventricular parameter, was not found to demonstrate a significant difference echocardiographically, it was observed to be lower in patients with PHT.

Based on the above mentioned findings, we believe that NT-proBNP levels may be elevated in COPD patients and in cases with high PA pressure, COPD patients may tend to develop right ventricular diastolic dysfunction due to right ventricular overload, and exercise limitation may be predicted by assessment of right ventricular functionality and NT-proBNP levels.

Key Words: COPD, pulmonary hypertension, NT-proBNP, cardiopulmonary exercise testing, right ventricular diastolic dysfunction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç Kapak.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
İçindekiler.	vii
Şekiller.....	ix
Tablolar.....	x
Teşekkür.....	xii
Kısaltmalar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Risk Faktörleri.....	4
2.1.4.Patogenez.....	9
2.1.5 Tanı.....	13
2.1.6. KOAH ve pulmoner hipertansiyon.....	14
2.2. Diyastolik İşlev Bozukluğu.....	17
2.2.1. Ventrikülün Diyastolik İşlevleri.....	18
2.2.2. Diyastolik İşlev Bozukluğunda Görülen Mekanizmalar.....	18
2.3. Ekokardiyografi.....	19
2.3.1. Diyastolik İşlev Bozukluğunda Ekokardiyografik İnceleme.....	20
2.3.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	20
2.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	21
2.4.1. Kullanılan Egzersiz Protokolleri.....	23
2.4.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Parametreleri.....	24
2.4.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	27
2.4.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	28
2.4.5. Kalp Yetmezliği ve Kadiyopulmoner Egzersiz Testi.....	28
2.5. Natriüretik Peptidler.....	28

2.5.1. BNP Sekresyonu	29
2.5.2. Natriüretik Peptidlerin Tanıdaki Yeri	30
2.6. Yaşam Kalitesi Anketi (Short Form-36)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma hastaları	32
3.2.Solunum Fonksiyon Testi.....	32
3.3.Ekokardiyografi.....	33
3.4.Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	33
3.5.NT-proBNP Ölçümü	33
3.6.İstatistiksel Yöntem	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR	61

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1 KOAH'ta hücresel mekanizmalar	10
Şekil 2.2 Sigaranın KOAH patogenezeine etkisi	11
Şekil 2.3 KOAH'ta fizyopatolojik olaylar-1	11
Şekil 2.4 KOAH'ta fizyopatolojik olaylar-2	12
Şekil 2.5 Natrüretik peptidlerin yapısı	29
Şekil 2.6 BNP'nin sentez ve sekresyonu	30

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasında DALY sıralamasındaki yerlerinin değişimi.....	4
Tablo 2.2 KOAH’da risk faktörleri	5
Tablo 2.3 AAT incelenmesi gereken durumlar	7
Tablo 2.4 KOAH ile ilişkili olabilecek genetik faktörler	8
Tablo 2.5 Bronkodilatör sonrası FEV ₁ ’e göre KOAH şiddetinin sınıflaması.....	14
Tablo 2.6 Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması (Dana Point)	15
Tablo 2.7 KPET endikasyonları	22
Tablo 2.8 KPET kesin ve kısmi kontrendikasyonları	22
Tablo 2.9 Bisiklet ve yürüme bandı karşılaştırılması	24
Tablo 4.1 Grupların demografik verileri	35
Tablo 4.2 Hasta gruplarının spirometri verileri.....	36
Tablo 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının KPET ve serum NT-proBNP değerleri.....	37
Tablo 4.4 KOAH evrelerine göre KPET ve serum NT-proBNP değişkenleri.....	38
Tablo 4.5 KOAH ve kontrol gruplarının Ekokardiyografik verileri	39
Tablo 4.6 KOAH evrelerine göre EKO verileri	40
Tablo 4.7 PHT’u olan ve olmayan KOAH’lı hastalarda solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.8 PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında KPET ve NT-proBNP parametreleri	42
Tablo 4.9 PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında EKO parametreleri.....	43
Tablo 4.10 KOAH ve kontrol gruplarında SF-36 anketi parametrelerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.11 PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında SF-36 anketi parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.12 KOAH grubunda NT-proBNP değeri ile sigara, yaş, SFT ve EKO parametrelerinin ilişkisi.	45
Tablo 4.13 KOAH grubunda serum NT-proBNP ile KPET parametrelerinin ilişkisi	46

Tablo 4.14 EKO sağ ventrikül parametreleri ile FEV ₁ , FVC, TLC değerleri arasındaki ilişki	47
Tablo 4.15 EKO sağ ventrikül parametreleri ile VC, RV, IC değerleri arasındaki ilişki	47
Tablo 4.16 KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül EKO verileri ile VE/VECO ₂ , O ₂ sunumu, PVO ₂ 'nin ilişkisi.	48
Tablo 4.17 KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül EKO verileri ile solunum rezervi, AT VO ₂ , ATVEO ₂ 'nin ilişkisi.....	48
Tablo 4.18 KOAH'lı hastalarda KPET ve SFT parametrelerinin ilişkisi	49
Tablo 4.19 SF-36 anketi parametreleri ile spirometri değerlerinin ilişkisi	49
Tablo 4.20 SF-36 anketi parametreleri ile AT'de VO ₂ , VCO ₂ 'nin ilişkisi	50
Tablo 4.21 SF-36 anketi parametreleri ile PVO ₂ , O ₂ sunumu ve VE/VCO ₂ 'nin ilişkisi	50
Tablo 4.22 SF-36 anketi parametreleri ile triküspid E,A ve E/A oranı ve Tapse arasındaki ilişki.	51
Tablo 4.23 SF-36 anketi parametreleri ile ventrikül Em, Am, Em/Am oranı ve SVEF arasındaki ilişki.....	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu'na; bilgi ve birikimlerini paylaşan, her zaman yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. M. Şule Akçay'a; eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gaye Ulubay'a;

Eğitimime olan katkılarından dolayı Uzm. Dr. Şerife Savaş Bozbaş ve Elif Küpeli'ye;

Tezime olan katkıları ve aktardığı değerli bilgileri nedeniyle Sayın Doç. Dr. Elif Sade'ye; özverili laboratuvar çalışmaları nedeni ile biyokimya laboratuvarı çalışanlarına ve Uzm. Dr. Nilüfer Bayraktar'a; hasta seçimi ve çalışmanın yürütülmesinde destekleri nedeniyle tüm asistan doktor arkadaşlarım, asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi laboratuvarı sorumlusu Elif Erdem'e ve Derman Yazıcı'ya ve hasta danışmanlarımıza;

Emek, destek ve sevgileriyle hep yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan çok sevgili anneme, babama ve kardeşime;

Desteği ve ilgisiyle hep yanımda olan değerli eşime;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe ŞAHİN ÖZDEMİREL

Ankara 2010

KISALTMALAR

A	: Triküspid kapak geç doluş akım hızı
Am	: Ventrikül miyokardiyal erken doluş akım hızı
AAT	: Alfa-1 antitripsin
AT	: Anaerobil eşik
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BR	: solunum rezervi
CO	: Kardiyak çıktı
CW	: Continue- wave
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DZ	: Deselerasyon zamanı
E	: Triküspid kapak erken doluş akım hızı
ECM	: Ekstraselüler matriks
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EKG	: Elektrokardiyogram
Em	: Ventrikül miyokardiyal geç doluş akım hızı
ET-1	: Endotelin
FEV₁	: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease
HDAC	: Histondeasetilaz
HRR	: Kalp hızı rezervi
IC	: inspiratuar kapasite

IL	: İnterlökin
IVRZ	: izovolümetrik relaksasyon zamanı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
LTB₄	: Lökotrien B ₄
MET	: Metabolik eşdeğer
MMPs	: Matriks metalloproteinler
m PAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
MVV	: Maksimum istemli ventilasyon
O₂ pulse	: Oksijen sunumu
P(A-a)O₂	: Alveoloarteriyel oksijen basıncı
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAZ	: Pulmoner akselerasyon zamanı
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
PW	: Pulsed-wave
RER	: Solunum değişim oranı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RV	: Rezidüel volüm
SV	: Sağ ventrikül
SVEF	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SLPI	: Sekretuar lökoproteaz inhibitörleri
TGF-β1	: Transforming growth faktör-beta1
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
VC	: Vital kapasite

VCO₂	: Karbokdioksid üretimi
VD/VT	: Ölü boşluğun tidal volüme oranı
VE	: Dakika ventilasyonu
VE/VO₂	: Oksijen için ventilasyon eşdeğeri
VE/VCO₂	: Karbondioksid için ventilasyon eşdeğeri
YLD	: Year of healthy Life lost due to Disability
VO₂	: Oksijen tüketimi, kullanımı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. KOAH'ın ilerleyen dönemlerinde pulmoner hipertansiyon (PHT) ve sağ kalp yetmezliği tablosu hastalığa eşlik edebilir. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinin azalmasında ventilatuar kısıtlanma, solunum kas güçsüzlüğü ve gaz değişim bozuklukları gibi faktörlerin yanı sıra eşlik eden kardiyak kısıtlanma da rol oynar.

PHT, KOAH'ın ana kalp ve damar sistemi komplikasyonudur ve KOAH'ta mortalite ve morbiditeyi artıran bir faktördür. KOAH'lı bir hastada ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mmHg ve üzerinde olmasıdır. KOAH'a ikincil gelişen PHT, pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) olduğu gibi çok yüksek düzeylerde seyretmez.

Diyastolik disfonksiyon sağ ventrikül diyastol dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sağ ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Sağ ventrikül pulmoner vasküler dirençte (PVR) artışla meydana gelen ardyük uyumsuzluğuna başlangıçta karşı koymakta zorlanır ve PHT ile karşılaştığında verimsiz çalışır. KOAH'lı hastalarda ağır pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmeden önce sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin bozulduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (1).

Brain natriüretik peptid (BNP), 32 aminoasitli olup; volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak kalp ventriküllerinin gerilimi sonrası salgılanan bir nörohormondur. N- terminal proBNP (NT-proBNP), BNP'nin prekürsörüdür. Esas aktif olan hormon BNP'dir. Ancak kısa sürede kanda kaybolduğu için NT-proBNP düzeyini ölçmek daha güvenilir sonuç vermektedir. BNP düzeylerinin belirlenmesi kalp yetmezliği tanısında yol gösterici olabilir. Sağ kalp işlev bozukluğu genelde PHT'da geliştiği için bu hormonun düzeyinin ölçülmesi PHT tanısında da faydalı olabilmektedir.

Egzersiz sırasında dispne, egzersiz kapasitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu semptomun derecesi hastalığın ciddiyeti göstermesine rağmen kardiyopulmoner rezerv hakkında objektif bilgi vermemektedir. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET); belli bir iş yükü altında iken kardiyopulmoner sistemin gösterdiği yanıtın çeşitli parametrelerle değerlendirilmesini esas alır. Bu ölçümlere dayanarak; solunum sistemi hastalıkları, kalp hastalıkları ve pulmoner vasküler sistem hastalıklarının tanısı ve şiddetinin saptanmasında kullanılan, invaziv olmayan bir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı 1. Orta ve ağır evre stabil KOAH olgularında serum NT-proBNP düzeyi ile ekokardiyografide sağ ventrikül diyastolik işlev parametrelerinin ilişkisi incelemek, 2. Serum NT-proBNP'nin bu hastalarda pulmoner hipertansiyon ve diyastolik işlev bozukluğunun tanısında tarama amaçlı kullanımındaki değerini araştırmak, 3. PHT ve/veya sağ ventrikül diyastolik işlevlerde bozulmanın hastaların egzersiz kapasitesindeki kısıtlanmaya etkisini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1.Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, genellikle ilerleyici, zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkili, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (2). Başta sigara olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı genetik olarak duyarlı kişilerde akciğerde gelişen ve sistemik hale geçen anormal inflamatuvar yanıtın sonucunda ortaya çıkar (2).

İnflamasyon akciğer ve akciğer dışı organlarda izlenmektedir. Özellikle akciğerlerle yakın ilişkide bulunan kalp, bu hastalarda öncelikle etkilenmektedir (3). KOAH önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmakla birlikte eşlik eden hastalıklar, hastalığın doğal seyrini etkilemektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim'i (GOLD) oluşturmuşlardır. KOAH' ın "Tanı, Tedavi ve Önlenmesi için Küresel bir Strateji" geliştirmişlerdir. GOLD'un tanımına göre KOAH efor dispnesi, kronik öksürük, balgam ve alevlenmelerle ortaya çıkan hışıltılı solunum ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın tanısı klinik olarak semptomların varlığı ve akciğer fonksiyonlarının ölçümü ile konmaktadır (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçmişte KOAH'ın tanımlanmasındaki sorunlar nedeniyle hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili yeterli veri elde edilememiştir. KOAH tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir. Türkiye'de 5 milyon kişiyi etkilemekte ve her yıl 25 bin kişinin ölümüne neden olmaktadır. KOAH prevelansını saptamak amacıyla Adana ilinde yapılan bir araştırmada 40 yaş üstü bireylerde KOAH prevalansı %19.2 (erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9) olarak bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı ve DSÖ'nün birlikte yürüttüğü Küresel Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Çalışmasında KOAH Türkiye'de tüm ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır (tüm ölümün %5.8'i) (6).

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalık yükünü değerlendirmede “Year of healthy Life due to Disability, (YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years, (DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Hem YLD hem DALY açısından KOAH önemli bir morbidite sebebidir. Önümüzdeki 20 yıl içinde hastalığın görülme oranının artması ve tanısının konulabilmesine paralel olarak KOAH’a sekonder YLD ve DALY oranlarının artması beklenmektedir (Tablo 2.1) (4).

Tablo2.1. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasında DALY sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yolu infeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Dişare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Trafik kazaları	8	4
Sıtma	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH’la ilgili risk faktörleri kişiye ait risk faktörlerini ve çevresel maruziyetleri içermektedir (7). Sigara, mesleki ve çevresel toz ve gazlara maruziyet, α -1 antitripsin eksikliği, hava yolu aşırı duyarlılığı KOAH gelişiminde belirlenmiş risk faktörleridir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. KOAH’da risk faktörleri (5)

Çevresel faktörler Sigara İçimi <i>Aktif sigara içimi</i> <i>Pasif sigara içimi</i> <i>Annenin sigara içimi</i> Mesleki karşılaşmalar Hava kirliliği <i>Dış ortam</i> <i>İç ortam</i> Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk Diyetle ilgili faktörler <i>Yüksek tuzlu diyet</i> <i>Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı</i> <i>Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı</i> İnfeksiyonlar	Konakçı ile ilgili faktörler α-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş Hava yolu aşırı duyarlılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
---	---

Sigara

KOAH’ın bilinen en önemli nedenidir (7). Sigara içenlerde KOAH gelişme riski % 20 olup yaşla birlikte bu oranda artış görülmektedir. Sigara içen bireylerde 35 yaşından sonra yıllık FEV₁ kaybı 30 mL/yıldır. Sigara içenlerde ise FEV₁’deki düşüş her 1 paket yıl için normal yaşlanma ile oluşan kayba ek olarak yaklaşık 9 ml, kadınlarda ise yaklaşık 6 ml’dir (8). Son yıllardaki çalışmalarda kadınların sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yoğun sigara içicilerinde daha belirgin hava yolu obstrüksiyonu gelişmesine rağmen, pek çok sigara içicisinin solunum fonksiyon testleri normal sınırlardadır (7). Pasif sigara maruziyetinin de KOAH gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir (9). KOAH’ın önlenmesinde en önemli hedef, sigara içme oranlarının düşürülmesidir. Ülkemizde tütün kontrol yasasından sonra genel tütün kullanımında %2’lik bir azalma görülmüştür (10).

Çevresel ve Mesleki Maruziyet

İş yerlerinde (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler) zararlı gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile maruziyet sonucu KOAH gelişebilmektedir. Ancak maruziyetin yoğunluğu kadar bireysel yatkınlıklar da KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. KOAH gelişiminde sigaranın etkileri mesleki etkenlerden daha fazladır (7).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Az gelişmekte olan ülkelerde tezek, odun, bitki artıkları gibi organik maddelerin ısınma, pişirme amaçlı kullanılmasının KOAH'a neden olduğu bilinmektedir. Bu durum biomas maruziyeti olarak bilinmektedir. Özellikle sigara içmeyen kadınlarda KOAH gelişiminde biomas maruziyeti sorumlu tutulmaktadır (14). Biomas yakıtlar nitrik oksit, karbonmonoksit, sülfürdioksit, azotdioksit, polisiklik organik maddeler, benzpiren, karbon vb üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunurlar (7).

Çocukluk Çağı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Henüz akciğer gelişiminin tamamlanmadığı çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının ileride gelişebilecek KOAH için uygun zemin hazırladığını, buna diğer faktörlerin de eklenmesi ile KOAH gelişme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar vardır (12). Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın ileri dönemlerinde solunumsal semptomlarda artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açmaktadır. Adenovirüs gibi latent enfeksiyonların da amfizemde inflamasyonun şiddetini artırarak KOAH'a neden olabileceği belirtilmiştir (13). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonları da akciğerlerdeki fonksiyonel bozulma sürecini hızlandırabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının aktif sigara içicilerinde FEV₁ kaybını artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (14).

Genetik Yatkınlık

Hereditör α -1 antitripsin (AAT) eksikliği bilinen en önemli genetik risk faktörüdür (15). Karaciğerde sentezlenen ve bir proteaz enzim inhibitörü olan AAT, inflamatuvar hücrelerden salınan katalitik enzimleri inhibe etmektedir. Başlıca rolü nötrofil elastaz inhibisyonudur. Eksikliği özellikle nötrofil elastazın akciğerlerde hasara neden olmasına ve sonuç olarak amfizem gelişmesine neden olur. Amfizem genellikle akciğerlerin alt kısımlarından başlar ve panasiner tiptedir.

Konjenital AAT enzim eksikliği serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 3-4. dekatta amfizem riski ile karakterizedir (15). AAT eksikliği otozomal dominant geçişlidir. AAT eksikliğinin incelenmesi gereken durumlar Tablo 2.3'te görülmektedir.

Tablo 2.3. AAT incelenmesi gereken durumlar (16,17)

Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı
Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmesi
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığı
50 yaş altı zor astım
Ailede AAT eksikliği veya 50 yaş altı KOAH varlığı

AAT eksikliği dışında; matriks metalloproteinler (MMP), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), antioksidan enzimler (glutasyon transferaz, süperoksid dismutaz, HEMOX vb.) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör -beta 1 (TGF- β 1) ve interlekin salınımını düzenleyici genler ile Histon deasetilaz aktivitesini (HDAC) baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozomal anomalilerin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (18) (Bkz. Tablo 2.4).

Tablo 2.4. KOAH ile ilişkili olabilecek genetik faktörler (19)

PROTEAZ VE ANTİPROTEAZ DÜZENLEYİCİ GENLER 1. α1 antitripsin 2. Serpine 2 3. α1-Antikimotripsin 4. α2-Makroglobulin 5. Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI) 6. Matriks metalloproteinaz (MMP) 7. Disintegrin ve metalloproteaz, ADAM33 8. Proteazlarca aktive edilen reseptör-2
ANTIÖKSİDAN GENLER 1. Mikrozomal epoksid hidrolaz 2. Glutasyon-S-transferaz 3. Sitokrom p450 1A1 4. Ekstraselüler superoksid dismutaz
MUKOSİLİYER KLİRENS DÜZENLEYİCİ GENLER 1. Kistik fibrozis transmembran düzenleyicisi 2. Müsin
İNFLAMATUAR MEDİATÖRLER 1. Vitamin D bağlayıcı protein 2. TNF-α 3. IL-11 4. IL-1 ailesi 5. IL-13 6. TGF-β 7. İmmunoglobulin (Ig) eksikliği 8. Kan grubu antijenleri 9. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi

Beslenme

Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarında güç kaybına neden olmaktadır. Orta ve ileri evre KOAH'ta kilo kaybı ve egzersiz kapasitesinde azalma daha belirgindir. Antioksidan özellikli vitaminlerin (A,C,E) az alınmasının ve fazla tuzlu diyetin KOAH gelişiminde risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (20).

Düşük Doğum Ağırlığı

İntrauterin dönemde annenin sigara içmesi, malnutrisyon gibi olumsuz faktörler ve düşük doğum ağırlığı ileri yaşta akciğer volümlerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Gebelik döneminde sigara içilmesi sonucu düşük doğum ağırlığı ile doğan çocukların yetişkinlik dönemlerinde KOAH gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (21).

Hava Yolu Aşırı duyarlılığı, Atopi ve Astım

Çocukluk çağlarından itibaren bronş hiperreaktivite öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin normal popülasyona göre yüksek olduğu yönünde görüşler vardır (22). Astım varlığının KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, astımlı hastalarda FEV₁'deki yıllık azalma hızının arttığı yönünde çalışmalar vardır (23).

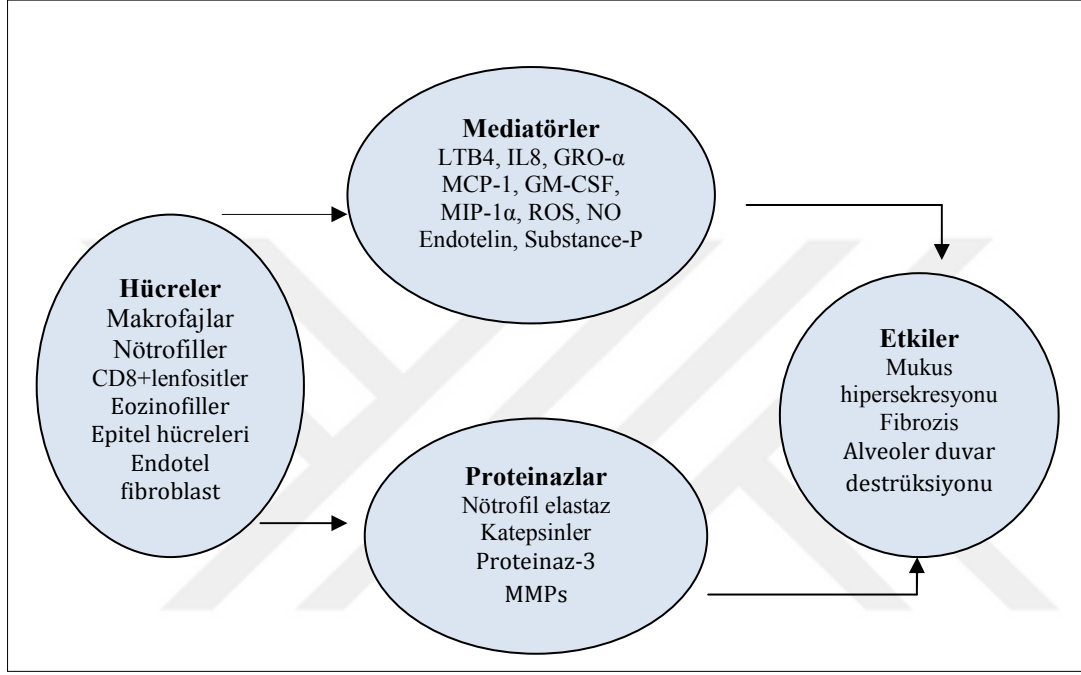
Sosyoekonomik Durum

Kötü beslenme, sigara dumanına maruz kalma, kalabalık ev ortamında yaşama, düşük sosyoekonomik sınıf ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki olmasına rağmen net kanıtlar yoktur. KOAH gelişme riski ile sosyoekonomik durum arasında ters bir bağlantı vardır. Kötü yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara neden olarak mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.

2.1.4. Patogenez

KOAH tümüyle geri dönüşlü olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması ile beraber hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner vasküler sistemde zararlı partiküllere ve gazlara karşı artmış bir inflamatuvar yanıt vardır (24). Bu inflamasyonda makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler, eozinofiller, epitelyum hücreleri ve inflamatuvar medyatörler (LTB₄, IL-8, TNF- α , TGF- β ₁, Endotelin-1) rol oynamaktadır (Şekil 2.1). Akciğerde makrofaj, T lenfosit (CD8) ve nötrofiller artar. Aktive olan inflamatuvar hücrelerden LTB₄, IL-8, TNF- α gibi medyatörler salınarak doku harabiyetine neden olur. Akciğerlerde inflamasyon özellikle periferik hava yollarından başlamakta ve santral hava yollarının da katılımı ile devam etmektedir. Bu şekilde oluşan kronik inflamasyon, “remodelling”e ve küçük hava yollarının daralmasına ve parankim destrüksiyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak küçük hava yolları ile ilişkili alveollerin kaybı ve akciğerin elastik “recoil” inde azalma meydana gelmektedir. Böylece ekspirasyon sırasında hava yollarının açık kalabilme yeteneği azalmaktadır ve kronik hava akımı kısıtlanması oluşmaktadır. Akciğer doku hasarı sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ortaya çıkmaktadır. Kronik sigara maruziyeti sonucu akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta, inflamatuvar hücrelerden

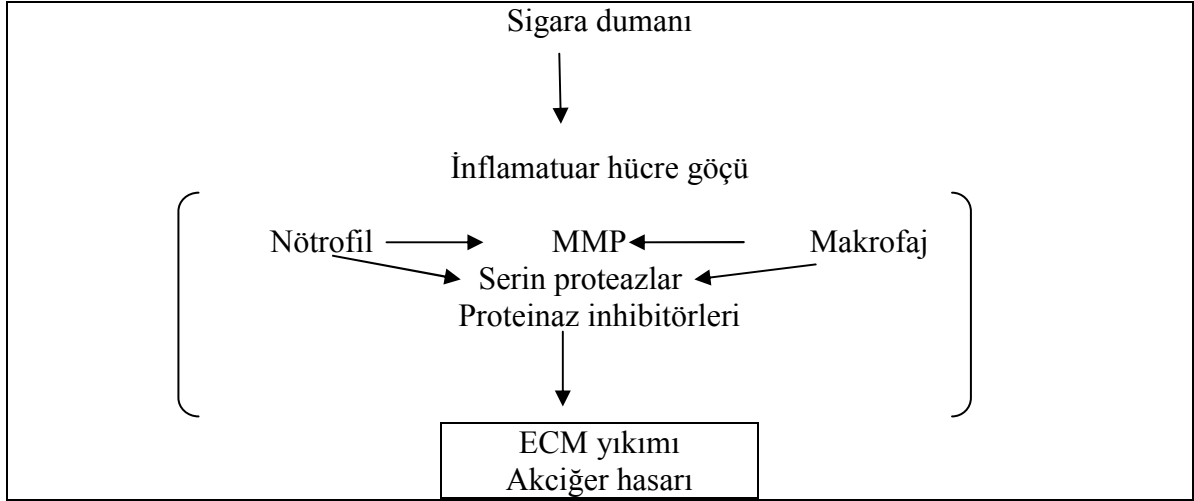
akciğerin ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan proteinaz enzim salgılanmakta ve ECM hasarı oluşmaktadır (Şekil 2.2). KOAH'ın yanı sıra kronik hava kısıtlanması olmayan sigara içicilerinde de inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Sigara içen KOAH'lı hastalardan alınan cerrahi doku örneklerinde hava yolu “remodelling” ini düşündüren, periferik hava yolu düz kas kitlesinde ve CD₈+T lenfosit infiltrasyonunda artış izlenmiştir.



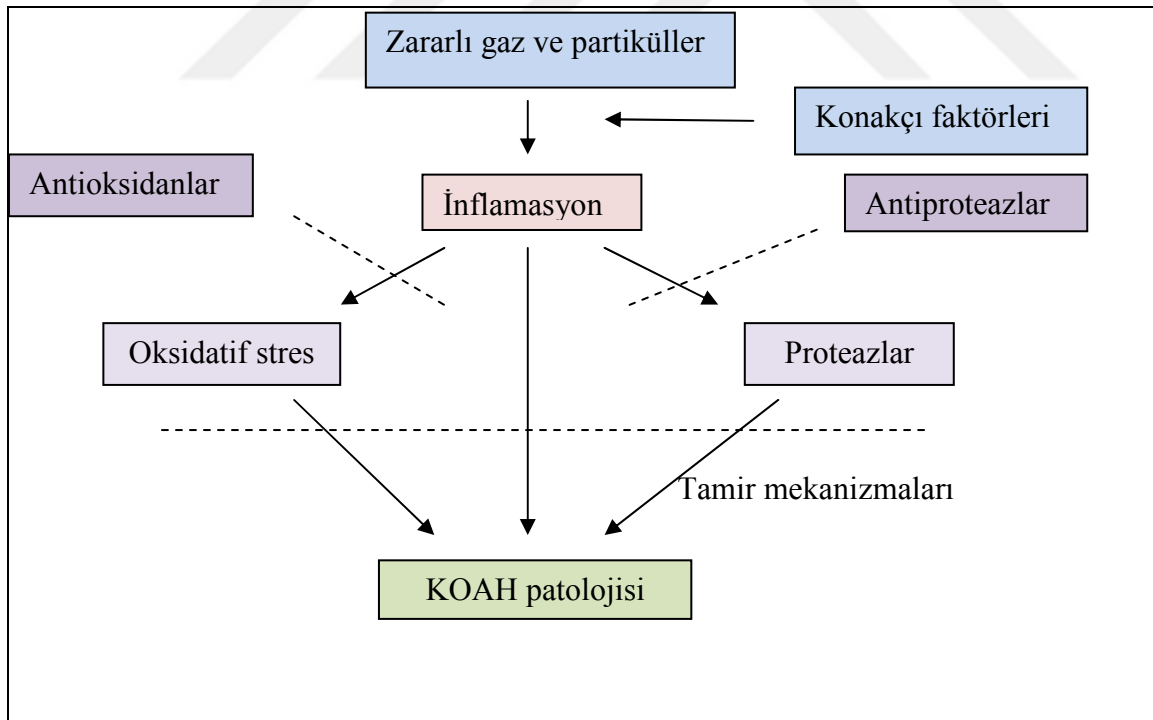
Şekil 2.1. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

İnflamasyonun yanı sıra akciğerlerde proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma sonucunda oluşan oksidatif stresin de KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Şekil 2.3), (25). Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi sigara dumanındaki oksidan bileşikler gibi çevresel faktörler veya genetik faktörlerden de kaynaklanmaktadır.

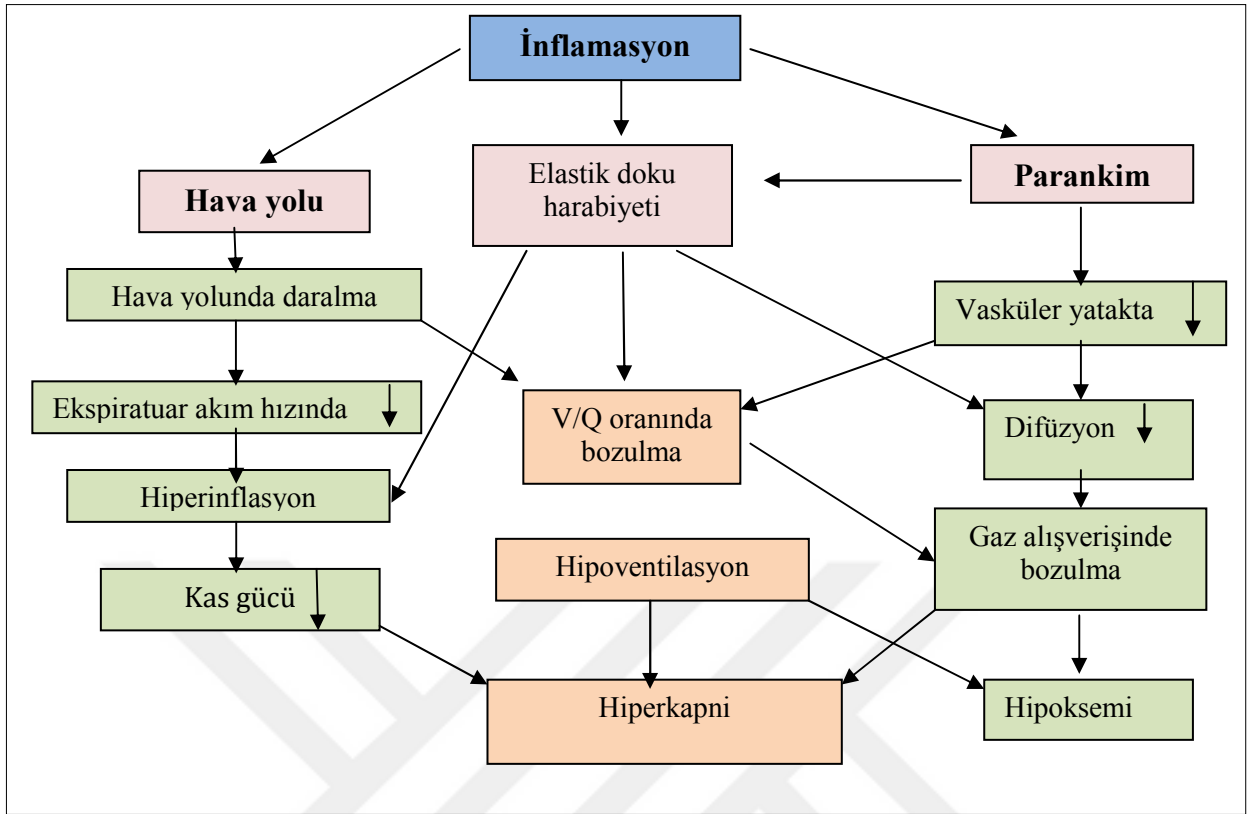
Özellikle sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanlar, inflamatuvar genlerin ekspresyonunda artışa, antiproteaz etkinliğinde azalmaya ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır. İnflamasyon nedeni ile ortamda artan proteazlar ile akciğer parankiminde yıkım oluşmaktadır. Bu yıkıma bağlı olarak amfizem, elastikiyet kaybı ve pulmoner kapiller yatakta kayıp oluşmaktadır. Hafif KOAH olgularında sentrilobüler amfizem sıklıkla akciğer üst loblarında görülmekte iken ileri evrelerde tüm akciğer lobları etkilenmektedir.



Şekil 2.2. Sigaranın KOAH patogenezinin etkisi



Şekil 2.3. KOAH'da fizyopatolojik olaylar-1 (26)



Şekil 2.4. KOAH'ta fizyopatolojik değişimler-2 (26)

KOAH'da periferik hava yollarında akım kısıtlanması sonucu daralma meydana gelmektedir. Buna ve solunum kaslarındaki güç kaybına bağlı olarak ventilasyon bozulmaktadır. Pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstrüksiyon, doku kaybı, endotel adezyonundaki artış nedeniyle trombus oluşumu perfüzyonu etkilemektedir. Amfizem nedeni ile difüzyon kapasitesi bozulmaktadır. Tüm bu olaylar KOAH'ta hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklamaktadır (Şekil 2.4). KOAH patogenezinde rol alan inflamasyon, oksidan denge bozukluğu sonucunda görülen değişiklikler aşağıdaki gibidir.

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler

- Submukozal mukus bezlerinde hipertrofi
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon
- Epitel hücrelerinde atrofi
- Goblet hücre sayısında artış
- Fokal skuamöz metaplazi
- Silialı hücre sayısında ve boyutunda azalma

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler

- Mukus plakları
- Goblet hücre metaplazisi
- Hava duvarı inflamasyonu
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi
- Bronşiolalveoler bağlantılarda hasar
- Bronşiollerde daralma oluşur

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

- Alveol duvar hasarı ve amfizem

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler

- İntimal kalınlaşma
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması
- Damar duvarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet

PHT, KOAH'ın önemli bir bulgusudur. Amfizem sonucu oluşan yıkım damar yatağında kayba neden olur. Hipoksik vazokonstriksiyon, damar yatağı intimada, düz kas kitlesinde artış sonucu pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon sağ kalp yüklenmesine, “kor pulmonale” ye yol açar.

KOAH akciğerin yanı sıra sistemik inflamasyona da neden olmaktadır. Sistemik inflamasyon çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda bulgu vermektedir. Bu durum sonucunda kaşeksi, egzersiz kapasitesinde bozulma, osteoporoz, depresyon, anemi ve kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Sistemik etkilerin ortaya çıkması KOAH için kötü prognoz göstergesidir.

2.1.5. Tanı

Öksürük, balgam ve nefes darlığı tanı koydurucu yakınmalardır. KOAH'ta dispne progresif, özellikle eforla artış gösteren karakterdedir. Hastalar prodüktif öksürük tariflemektedirler. Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde bu yakınmalar eşlik ediyorsa KOAH'tan şüphelenilmelidir ve spirometrik ölçümler yapılmalıdır. KOAH ile ilgili yayınlanan rehberlerde spirometrik değerler belirlenmiştir. GOLD 2009 ve ATS/ERS 2004 rehberlerine göre postbronkodilatör FEV1/FVC <%70 ve FEV1 <%80 olmalıdır. GOLD 2009 rehberine göre KOAH evrelemesi Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.5. Bronkodilatör sonrası FEV₁'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması (27)

I-HAFİF	II-ORTA	III-AĞIR	IV-ÇOK AĞIR
FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ ≥ %80 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 (beklenenin) ya da FEV ₁ < %50 (beklenenin) + kronik solunum yetmezliği*
FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite *Solunum yetmezliği: Deniz seviyesinde ve oda havası solunurken; PaO₂ < 60mmHg ve/veya PaCO₂ > 50mmHg			

2.1.6. KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon

PHT, KOAH'ta sık görülen, önemli bir kalp damar sistemi komplikasyonudur. PHT, multidisipliner yaklaşım gerektiren, kompleks bir hastalıktır. İstirahat sırasında sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) 25 mmHg ve üzerinde ölçülmesidir (28). PHT'un mPAB'a göre sınıflandırılmasında mPAB 25-35 mmHg ise hafif PHT, 35-45 mmHg orta PHT, ≥45 mmHg ise ciddi PHT olarak değerlendirilmektedir (28). Yeni yayınlanan kılavuzlara göre akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili PHT grubunda en önemli sebep olarak KOAH karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca KOAH'ta mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli faktördür (32). Son yapılan 4. Dünya PAH sempozyumunda pulmoner hipertansiyonun yeni sınıflaması tekrar düzenlenmiştir ve KOAH bu sınıflamaya göre Grup 3'te (akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili PHT) yer almaktadır. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili PHT olgularında, istirahat sırasında mPAB'nın 20 mmHg üzerinde olması anlamlı kabul edilmiştir (33). Sağlıklı erişkinlerde, 50 yaş altında mPAB 10-15 mmHg değerinde seyretmektedir ve her 10 yılda bir 1 mmHg değerinde artmaktadır. Bu nedenle 20 mmHg üzerindeki bir değer KOAH için anlamlı kabul edilmektedir (30). Pulmoner arteriyel hipertansiyon sınıflaması tablo 2.6'da verilmiştir (31).

Tablo 2.6. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması (Dana Point) (31)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1. İdiyopatik 1.2. Kalıtsal 1.2.1. Kemik morfogenetik protein reseptör 2 (BMP2) 1.2.2. Aktivin reseptör benzeri kinaz 1 geni (ALK-1), endoglin 1.2.3. Bilinmeyen 1.3. İlaç veya toksinlerin indüklediği 1.4. PAH ile ilişkili hastalıklar 1.4.1. Kollajen doku hastalıkları 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Konjenital kalp hastalıkları 1.4.5. Şistozomiyazis 1.4.6. Kronik hemolitik anemi 1.5. Yeni doğanın ısrarlı pulmoner hipertansiyonu 1.6. Pulmoner venooklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis
2. Sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1. Sistolik disfonksiyon 2.2. Diyastolik disfonksiyon 2.3. Kapak hastalıkları
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1. KOAH 3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları 3.3. Obstrüktif ve restriktif paternin bir arada olduğu diğer pulmoner hastalıklar 3.4. Uykuda solunum bozukluğu 3.5. Alveoler hipoventilasyon 3.6. Yüksek irtifada kalmak 3.7. Gelişimsel bozukluklar
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5. Açıklanamayan ve/veya çok bileşenli mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon 5.1. Hematolojik bozukluklar 5.2. Sistemik hastalıklar: Sarkoidozis, nörofibrinomatosis, vaskülitler, LAM, Langerhans hücreli histiositozis 5.3. Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları 5.4. Diğerleri: Tümöre bağlı tıkanıklık, fibroze bağlı mediastinit, kronik böbrek yetmezliği
HIV: insan immün yetmezlik virüsü, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon

KOAH olgularında genellikle PHT'da PAB idiyopatik pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi çok yüksek düzeylerde seyretmez ve daha yavaş seyirlidir. Genellikle 2-5 yıl süresince PAB sabit kalmaktadır. İstirahat sırasında normal olsa bile egzersizde ve atak dönemlerinde yükselir (32).

KOAH'ta PHT Gelişimine Neden Olabilecek Faktörler

Anatomik sebepler: Amfizemde meydana gelen parankimal yıkım, damar yatağında harabiyete sebep olarak pulmoner vasküler rezistansı (PVR) artırır. Bunun sonucunda oluşan PHT geri dönüşümsüzdür (34).

Fonksiyonel sebepler: KOAH'ta PHT oluşumunda en önemli neden kronik hipoksidir ve hipoksiye vazokonstrüksiyon yanıtı sonucunda oluşur. Hipoksik vazokonstrüksiyon nitrik oksit (NO) sentez ve yapımında bozulmaya yol açarak, pulmoner damarları etkilemektedir. Endotel hücrelerinden NO salınımı azalmaktadır. Bu durumda pulmoner arteriyollerde damar düz kasına direkt etkiyle vazokonstrüksiyon, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, medial hipertrofi ve intima tabakasında fibrozis oluşmaktadır (35).

Mekanik faktörler: KOAH'ta ekspirasyonda hava akımı kısıtlandığı için alveol basıncında kayda değer bir artış olmaktadır. Bu durum PVR'ı artırmaktadır. FEV₁ değeri azaldıkça PAB artmaktadır

Pulmoner kan hacmi: Kronik hipoksi sonucu KOAH'ta sıkça izlenen polisitemide kan volümünün artmasına bağlı olarak PVR yükselmektedir. Böylece sağ ventrikül ön yükünün artmasıyla pulmoner tromboemboli olasılığı da artmaktadır. Hematokritin artışı ile endotel hücre yüzeyine inflamatuvar hücre göçü ve trombosit adezyonu hızlanmakta ve lokal trombus oluşumu artmaktadır.

Egzersiz: Normal sağlıklı kişilerde egzersizle pulmoner kan akımında artış olmakta, PVR azalmakta ve ancak birkaç mmHg'lık bir basınç artışı ortaya çıkmaktadır. Ortalama PAB değeri yüksek olan bireylerde PVR düşemez ve bunun sonucunda yapılan efor tolere edilemez ve ortalama PAB değeri beklenenden daha fazla artar. İstirahatte PAB'ı normal olan KOAH hastalarında da efor sonucunda PAB artmaktadır ve egzersizle gizli PHT saptanmaktadır (32).

Ekokardiyografi (EKO); pulmoner hipertansiyonun tanı, tedavi takibi ve prognozun belirlenmesinde non invaziv, ucuz olan önemli bir yöntemdir. Pulmoner hipertansiyonda sağkalımın en önemli prediktörü olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Triküspit jet akımının maksimum velositesinin ölçülmesi, sağ ventrikülden atriya doğru olan akımının Bernoulli yöntemi ile hesaplanmasını sağlar. Gradyent $4V^2$ (maksimum triküspit velositesi) değerine eşittir. Sağ atriya basıncının toplanması ile sağ ventrikül basıncı, dolayısı ile pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilir. V değeri triküspit geri akım jetinin maksimal hızını ifade etmektedir.

Pulmoner Hipertansiyonda Ortaya Çıkan Sağ Ventriküler Değişiklikler

Sağ ventrikül duvarı sol ventriküle göre daha ince cidarlı ve daha elastik yapıya sahiptir. Sol ventriküle göre daha düşük ard yüke karşı çalışmaktadır (36). Normal sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ard yüke bağımlı olduğu için, akciğer hastalıklarıyla ilgili durumlarda sağ ventrikül oldukça etkilenmektedir.

Sağ ventrikül, PHT'da pulmoner vasküler rezistansın artmasıyla oluşan ard yük uyumsuzluğuna karşı koymakta zorlanır. Sol ventrikülün tersine ilk önce dilatasyon, ilerleyen dönemlerde hipertrofi gelişir. Sağ ventrikül hipertrofisi hem miyokardiyal iskemiye hem de sağ ventrikül debisinin daha da azalmasına neden olur (37). Sağ ventrikül iskemisi sonucunda sağ ventrikül diastolik ve sistolik işlevleri bozulur. Başlangıçta sağ ventrikül, artan ön yük ve artan kontraktilite ile sistolik fonksiyonunu devam ettirebilir. Bu nedenle hastalar ilk başta semptomsuz olurlar ve egzersizde kalp hızının artması ile sağ ventrikül doluşu daha da bozularak atım hacminin korunamamasına yol açar (38).

2.2. DİYASTOLİK İŞLEV BOZUKLUĞU

Diyastol, miyokardın kuvvet oluşturma ve kısalma yeteneğini sonlandırarak gergin olmayan güce geri döndüğü durumdur (39). Bu süreçte aksamanın olması diyastolik işlev bozukluğudur. KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül ardyük artışına bağlı olarak, pulmoner hipertansiyon gelişmeden önce sağ ventrikül diyastolik süreçte bozulma izlenir. Bu durumun prevelansı net bilinmemektedir.

2.2.1. Ventrikülün Diyastolik İşlevleri

Normal diyastolik fonksiyonlar kalbin istirahat ve egzersiz sırasında diyastolik basınçta anormal yükselme olmaksızın ventriküllerin yeterince dolmasını sağlar. Frank Starling mekanizmasına göre yeterli diyastolik doluş ile normal atım hacmi oluşur (39).

Diyastolik işlevler 4 evrede incelenebilir (40).

1. İzovolümetrik gevşeme süresi: Miyokardiyal gevşeme sol ventrikül kasılmasının hemen sonunda basıncın hızla düştüğü diyastolün erken evresinde oluşan bir olaydır.

2. Erken diyastolik doluş: Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncını geçince mitral kapakların açılması ile oluşur. Bu fazda normalde elastik recoil (geri çekilme) ve sol ventrikül gevşeme hızı etkili olup, sol ventrikül doluşunun % 80'i bu evrede meydana gelir.

3. Diyastazis: Sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarının eşitlendiği dönemdir.

4. Atriyal kasılma: Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncını geçince geç diyastolde atriyal kasılma oluşur ve sağlıklı kişilerde sol ventrikül doluşunun %15-20'sini oluşturur.

Normal diyastolik işlevlerde erken ve geç diyastolik doluş; elastik recoil, miyokardiyal gevşeme hızı, kavite kompliyansı ve sol atriyum basıncına bağlı meydana gelir.

2.2.2. Diyastolik İşlev Bozukluğunda Görülen Mekanizmalar

1. Bozulmuş miyokardiyal gevşeme paterni: Atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkı azaldığından erken doluş hızında azalma (E) ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızındaki düşme, geç doluş akım hızındaki (A) artma ile telafi edilir. E/A oranı 1'den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, deselerasyon zamanında (DZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanında (İVRZ) artma saptanır. Sıklıkla asemptomatik seyreder.

2. Yalancı normal örnek: Gevşeme bozukluğuna esneyebilirlikteki azalmanın da eklenmesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı evredir. Diyastolik işlevler bozuldukça uzamış gevşemeden restriktif paterne doğru bir geçiş vardır. Bu aradaki evre yalancı normal evredir.

3. Restriktif örnek: Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu fazda miyokard duvar sertliği ön plandadır. Erken dolum döneminde ventrikül diyastolik basıncı hızla yükselir ve kısa sürede atriyum basıncı ile eşitlenir, akım hızı yavaşlama zamanı (DZ) kısalır. Atriyum basıncının yüksek olması nedeni ile izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRZ) kısadır.

2.3. EKOKARDİYOĞRAFI

Çoğu kalp hastalıklarında tanı ve takipte önemli rol oynar. Çünkü güvenilir, noninvaziv, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Yüksek frekansta ses dalgalarının kullanımı prensibine dayanan ultrasonografinin kalp hastalıklarında uygulanımı ekokardiyografi olarak adlandırılmaktadır (41). Ekokardiyografinin 4 temel yöntemi vardır.

- 1-) M-mode
- 2-) İki boyutlu
- 3-) Doppler
- 4-) Renkli doppler

M-Mod Ekokardiyografi: Ekokardiyografinin kalp hastalıklarında ilk kullanım şeklidir. Tek bir ultrasonik dalga ile bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin görüntüsünü almaktadır. Mükemmel temporal rezolusyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesi çok faydalıdır. Eş zamanlı EKG kaydı ile fonokardiyogram ve intrakardiyak basınç ölçümleri alınır. Sağ ventrikül duvarının ince olması nedeniyle sağ kalp sisteminin ekokardiyografik olarak (özellikle M-mode) görüntülenmesi sol kalp sisteminin görüntülenmesine göre daha zordur.

İki Boyutlu Ekokardiyografi: Çoklu ultrasonografik dalgaları vücut yüzeyinden geçirilip geriye dönen sinyallerle bir video monitör üzerinde kalbin düzlemsel görüntülerini oluşturma prensibine dayamaktadır. Kalp yapılarının birbirine göre hareketini ve anatomik ilişkisini gösterir.

Doppler/ Renkli Doppler Ekokardiyografi: Kalpte ve büyük damarlardaki kan akım hızının Doppler etkisi kullanılarak ölçümü sağlanmaktadır. Doppler ekokardiyografi ile kan akımının yönü, türbülansı ve hızı (velosite) belirlenebilmektedir. Kalp içi basınç gradiyentlerinin ölçümü yapılabilmektedir. İki boyutlu görüntülerle birlikte alınabilirse dar veya rejurjitan kapak lezyonlarının lokalizasyonu belirlenebilir. Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan metod ejeksiyon fraksiyonudur. Klasik Doppler teknikleri ile yüksek hız filtreleri olmadan düşük hızlı miyokardiyal duvar hareketlerini analiz edememektedirler. Doku Doppler görüntüleme tekniği bu sorunu çözmek üzere geliştirilmiştir (42). Aslında konvansiyonel Doppler ekokardiyografinin modifiye formudur. “Pulsed-wave” modda (PW) tek ultrason kristali ses demetini gönderip alırken , “Continuous-wave” modda iki farklı kristal mevcuttur.

Diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde özellik doku Doppler ekokardiyografi önem taşımaktadır. Triküspit akım hızları ve akım zaman aralıkları sağ ventrikül işlevleri konusunda yardımcı olmaktadır.

2.3.1. Diyastolik İşlev Bozukluğunda Ekokardiyografik İnceleme

İki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde fazla önem taşımaya da özellikle Doppler ekokardiyografik inceleme önem taşımaktadır. Mitral kapak, pulmoner ven, triküspid kapak, hepatik ven ve superior vena kava akım hızları ölçülerek sol ventrikül diyastolik fonksiyonları konusunda fikir sahibi olunabilir (41).

Diyastolik Mitral Akım Hızları Ve Diyastolik Mitral Akım Zaman Aralıkları:

Sol ventrikül içine, erken diyastolde hızlı doluş akım hızı (E) ve sol ventrikül içindeki basınç artınca sol atriyum kontraksiyonu ile geç diyastolde doluş akım hızı (A) ölçülür. Ayrıca diyastolik mitral akım zaman intervalleri olarak deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRZ) ölçülür. DZ, akım hızının yavaşlama zamanı olup pik E dalgasından bazal çizgiye uzanan eğimin süresidir. İVRZ ise aort kapağının kapanıp mitral kapağın açılması arasında geçen süredir.

2.3.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik değerlendirilmesi

PHT'da sağ kalımın majör prediktörü olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonları genelde ejeksiyon fraksiyonu (EF) veya triküspit annüler bölgedeki doku Doppler ölçümleri ile değerlendirilmektedir. Ekokardiyografinin avantajları yanında bazı teknik zorlukları da vardır. Sağ ventrikülün sternum altında bulunması ve boşluk biçimin düzensiz olması, endokard yüzeyinin düzensiz olması nedeniyle sağ ventrikül ölçümlerinde sıkıntı yaşanmaktadır. Sağ ventrikülün sol ventrikülü saracak şekilde yarımay şeklinde anatomik yapısı, yük bağımlı olması nedeniyle de ekokardiyografik ölçümlerde zorluk yaşanmaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner arter çapları da değerlendirilmelidir.

Sağ ventrikül doluşunu değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen veriler sol ventrikül verilerine benzemektedir (43). Standart sağ ventrikül ölçümlerinden birisi Tapse (triküspit anüler düzlem sistolik hareket)'dir. Tapse diyastolik periyodu yansıtmaktadır ve 2 cm'den küçük olması sağ veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (44).

Sağ ventrikül diyastolik doluş parametrelerini elde etmek için triküspit kapaktan elde edilen PW-Doppler trasesinden erken doluş akım hızı (E) ve azalma zamanı ile atriyal kontraksiyon akım hızı (A) ölçülebilir. E hızı pasif olarak gerçekleşen erken doluş akımının hızını yansıtır. Erken doluş akım hızının yavaşlama zamanı deselerasyon zamanı (DZ) olarak adlandırılır. Sağ ventrikül gevşemesinin diğer bir göstergesi ise izovolümetrik gevşeme (İVRZ) zamanıdır. Pulmoner kapağın kapanışı ile başlar ve triküspit kapağın açılışına kadar sürer. Doku Doppler görüntüleme ile diyastolik fazda maksimal erken diyastolik miyokardiyal dalga hızı (Em), triküspid kapağın açılmasıyla sağ ventriküle olan hızlı kan doluş evresini gösterir ve ortalama 12 cm/sn'dir. Burada oluşan dalga miyokardiyal gevşemeye bağlıdır. Atriyumda kasılma ile kanın ventriküle boşaltıldığı atriyal kasılmayla ilişkili olarak ölçülen maksimal geç diyastolik miyokardiyal akım hızı (Am) de diyastolik işlevleri yansıtır. Ancak KOAH'lı hastalarda hiperinflasyona bağlı olarak görüntü kalitesi yeterli olamayacağından ölçümleri zordur.

2.4. KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ (KPET)

Egzersiz; istirahat sırasında belirti vermeyen patolojileri saptamak, çeşitli sistemlerin yeterliliğini belirlemek için kullanılan fizyolojik bir testtir. Kronik akciğer hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda egzersizdeki aerobik kapasite ve fonksiyonel rezervin normal solunum fonksiyon testleri ile doğru olarak tahmin edilemeyeceği bilinmektedir (45).

Egzersize yanıtta en önemli rolü solunum sistemi, dolaşım sistemi ve kaslar almaktadır. Bu testlerin değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında kullanılan bir çok parametre bu sistemlerin fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. KPET'te egzersiz sırasında verilerin kaydedilip değerlendirilmesini sağlayan bir bilgisayar, egzersizin yapılacağı yürüme bandı veya bisiklet ergometrisi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi için metabolik analizatör, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için flow sensörler, elektrokardiyografinin izlenebilmesi için monitörler ve oksijen saturasyonu için pulse oksimetre bulunmaktadır (46). KPET; sebebi saptanamayan egzersiz toleransında azalma, egzersiz sırasında fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi, tanı ve tedavi takibi durumlarında fizyolojik bozukluğu saptamak için kullanılan bir testtir. Endikasyonları, kontrendikasyonları Tablo 2.6 ve Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. KPET endikasyonları

Tanı konamamış egzersiz intoleransının belirlenmesi
Kalp damar sisteminin değerlendirilmesi
• Kalp nakli öncesi değerlendirme • Kalp yetmezliğinde fonksiyonel değerlendirme
Solunum sisteminin değerlendirilmesi
• KOAH (egzersiz kısıtlanması ve hipoksemi şiddetinin belirlenmesi) • Diffüz parankimal akciğer hastalıkları • Pulmoner vasküler hastalıklar • Kistik fibrozis • Egzersiz bağımlı astım tanısı
Spesifik klinik uygulamalar
• Operasyon öncesi değerlendirme (akciğer rezeksiyonu, volüm küçültücü cerrahi öncesi)
İş göremezlik değerlendirmesi

Tablo 2.8. KPET kesin ve kısmi kontrendikasyonları

KESİN	KİSMİ
Akut MI	Orta şiddette kapak hastalığı
USAP	Kontrol altına alınamayan hipertansiyon ($\geq 200/120$ mmHg)
Senkop	Taşikardi, bradikardi
Kontrol altına alınamayan ritm bozukluğu	Yüksek dereceli AV blok
Aktif endokardit	Hipertrofik kardiyomiyopati
Akut miyokardit, perikardit	İleri dönem veya komplike gebelik
Ciddi aort darlığı	Elektrolit bozukluğu
Kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği	Egzersiz etkileyecek ortopedik bozukluk
Akut pulmone reboli	Şiddetli pulmoner hiperansiyon
Alt ekstremitte trombozu	
Anevrizma disseksiyonu şüphesi	
Kontrolsüz astım	
Oksijen desatürasyonu ($< 85\%$)	
Solunum yetmezliği	
Akciğer ödemi	
Egzersiz etkileyecek sorunlar (enfeksiyon, böbrek yetmezliği vs)	

2.4.1. Kullanılan egzersiz protokolleri

KPET’te en çok yürüme bandı ve bisiklet ergometrisi kullanılmaktadır.

Yürüme bandı protokolü

Yürüme bandı ile hız ve/veya eğim artırılarak uygulanan protokollerdir.

Standart Bruce Protokolü; Her 3 dakikada bir artan hız ve eğim olmak üzere 7 basamaktan oluşmaktadır. Her evrede 50 watt gibi iş yükü artmaktadır.

Naughton ve Weber protokolü; Bir-iki dakikalık basamaklardan oluşur ve her evrede 1 metabolik eşdeğer (MET) iş gücü artar. MET; istirahat oksijen kullanımını gösteren birimdir.

Balke protokolü; Hız sabittir ve dakikada %1 eğim artar.

ACIP (The Asymtomatic Cardiac Ischemia Pilot Trial); Birer dakikalık ısınma evresi vardır. 2 dakikada bir 1,5 MET iş yükü artar.

Rampa protokolü; Hasta büyük adımlarla yürümeye başlayıncaya kadar bant yavaş hareket eder ve 10-60 sn aralıklarla eğim artar.

Bisiklet ergometri protokolü

En sık kullanılan protokoldür. Bisiklet pedalının çevrilmesi ile yapılan bir egzersizdir. İş yükü Watts (W) veya kilopound/metre/dakika (kpm) ile değerlendirilir. 1 watt 6 kpm’ye eşittir. Watt veya kpm oksijen kullanımını ml/dk’ya dönüştürür. Basamaklı artan, rampa veya sabit iş yükü uygulanan 3 tipi vardır.

Basamaklı artan test protokolü; 3 dakika bazal ölçümler alınır. Sonraki 3 dakika pedallara herhangi bir direnç uygulamadan boşta, 60 rpm ile çevrilmesi istenir. İş yükü dakikada 5-25 watt artırılır.

Rampa protokolü, egzersiz boyunca pedala uygulanan güç sabit şekilde artar.

Sabit iş yükü ile artan protokol; araştırma amaçlı gaz değişim bozukluklarının değerlendirilmesi için kullanılır. Rampa veya basamaklı artan protokoller sonrası uygulanabilir.

Yürüme bandında bisiklet ergometrisine göre daha fazla kas grubu çalışmaktadır. Maksimum egzersize daha çabuk ulaşılması gibi avantajları vardır. Ancak laboratuarda geniş alana ihtiyaç duyulması, iş yükünün hesaplanamaması dezavantajlarıdır.

Bisiklet ergometrisinde ise az yer kaplaması, düşme riskini daha az olması, kan basıncı ve EKG ölçümlerinin hareketin daha az olması nedeniyle parazit olmadan daha iyi izlenebilmesi gibi avantajları vardır. (Tablo 2.8)

Tablo 2.9. Bisiklet ve yürüme bandı karşılaştırılması

BİSİKLET	YÜRÜME BANDI
Watt cinsinden iş yükü artar	Eğim ve hız artar
Düşme riski yok	Düşme riski daha çok
Artefakt daha az	Artefakt daha çok
İş yükü hesaplanabilir	İş yükü hesaplanamaz
Yürüyüş ve koşmaya göre daha zor	Kolay
Ventilasyon ve laktat üretimi daha yüksek	Kollardan destek alınır
Oksijen tüketimi %7-10 daha düşük	Kan gazı ölçümü zordur
Kan gazı ölçümü kolay	Adımlama paterni kişiye göre değişir
Kollardan destek daha az	

2.4.2. KPET parametreleri

Oksijen uptake (VO_2 max, PVO_2)

Dakika başına tüketilen oksijen miktarını ifade etmektedir. Egzersiz kapasitesini değerlendirmede kullanılan en iyi parametredir. Aerobik gücü yansıtmaktadır. Egzersiz sırasında iş yükü arttıkça VO_2 artar. Belli bir yük uygulandığında nabız ve atım volüm sınırına ulaşıncaya, iş yükü artsa bile VO_2 artmıyor, sabit kalıyorsa bu değer VO_2 max'dır. Maksimum beklenen VO_2 'ye ulaşılması aerobik kapasitenin değerlendirilmesinde önemlidir. VO_2 max değeri yaş, cinsiyet, vücut alanına bağlıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. VO_2 'nin plato çizmesi egzersizin maksimal olduğunu göstermektedir. Ancak bu plato her zaman gözlenmeyebilir. Bu durum hastanın yeterli veya maksimal egzersiz yapmadığı anlamını taşımamaktadır. Klinik pratikte plato göstermeksizin hastanın ulaştığı VO_2 değerine pik VO_2 (PVO_2) adı verilmektedir. VO_2 max normal değeri $>85\%$ 'dir. Bu değer altında olması egzersize pik VO_2 cevabında azalma olarak yorumlanır.

Karbondiyoksit üretimi (VCO_2)

Her dakika üretilen CO_2 hacmi olup, her solukta ekshale edilen CO_2 'nin ölçülmesi ve solunum sıklığı ile çarpılması sonucu elde edilir. VO_2 sabit seyrederken VCO_2 'de meydana

gelen değişiklikler yıkıma uğrayan substratlar hakkında bilgi vermektedir. Egzersize ventilasyon cevabını ve laktat eşığinin (AT=Anaerobik threshold) noninvaziv değerlendirilmesini sağlar. AT altında VO_2 ve VCO_2 ilişkisi lineer seyrederken, laktat eşıği aşıldığında VCO_2 eğimi daha diktir. Bunun nedeni; AT aşıldığında dokularda ve kaslarda asidozu kompanse etmek için HCO_3^- 'den CO_2 oluşumunun artması ve dokularda biriken CO_2 'nin atılmasıdır. Bu nedenle AT değerinden sonra VCO_2 eğimi daha diktir. Testi yorumlarken VO_2 ve VCO_2 birlikte yorumlanır. VO_2 ve VCO_2 ile solunumsal değişim oranı (RER), $P(A-a)O_2$ ve alveoler ventilasyon hesaplanabilir.

Solunumsal gaz değişim oranı (Respiratory Exchange Ratio: RER)

Karbondioksit üretiminin, oksijen tüketimine oranını ifade eder (VCO_2/VO_2). Maksimal bir egzersiz durumunu yansıtan respiratuar değişim oranı değeri 1.15'den büyük olmalıdır.

Anaerobik Eşik (AT)

Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın devreye girdiği ve laktik asit üretilmeye başlandığı VO_2 değeridir. Egzersize karşı kardiyovasküler sistemin verdiği cevabın yeterliliğini girişim olmadan yansıtan bir değerdir. AT, hipoksemi, anemi, histotoksik durumlarda azalmakta, hiperoksi ve polisitemide hafif artmaktadır. Anaerobik metabolizmanın başladığıının en iyi göstergesi arter kanında laktik asit ve standart bikarbonat düzeyinin ölçümleri altın ve gümüş standartlar olarak kabul edilmektedir. AT'nin girişimsel olmayan yöntemle ölçülmesinde solunumsal ya da gaz değişim parametreleri (VE/VO_2 , VE/VCO_2 , $PETO_2$, $PETCO_2$, V-Slope yöntemleri) kullanılmaktadır. AT'nin normal değeri $>40\% VO_{2max}$ 'dır. Beklenenin 40% 'nin altında olması genellikle egzersizi sınırlayan faktörün kalp-akciğer kökenli ve dokulara oksijen taşınması ile ilişkili olduğunu düşündürür (47). Anaerobik metabolizmanın değerlendirilmesinde doğrudan kan laktat düzeyi ve standart bikarbonat (HCO_3^-) ölçümleri altın standart olarak kabul edilir. AT'nin girişimsel işlem olmadan değerlendirilmesi ile ilgili çok sayıda yöntem olmakla birlikte en çok V- slope yöntemi kullanılır. Modifiye V-slope metodunda; VCO_2 ve VCO_2 ilişkisi saptanır. AT'den önce VO_2 ve VCO_2 orantılı olarak artarken, AT'den sonra VCO_2 , VO_2 'den orantısız olarak artar ve eğrinin eğimi daha da dikleşir. Bu kırılma noktasındaki VO_2 değeri AT'dir. Bunun yanında AT hesaplanmasında ventilatuar eş değer metodları da kullanılmalıdır (48). Ventilatuar eşdeğer metodları; VE/VO_2 (dakika ventilasyonunun oksijen tüketimine oranı), VE/VCO_2 (dakika ventilasyonunun karbondioksit üretimine oranı), $PETCO_2$ (end-tidal pressure of CO_2). AT'nin belirlenmesinde invaziv yöntemler altın standarttır. İdeal olarak

santral kateterle miks venöz kanda laktat ve bikarbonat bakılmalıdır. Laktat ölçülemiyorsa standart bikarbonat da bu amaçla kullanılabilir.

Kalp hızı (HR)

Egzersiz sırasında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için en iyi indeks kardiyak çıktı ölçümüdür. Egzersiz sırasında tahmini kardiyak çıktı, kalp hızı (HR) değerlendirilmesi ile yapılır. HR'nin yaş ile beklenen değerlerinin başarılması, hastanın maksimal eforu ve pik VO_2 hakkında bilgi verir. Normalde HR/ VO_2 ilişkisi lineerdir. KOAH'lı hastalarda genelde maksimum kalp hızına ulaşılmaz.

Kalp hızı rezervi (HRR)

Yaşa uygun beklenen maksimum kalp hızı ile hastanın test esnasında ulaştığı maksimum kalp hızı arasındaki fark olarak yorumlanır. Sağlıklı kişilerde aradaki fark 15 atım/dk'dan azdır. (<15 bpm)

Tidal volüm (VT)

Her soluktaki hacmin ifadesidir. Tidal volümün egzersize yanıt şekli dispnenin etyolojisini gösterir.

Oksijen pulse (O_2 sunumu) (VO_2/HR)

Kalbin her atımı ile pulmoner kan akımına atılan veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir. Maksimum egzersize rağmen beklenen değer %80'nin altında olması anormaldir. Kişinin formda olmaması, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve solunum nedenli egzersiz kısıtlanmasında oksijen sunumu azalır.

Solunum rezervi (BR)

Egzersiz sırasında solunumsal sınırlanmayı gösterir. Maksimum ventilasyon kapasitesini gösterecek altın standart olmamakla birlikte maksimum volanter ventilasyon (MVV) bu amaçla kullanılır. $FEV_1 \times 40$ formülüyle yakın bir değer tahmin edilir. Ancak direkt ölçüm tercih edilir. 12 saniyelik bir testle direkt olarak ölçülebilir. BR, MVV- VE_{max} veya VE_{max}/MVV ile hesaplanabilir. Bu değer artması VO_{2max} 'ın ve BR'nin düşük olduğunu ve egzersize solunumsal sınırlanmayı gösterir. BR'nin düşük olması egzersizi sınırlayan faktörün akciğerler olduğunu düşündürür. Normal değeri $VE_{max}/MVV > \%75$; $MVV - VE_{max} > 11$ L olmalıdır.

Gaz değişim parametreleri (VE/VO_2 ve VE/CO_2)

VE/VO_2 : Oksijen için ventilasyon eşdeğeri, VE/VCO_2 : Karbondioksit için ventilasyon eşdeğerini ifade etmektedir. Normalde progresif olarak iş yükü artan egzersizlerde VE/VO_2 ve VE/VCO_2 'nin düşmeye başladığı noktanın ventilasyon perfüzyon dengesizliği ile ilgili fikir

verdiği düşünülür. VE/VO_2 'nin en düşük olduğu nokta laktik asidozun başladığı noktayı, VE/VCO_2 'nin en düşük olduğu nokta ise solunumun bu metabolik asidozu kompanze etmeye başladığı noktayı gösterir. AT sonrasında tekrar artmaya başlarlar. VE/VCO_2 'nin artması hiperventilasyon ve/veya ölü boşluk ventilasyonunu düşündürür. Bu artma iki fizyolojik mekanizmaya bağlıdır. Bu mekanizmalar ventilasyon perfüzyon dengesizliğine bağlı olarak ölü boşlukta artma ve alveoler hiperventilasyondur. VE/VCO_2 değerinin AT'de 32-36 arasında olması normaldir.

End-tidal pressure of CO_2 (P_{ETCO_2})

Ölü boşluk ventilasyonu hakkında bilgi vermektedir. Normalde istirahatte 36-42 mmHg değerindedir. Egzersiz sırasında 3-8 mmHg artması beklenir. Pulmoner vasküler hastalıklarda özellikle egzersizin sonlarına doğru azalmaya başlar.

Alveoler- arteriyel Oksijen Gradiyenti ve Arteriyel Oksijen Basıncı [$P(A-a)O_2$, PaO_2]

Normalde egzersizle bu gradiyente artış saptanır. Bunun nedeni difüzyon sınırlanması, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinde artma ve miks venöz oksijen saturasyonunda azalmadır. Maksimal egzersizle PaO_2 'nin normalde 80 mmHg'nin üzerinde, alveoloarteriyel oksijen farkının ise 35 mmHg'nin altında olması beklenir. Hastada akciğer hastalığı, pulmoner vasküler hastalık ve intrakardiyak sol-sağ şant olmadığı sürece bu değerler normaldir. Arteriyel oksijen saturasyonun %88'in altında olması veya %4'den fazla düşmesi ve PaO_2 'nin 55 mmHg'nin altında olması patolojiktir.

EKG

Egzersize bağlı olarak kardiyak iskemi ve aritmilerin saptanmasında 12 derivasyonlu EKG'ler kullanılır.

Kan basıncı (KB)

Normalde egzersize kan basıncı yanıtı sistolik kan basıncının artması, diyastolik basıncın sabit kalması şeklindedir. Pulmoner vasküler patolojilerde ve kardiyak durumlarda kan basıncı azalabilir. Normalde egzersizde < 220/90 mmHg olmalıdır.

2.4.3. KOAH ve KPET

KOAH'da ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna ikincil olarak ölü boşluk ventilasyonu artar, PaO_2 ve pH düşer, hücre içi asidoz oluşur, solunum uyarılır, solunum ihtiyacı artar ve dispne ile beraber egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar. Solunum işinin artması, hava yolu obstrüksiyonunun da artmasına neden olarak egzersizde kısıtlanma meydana getirir. Egzersiz kısıtlanmasına neden olan diğer mekanizma ise end ekspiratuar akciğer hacminin artması

sonucunda inspiratuar kapasitenin azalmasıdır. Tüm bu olayların sonucunda KPET'te ekspiratuar akım hızlarında düşme, PVO_2 , solunum rezervinde azalma, VD/VT , $PETCO_2$ ve $P(A-a)O_2$ 'de artma gözlenir.

2.4.4. PHT ve KPET

Pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner vasküler hastalıklarda istirahat ve egzersizde pulmoner vasküler direncin artması sonucunda kardiyak çıktı düşer. KPET'te PVO_2 düşük, O_2 sunumu normal veya azalmış, erken anaerobik eşik, VE/VCO_2 yüksekliği ve $PETCO_2$ düşüklüğü izlenir (49).

2.4.5. Kalp yetmezliği ve KPET

Kalp yetmezliğinde kardiyak çıktının azalması ve ventilasyon perfüzyon bozukluğu sonucunda ölü boşluk ventilasyonu artar, asidoza meyil artar ve doku hipoksisi belirginleşir.

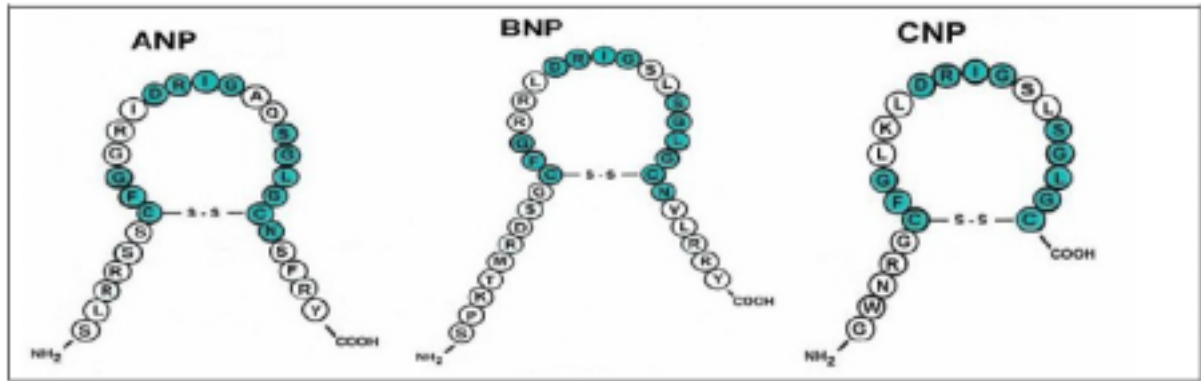
Kalp yetmezliğinde PVO_2 düşük, oksijen sunumu düşük, kalp yanıtı beklenene göre hızlı, solunum rezervi normal ve $VE/VECO_2$ yüksektir. $VE/VECO_2$ kalp yetmezliğinde artan önemli bir parametredir ve mortaliteyi gösterir. AT'de $VO_2 < 8$ mL/dk/kg veya $PVO_2 < 10$ mL/dk/kg olan olgularda mortalite daha yüksek saptanmıştır.

2.5. NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü düzenleyen bir hormon sınıfıdır. Bu sınıfın üyeleri; B tipi natriüretik peptid (BNP), atrial natriüretik peptid (ANP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP)' dir (50).

İlk olarak 1980'li yıllarda domuz beyninden izole edilmesi nedeniyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir. Ancak ileriki çalışmalarda BNP'nin kalp kökenli olduğu ve miyokarda bulunduğu gösterilmiştir (51).

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken, CNP damar dokusunda bulunan antiproliferatif ve vazorelaksan etkili bir hormondur. Plazmada düzeyi saptanamayacak kadar düşük oranlarda bulunur. Kalp yetmezliğinde BNP ve ANP kadar yükselmediği saptanmıştır. DNP insan plazmasından ve atriyal miyokarddan izole edilen bir hormondur ancak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (52).



Şekil 2.5. Natrüretik peptidlerin yapısı (ANP: Atrial natriüretik peptid, BNP: Brain natriüretik peptid, CNP)

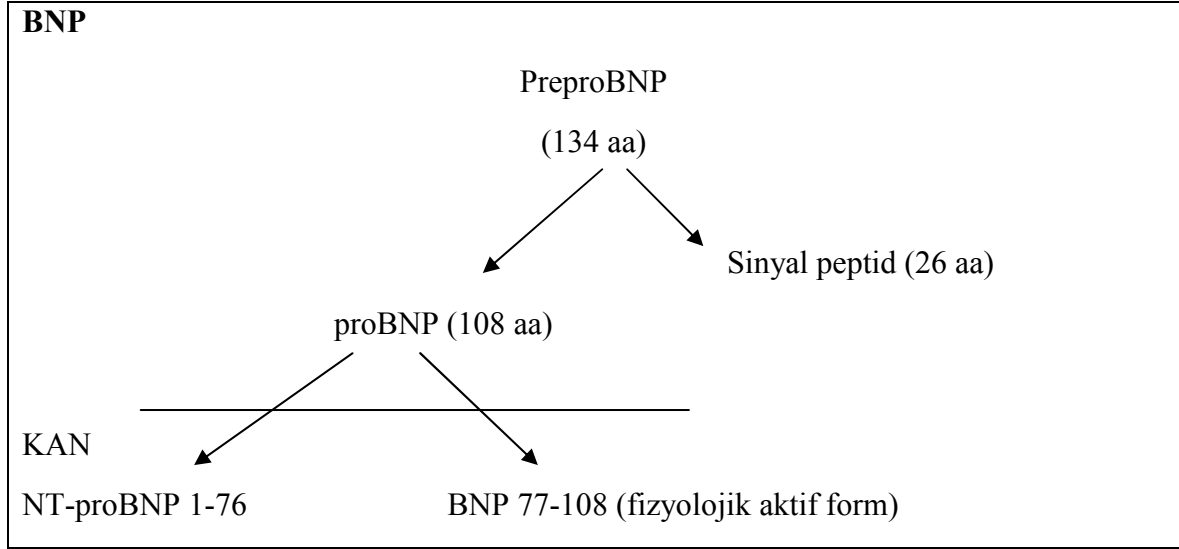
2.5.1.BNP sekresyonu

BNP'nin esas kaynağı kardiyak miyositlerdir. Ancak kardiyak fibroblastların da BNP ürettikleri saptanmıştır. Sadece atriyumdan salgılanan ANP'nin aksine, BNP hem atriumlardan hem de ventriküllerden salgılanmaktadır. Dolayısıyla BNP, ventrikül bozukluklarında diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve anlamlıdır (53).

BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentezde en önemli uyaran basınç ve volüm artışının oluşturduğu miyosit gerilimidir.

BNP ile ANP'nin depolanması ve salınımı farklıdır. ProANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ile ANP granülleri hızla boşalır. ProANP'nin tersine ProBNP granüller içinde depolanmaz ve BNP geninin aktivasyonuna bağımlıdır. BNP gen aktivasyonu ANP'ye göre daha hızlıdır.

Miyositde sentezlenen preproBNP 134 aminoasitten oluşmaktadır. 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılarak proBNP'yi oluşturur. BNP kalpte 108 aminoasitlik öncü BNP “pro-BNP” şeklinde patlamalar-ani salınımlar şeklinde üretilir. İleri biyokimyasal işlemlerle aktif, 32 aminoasitlik BNP molekülü salınır. Bu kısım öncü BNP'nin C-terminal zinciridir. Kalan 76 aminoasitten oluşan parça N-terminal fragmanıdır (NT-proBNP). Aktif BNP, 108 aminoasit pro-BNP ve prohormonun geri kalan NT-proBNP kısmı, üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler (Şekil 2.5), (54).



Şekil 2.6. BNP'nin sentez ve sekresyonu (55)

NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. BNP'nin yaklaşık 22 dakikalık yarı ömrü vardır ve pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır.

2.5.2. Natriüretik peptidlerin tanındaki yeri

ANP ve BNP etkileri benzerdir. Natriüretik peptidler venöz kapasitansı artırır ve ekstraselüler sıvı hacmini artıran natriürezi uyarır. Böbrekte glomerüler filtrasyonu artırır, sodyum geri emilimini azaltarak diüreze sebep olurlar (56). ANP periferik damarlarda sempatik tonusu azaltır. Vagal afferent sinirlerin uyarılma eşiğini yükselterek, ön yük azalmasına eşlik eden refleks taşikardi ve vazokonstrüksiyonu azaltır (57).

Klinik kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda BNP düzeyleri yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyonda BNP artar ancak bu artış sistolik bozukluğa göre daha azdır. BNP düzeylerinin semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda prognozla ilişkili olarak yükseldiği, ayrıca diyastolik kalp yetmezliğinde de artmış olduğu bilinmektedir (58). BNP her iki ventrikülden de sentezlenmektedir. Bu nedenle sağ kalbi etkileyen durumlarda BNP değerleri yükselmektedir. Sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilere bağlı olarak; kor pulmonale, pulmoner tromboemboli, primer pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda BNP artar. Ancak bu artış sol ventrikül disfonksiyonundan daha belirgin değildir (59). Ayrıca PHT ve sağ ventrikül diyastolik işlev bozukluğunda BNP değeri konusunda literatürde çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miyokard iskemisinde de BNP'nin arttığı gösterilmiştir. Ancak hangi mekanizma ile oluştuğu net değildir.

Özet olarak BNP intrakardiyak basınç artışına neden olan durumlarda ve böbrek yetmezliğinde artmaktadır. İntrakardiyak basınç artışına neden olan durumlar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, kapak hastalıklarıdır.

2.6. Yaşam kalitesi anketi (Short Form-36)

KOAH'da hastalık ilerledikçe hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinde artma ve dispne, yorgunluk gibi semptomlarda kötüleşme izlenir. Bu durumda hastalar yürüme, banyo yapma ve yemek yeme gibi günlük aktivitelerde dahi kısıtlanma yaşarlar (60). Kronik hastalıklarda anksiyete ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır (61).

Solunum sisteminin kronik hastalıklarında fiziksel bozuklukların yanı sıra ruhsal sorunlara da sık rastlanmaktadır. Kaygı ve depresif duygulanım yaygın ruhsal belirtilerdir. Kronik hastalarda yaşam kalitesi hastalığa eşlik eden depresyonla daha da bozulmaktadır. Yaşam kalitesi anketleri, hastanın kendi hissettiklerini, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini kendi görüş açısıyla yansıtan subjektif değerlendirme yöntemleridir.

Short form-36 (SF-36) Wore tarafından 1987'de geliştirilen ve 1997'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan bir ankettir. Her biri toplam 2-10 soru arasında değişen sekiz skala (genel sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, sosyal fonksiyon, ağrı, enerji ve mental sağlık) ve skorlamaya katılmayan genel sağlık seyrinden oluşmaktadır. Her bir soru yalnız bir skalada skorlanmaktadır. Her bir skala için 0-100 arasında skorlama yapılmaktadır. En düşük puan en kötü sağlık durumunu ifade etmektedir (61).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Hastaları:

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA09/274 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Çalışmamıza Eylül 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında Başkent Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen hastalar dahil edildi. Hastalar, bilgilendirme ve onam formu kendilerine okutulup imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Bronkodilatör uygulaması sonrası postbronkodilatörlü SFT'de $FEV_1/FVC < 0.70$ olan hastalar KOAH olarak kabul edildi. Orta, ağır veya çok ağır KOAH'lı, stabil dönemde izlenen 31 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 51 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan olgulara SF-36 yaşam kalitesi anketi uygulandı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- KOAH alevlenme şikayetlerinin olması
- Astım
- İstirahatte oda havasında oksijen saturasyonunun %85'in altında olması
- Pnömoni
- Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu
- Belirgin kapak hastalığı
- Aritmiler
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- KOAH dışı sebeplere bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon
- Diffüz parankimal akciğer hastalığı
- Akciğer kanseri ve diğer maligniteler
- Egzersiz kapasitesini etkileyecek nöromusküler hastalıklar
- 40 yaşından küçük olgular

Kontrol grubu bilinen sistemik hastalığı olmayan 40 yaş ve üstü kişilerden oluşturuldu.

3.2. Solunum fonksiyon testi (SFT)

Spirometrik testler ERS standartlarına göre yapıldı (66), (*Sensor Medics Vmax spectra 229, Bilthoven, The Netherlands*). Hastalara 400 µg salbutamol verildi ve 15 dakika sonra solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1) ölçümleri yapıldı. $FEV_1/FVC < 0.70$ olan hastalar çalışmaya kabul edildi.

Bronkodilatör sonrası FEV₁ değerlerine göre orta, ağır ve çok ağır KOAH tanısı almış olan ve diğer kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Ekokardiyografi

KOAH tanısıyla takip edilen hastalara Philips Sonos 7500 cihazı ve 3,5 MHz prob kullanılarak iki boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler inceleme yapıldı. Parasternal uzun aks, apikal 2 ve 4 boşluk pencerelerinden kesitler alınarak kalp boşluklarının boyutları alındı. Ortalama PAB pulmoner akselerasyon zamanı üzerinden $79-0,45 \times \text{PAZ}$ (pulmoner akselerasyon zamanı) formülü kullanılarak hesaplandı. Apikal dört boşluktan elde edilen görüntülerden sağ ventrikül alanı ile diyastolik ve sistolik alanı Simpson Metodu ile hesaplandı. Pulsed doku doppler görüntüleme ile sağ ventrikül miyokardiyal diyastolik velositeler elde edildi; erken diyastolik dalga (Em) ve geç atriyal kontraksiyon (Am). Apikal dört boşluk pencerede triküspid kapakçıklarının pik erken (E) ve geç (A) diyastolik velositeleri kaydedildi.

3.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Çalışmaya alınan hastalara kardiyopulmoner egzersiz testleri *Sensor Medics ergometrics 900 ergoline cihazı ile Hans Rudolph (mouthbreathing face mask 7900 series)* maske kullanılarak bisiklet ergometri ile yapıldı. Bisiklet ergometrisi ile 3 dakika dinlenme süresi, 3 dakika 0 watt ile 60 rpm'de ve dakikalık 15-20 watt artacak şekilde hastanın toleransına göre iş yükünü artırarak maksimum kalp hızının en az %85'ine (220-yaş) maksimum ventilasyon (MVV) değerinin %40-60'ına ulaşılması amaçlandı. Test sonlandırma kriterleri varlığında ve bacak ağrısı, yorgunluk gibi hastaların testi yapamayacaklarını belirttikleri dönemde test sonlandırıldı. Test süresince 12 derivasyonlu EKG kaydı, kan basıncı değerlendirildi. Test süresinde oksijen kullanımı ve karbondioksit üretimi ölçüldü. Anaerobik eşik değeri V-slope yöntemi ile değerlendirildi. Kardiyopulmoner egzersiz sonucunda pik oksijen tüketimi (PVO₂ ml/kg/dk), aneorobik eşik (AT L/dk) değeri saptandı.

3.5. NT-proBNP Ölçümü

Serum NT-proBNP düzeyi ECLIA (electrochemiluminescence immunassay) yöntemiyle Elecsys 2010 analizatör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak belirlendi.

Yönetmin prensibi; yüzeyinde antijen antikör reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal luminesans oluşturmaya dayanır. Luminesans bir elektron uyarıldığında (rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir. İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP spesifik antikör ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP spesifik antikörü ile bir kompleks oluşturur. Daha sonra oluşan kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotin-streptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmunokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemiluminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

Çalışmamızda hastalardan 5 cc kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında Triage BNP cihazı ile fluourosans immün assay yöntemi ile çalışılarak NT-proBNP kontrasyonları pg/ml olarak ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistik analiz SPSS 15.0 for Windows programı ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama ve standart deasyon, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı durumlarda Student t testi, sağlamadığı koşullarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Spearman Korelasyon analizi ile yorumlandı. Alfa anlamlılık seviyesi <0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 31 orta-ağır evre KOAH'lı hasta ve 20 kontrol olgu alındı.

Tablo 4.1'de grupların demografik özellikleri görülmektedir. KOAH'lı hastaların yaş aralığı 40-77 yıldır, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) 61.2 ± 7.5 yıl idi. Hastaların 28'i (%90.3) erkek ve 3'ü (%7) kadındı. Hastaların %54.8'i sigarayı bırakmış, %6.5'i hiç içmemiş ve %38.7'si halen sigara içmekteydi. %58.1 hastada ek hastalık vardı (%41.9'unda hipertansiyon, % 12.9'unda hipertansiyon ile diabetes mellitus birlikteliği ve %3.2'sinde hipotirodi tanısı).

KOAH'lı grupta 13 (%41.9) ekokardiyografik olarak PHT saptandı. PAB aralığı 30-55 mmHg idi. Ortalama PAB değeri ise 35.38 ± 7.48 mmHg idi.

Kontrol grubunun yaş aralığı 40-68 yıl ve ortalama $\pm$ SD; 59.3 ± 7.0 yıldır. Kontrol grubunun 12'si (%60) erkek, 8'i (%40) kadındı, %15'inde ek hastalık vardı. Kontrol grubunun %25'i sigarayı bırakmış, %45'i hiç içmemiş ve %30'u halen sigara içmekteydi.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre sigara tüketimi ve ek hastalık varlığı istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0.001$). Vücut kitle indeksi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4.1: Grupların demografik verileri

	KOAH n= 31		Kontrol n= 20		P
Yaş (ort±SD)	61,2	7,5	59,3	7,0	0,671
Cinsiyet K/E n (%)	3 (9,7) / 28 (90,3)		8 (40,0) / 12 (60,0)		0,015
Kilo (ort±SD)	74,4	17,2	75,4	12,8	0,831
Boy (ort±SD)	166,9	8,4	165,9	7,1	0,645
VKİ (ort±SD)	26,5	4,6	27,3	3,9	0,508
Paket/yıl (ort±SD)	48,5	16,0	26,4	18,0	0,001
Ek hastalık n(%)	18 (58,1)		3 (15,0)		0,002
Sigara n (%)	Aktif içici	12 (38,7)	6 (30,0)		0,004
	Bırakmış	17 (54,8)	5 (25,0)		
	Hiç içmemiş	2 (6,5)	9 (45,0)		

Hastaların ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testi değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda FEV₁ litre ve yüzdesi, FVC litre ve yüzdesi, FEV₁/FVC oranı, TLC yüzdesi, VC litre ve yüzdesi, FEF25-75 ve MVV değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (P<0,001), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta gruplarının solunum fonksiyon testi parametreleri

	KOAH		Kontrol		P
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FEV ₁ /FVC	47,19	10,76	78,20	5,73	0,000
FEV ₁ lt	1,60	0,47	3,73	0,74	0,000
FEV ₁ %	56,77	13,10	120,10	14,47	0,000
FVC lt	3,59	0,90	4,86	0,94	0,000
FVC %	98,32	13,77	130,70	16,19	0,000
FEF 25-75 %	17,16	8,27	92,55	28,58	0,000
TLC lt	6,55	1,62	6,55	1,17	0,998
TLC %	106,42	21,27	120,85	12,88	0,004
VC lt	3,60	0,90	4,86	0,94	0,000
VC %	96,48	14,99	125,30	17,50	0,000
RV lt	2,96	1,04	1,90	0,36	0,000
RV %	133,42	48,45	104,40	17,29	0,050
IC lt	2,18	0,68	3,14	0,65	0,000
MVV	69,03	31,73	129,80	34,66	0,000

KOAH ve kontrol grubunun KPET parametreleri karşılaştırıldığında AT'de VO_2 , VCO_2 , VEO_2 , $VECO_2$ değerleri ve PVO_2 , VE, solunum rezervi, O_2 sunumu, egzersiz süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). KOAH grubunda AT'de VO_2 ortalama değeri $13,32 \pm 4,04$ ml/kg/dk, kontrol grubunda ise $19,57 \pm 5,12$ idi. PVO_2 değerleri KOAH grubunda $16,93 \pm 3,86$ ml/g/dk iken kontrol grubunda $24,69 \pm 4,86$ ml/kg/dk idi (Tablo 4.4). KOAH ve kontrol grubunda serum NT-proBNP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve KOAH'lı hasta grubunda daha yüksekti ($p<0,001$). KOAH'lı hastalarda serum NT-proBNP ortalama değeri $100,03 \pm 82,40$; kontrol grubunda ise $48,25 \pm 34,87$ 'tü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının KPET ve serum NT-proBNP değerleri

	KOAH		Kontrol		P
	Ortalama	$\pm$ SD	Ortalama	$\pm$ SD	
AT VO_2 ml/kg/dk	13,32	4,04	19,57	5,12	0,000
AT VO_2 L/dk	1,01	0,35	1,46	0,41	0,000
AT VCO_2	1,05	0,36	1,51	0,43	0,000
AT VEO_2	38,14	7,48	31,55	4,59	0,000
AT $VECO_2$	36,76	7,21	31,05	4,33	0,000
PVO_2 L/dk	1,26	0,38	1,87	0,46	0,000
PVO_2 ml/kg/dk	16,93	3,86	24,69	4,86	0,000
$PVCO_2$ L/dk	1,74	1,83	2,26	0,60	0,230
PVE	1,74	1,83	2,26	0,60	0,000
VE/ VCO_2	33,19	8,38	30,89	4,10	0,148
PET CO_2	4,66	0,72	4,66	0,55	0,981
Solunum rezervi	20,69	22,17	60,79	27,68	0,000
Nabız rezervi	38,48	15,79	50,65	30,30	0,288
O_2 sunumu	11,13	4,00	18,71	8,57	0,000
Egzersiz süresi (sn)	257,42	108,93	400,00	154,10	0,000
Serum NT-proBNP	100,03	82,40	48,25	34,87	0,003

KOAH evrelerine göre serum NT-proBNP düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Ortalama NT-proBNP değeri ağır evre KOAH'lı hastalarda orta evre KOAH'lı hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $109,47 \pm 93,2$; $80,21 \pm 51,79$ pg/n). PVO₂ L/dk, VE, solunum rezervi, O₂ sunumu ve egzersiz süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: KOAH evrelerine göre KPET ve serum NT-proBNP değişkenleri

	Orta		Ağır		p
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
AT VO ₂ ml/kg/dk	13,06	4,02	13,91	4,26	0,607
AT VO ₂ L/dk	1,07	0,37	0,87	0,28	0,144
AT VCO ₂ L/dk	1,11	0,38	0,90	0,28	0,146
AT VEO ₂	37,60	6,56	39,33	9,54	0,869
AT VECO ₂	36,20	6,34	38,00	9,17	0,906
PVO ₂ L/dk	1,35	0,40	1,05	0,24	0,037
PVO ₂ ml/kg/dk	16,84	4,25	17,11	3,07	0,860
PVCO ₂ L/dk	2,02	2,17	1,17	0,31	0,235
PVE L/dk	52,63	18,27	39,33	10,83	0,017
VE/VECO ₂	32,80	9,18	34,02	6,77	0,767
PETCO ₂	4,51	0,59	4,98	0,88	0,091
Solunum rezervi	28,08	22,66	5,17	10,09	0,001
Nabız rezervi	39,52	16,76	36,30	14,13	0,597
O ₂ sunumu	12,28	4,10	8,72	2,51	0,011
Egzersiz süresi sn	287,62	101,24	194,01	100,89	0,023
Serum NT-proBNP	80,20	51,79	109,47	93,21	0,036

Tablo 4.5’de KOAH ve kontrol grubunda ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin ortalama değerleri görülmektedir. İki grup arasında sadece Tapse değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). KOAH’lı hastalarda Tapse değeri ortalama $2,26 \pm 0,46$ cm iken kontrol grubunda $2,64 \pm 0,38$ cm idi. Sağ ventrikül diyastolik işlevlerini yansıtan parametrelerden sağ ventrikül Em dalgası, Em/Am oranı, triküspid E dalga değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da yukarıdaki değerler KOAH grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. KOAH grubunda sağ ventrikül Em değeri $9,88 \pm 2,60$ cm/sn; kontrol grubunda ise $14,90 \pm 4,87$ cm/sn idi. Triküspid E dalgası KOAH grubunda ortalama $50,55 \pm 12,51$ cm/sn; kontrol grubunda $55,45 \pm 8,63$ cm/sn idi.

Tablo 4.5: KOAH ve kontrol gruplarının Ekokardiyografik verileri

	KOAH		Kontrol		p
	Ortalama	$\pm$ SD	Ortalama	$\pm$ SD	
SV EF %	47,52	5,16	51,15	3,96	0,206
SV diyastolik ap	33,34	8,15	33,55	5,30	0,189
SV sistolik ap	17,03	4,86	17,06	3,04	0,282
Em	9,88	2,60	14,90	4,87	0,360
Am	13,85	3,68	15,74	5,25	0,081
Em/Am oranı	0,71	0,18	0,95	0,20	0,471
Tapse	2,26	0,46	2,64	0,38	0,040
Triküspid E	50,55	12,51	55,45	8,63	0,176
Triküspid A	51,77	10,57	47,95	8,57	0,131
E/A	0,99	0,25	1,16	0,18	0,907
SA apı	3,35	0,41	3,19	0,25	0,658
SV apı	2,98	0,29	2,74	0,30	0,973
PAB	35,38	7,48			

KOAH evrelerine göre ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik ölçüm parametrelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında Tapse değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. ($p<0,05$). Ağır evre KOAH'lı hasta grubunda Tapse değeri $2,02 \pm 0,47$ cm; orta evre KOAH grubunda $2,38 \pm 0,42$ cm olarak saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: KOAH evrelerine göre EKO bulguları

	Orta		Ağır		p
	Ortalama	$\pm$ SD	Ortalama	$\pm$ SD	
SV EF %	48,33	4,49	45,80	6,25	0,206
SV diyastolik çap	34,68	8,32	30,53	7,37	0,189
SV sistolik çap	17,69	5,34	15,65	3,50	0,282
Em	10,58	2,20	9,00	3,33	0,360
Am	14,65	4,12	12,18	1,67	0,081
Em/Am oranı	0,70	0,14	0,75	0,25	0,471
Tapse	2,38	0,42	2,02	0,47	0,040
Triküspid E	52,67	13,71	45,10	8,43	0,176
Triküspid A	53,76	10,71	47,60	9,41	0,131
E/A	0,99	0,25	0,94	0,24	0,907
SA çapı	3,37	0,39	3,30	0,46	0,658
SV çapı	2,98	0,26	2,98	0,35	0,973
PAB	35,00	5,77	35,83	9,70	0,819

Tablo 4.7’de PHT’u olan ve olmayan pür KOAH hastaları arasında solunum fonksiyon testi değerleri karşılaştırılmıştır. FEV₁ litre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0,05). PHT’u olan hasta grubunda FEV₁ litre değeri ortalama 1,44 ± ,48 lt/dk iken pür KOAH grubunda 1,72 ± 0,45 lt/dk idi. Diğer spirometri parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.7: PHT’u olan ve olmayan KOAH’lı hastalarda solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması

	Pulmoner HT				
	Yok		Var		p
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FEV ₁ /FVC	48,89	9,69	44,85	12,08	0,160
FEV ₁ %	59,67	12,60	52,77	13,19	0,144
FEV ₁ litre	1,72	0,45	1,44	0,48	0,097
FVC %	100,22	12,82	95,69	15,11	0,375
FVC litre	3,76	0,86	3,35	0,93	0,218
FEF 25-75	18,61	7,81	15,15	8,77	0,143
TLC litre	6,70	1,67	6,35	1,60	0,562
TLC %	106,61	21,25	106,15	22,17	0,954
VC litre	3,77	0,86	3,37	0,93	0,229
VC %	97,50	15,45	95,08	14,82	0,665
RV litre	2,98	1,09	2,93	1,03	0,873
RV %	132,22	45,02	135,08	54,70	0,936
IC litre	2,32	0,58	1,98	0,78	0,179
MVV	73,94	28,40	62,23	35,88	0,319

Tablo 4.8’de PHT’u olan ve olmayan KOAH’lı hastalarda KPET parametrelerinin ve serum NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması görülmektedir. Serum NT-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.8: PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında KPET ve NT-proBNP parametreleri

	Pulmoner HT				
	Yok		Var		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	P
AT VO ₂ ml/kg/dk	12,97	4,71	13,82	2,96	0,588
AT VO ₂ L/dk	1,05	0,37	0,95	0,33	0,376
AT VCO ₂	1,09	0,38	0,99	0,34	0,462
AT VEO ₂	37,94	6,90	38,42	8,54	0,689
AT VECO ₂	36,47	6,41	37,17	8,49	0,859
PVO ₂ L/dk	1,35	0,34	1,13	0,40	0,119
PVO ₂ ml/kg/dk	17,24	4,11	16,50	3,60	0,607
PVCO ₂ L/dk	1,55	0,44	2,01	2,81	0,492
PVE	51,77	15,95	43,59	18,48	0,198
VE/VCO ₂	33,65	5,35	32,55	11,59	1,000
PET CO ₂	4,66	0,66	4,68	0,82	0,936
Solunum rezervi	18,64	21,11	22,67	24,28	0,669
Nabız rezervi	39,61	16,70	36,92	14,96	0,534
O ₂ sunumu	9,56	3,36	12,27	4,39	0,331
Egzersiz süresi sn	289,44	101,72	213,08	106,47	0,052
NT-proBNP	112,47	95,04	82,81	60,23	0,331

Tablo 4.9’da PHT’u olan ve olmayan KOAH’lı hastalarda ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Sağ ventrikül atım hacimleri (SVEF) açısından PHT’u olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). PHT’u olan KOAH grubunda SVEF değeri $\% 44,38 \pm 4,07$ iken; PHT olmayan KOAH grubunda ise $\% 49,78 \pm 4,72$ idi.

Tablo 4.9: PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında EKO parametreleri

	Pulmoner HT				
	Yok		Var		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
SVEF	49,78	4,72	44,38	4,07	0,002
SV diyastolik çap	34,07	7,69	32,34	8,96	0,569
SV sistolik çap	17,09	5,12	16,95	4,69	0,935
Em	10,48	2,70	9,05	2,29	0,131
Am	14,84	4,43	12,48	1,58	0,077
Em/Am oranı	0,71	0,20	0,72	0,16	0,848
Tapse	2,26	0,29	2,27	0,65	0,967
Triküspid E	53,06	14,31	47,46	9,62	0,439
Triküspid A	52,56	12,66	50,69	7,05	0,606
E/A	1,00	0,25	0,93	0,25	0,701
SA çapı	3,25	0,38	3,48	0,42	0,117
SV çapı	2,97	0,28	2,98	0,32	0,908

KOAH ve kontrol grubu arasında SF-36 yaşam kalitesi anket parametreleri açısından emosyonel rol güçlüğü, ağrı ve fiziksel rol güçlüğü parametrelerinde anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). PHT’u olan ve olmayan KOAH’lı hastalar arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 4.10 ve 4.11).

Tablo 4.10: KOAH ve kontrol gruplarında SF-36 anketi parametrelerinin karşılaştırılması

	KOAH		Kontrol		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Fiziksel fonksiyon	68,06	20,40	91,75	12,70	0,088
Mental sağlık	61,62	17,88	68,18	15,30	0,474
Genel sağlık	49,94	18,24	71,95	10,51	0,518
Vitalite	62,98	17,70	73,33	15,06	0,961
Emosyonel rol güçlüğü	69,35	44,12	96,25	12,23	0,018
Ağrı	83,23	23,17	93,75	16,10	0,036
Sosyal fonksiyon	87,90	17,23	94,38	12,48	0,092
Fiziksel rol güçlüğü	54,83	38,05	75,55	32,16	0,040

Tablo 4.11: PHT’u olan ve olmayan KOAH gruplarında SF-36 anketi parametrelerinin karşılaştırılması

	Pulmoner HT				
	Yok		Var		P
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Fiziksel fonksiyon	69,17	21,02	66,54	20,25	0,730
Mental sağlık	63,16	18,98	59,49	16,74	0,582
Genel sağlık	52,00	15,40	47,08	21,91	0,495
Vitalite	63,33	16,99	62,50	19,33	0,900
Emosyonel rol güçlüğü	75,00	39,30	61,54	50,64	0,661
Ağrı	82,39	22,26	84,38	25,24	0,775
Sosyal fonksiyon	89,58	15,01	85,58	20,31	0,473
Fiziksel rol güçlüğü	51,85	32,78	58,97	45,45	0,592

Hasta grubunda serum NT-proBNP düzeyi ile sigara tüketimi, solunum fonksiyon testi verileri ve ekokardiyografi parametrelerinin birbiri ile ilişkisine bakıldığında PAB, FEV₁ litre, FEV₁ yüzde, FVC yüzde, IC litre, VC litre, sigara tüketimi ile anlamlı ilişki olduğu bulundu. Sigara tüketimi ve PAB ile aralarında pozitif ilişki; solunum fonksiyon testi verileri ile aralarında negatif ilişki vardı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: KOAH grubunda serum NT-proBNP düzeyi ile sigara, yaş, SFT ve EKO parametrelerinin ilişkisi

	NT-Pro BNP	
	rho	p
PAB	0,651	0,016
Triküspid E	-0,126	0,377
Triküspid A	0,090	0,530
E/A	-0,186	0,190
Tapse	0,005	0,974
Em	-0,154	0,281
Am	0,068	0,635
Em/Am oranı	-0,182	0,202
SV EF%	-0,093	0,514
SA çapı	0,079	0,584
SV çapı	0,185	0,194
SV diyastolik çap	0,140	0,329
SV sistolik çap	0,111	0,438
Sigara p/yıl	0,354	0,025
Yaş	0,422	0,002
FEV ₁ litre	-0,439	0,001
FEV ₁ %	-0,269	0,049
FVC %	-0,295	0,035
IC litre	-0,407	0,003
VC litre	-0,544	0,000

Hasta grubunda serum NT-proBNP düzeyi ile KPET parametreleri karşılaştırıldığında AT'de VO₂, VCO₂ değerleri ile PVO₂, O₂ sunumu değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: KOAH grubunda serum NT-proBNP ile KPET parametrelerinin ilişkisi

	NT-proBNP	
	rho	p
AT VO ₂ ml/kg/dk	-0,462	0,001
AT VO ₂ L/dk	-0,372	0,008
AT VCO ₂	-0,372	0,008
PVO ₂ L/dk	-0,441	0,001
PVO ₂ ml/kg/dk	-0,527	0,000
O ₂ sunumu	-0,388	0,005
VE/VCO ₂	-0,041	0,776
PET CO ₂	0,071	0,621

KOAH'lı hasta grubunda ekokardiyografik olarak sağ ventrikül diyastolik işlevlerini yansıtan parametreler karşılaştırıldığında; sağ ventrikül Em, Am dalgaları ve Em/Am oranı, Tapse, triküspid E dalgası, E/A oranı ve sağ ventrikül çapı ile FEV₁ litre arasında; Em, Am dalgaları ve Em/Am oranı ve Tapse ile IC ve VC litre değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu. (p<0,05), (Tablo 4.14-4.15).

Tablo 4.14: EKO sağ ventrikül parametreleri ile FEV₁, FVC, TLC değerleri arasındaki ilişki

	FEV ₁ litre		FVC litre		TLC litre	
	rho	p	rho	p	rho	P
PAB	-0,138	0,653	-0,188	0,539	-0,494	0,086
SV EF	0,349	0,012	0,161	0,387	-0,119	0,523
SV diyastolik çap	0,133	0,353	-0,065	0,727	-0,143	0,442
SV sistolik çap	0,144	0,313	-0,119	0,524	-0,091	0,626
Em	0,610	0,000	0,088	0,638	0,142	0,445
Am	0,393	0,004	0,032	0,864	0,065	0,728
Em/Am oranı	0,421	0,002	-0,014	0,940	-0,065	0,729
Tapse	0,466	0,001	0,411	0,022	0,444	0,012
Triküspid E	0,344	0,013	0,072	0,700	0,080	0,670
Trküspid A	-0,078	0,587	-0,271	0,141	-0,110	0,555
E/A	0,348	0,012	0,226	0,221	0,084	0,652
SA çapı	-0,130	0,363	0,106	0,571	0,273	0,138
SV çapı	-0,333	0,017	-0,195	0,293	-0,288	0,116

Tablo 4.15: EKO sağ ventrikül parametreleri ile VC, RV, IC değerleri arasındaki ilişki

	VC litre		RV litre		IC litre	
	rho	p	rho	p	rho	P
PAB	-0,164	0,592	-0,546	0,054	-0,091	0,767
SV EF	0,330	0,018	-0,268	0,144	0,359	0,010
SV diyastolik çap	0,061	0,671	-0,196	0,291	0,162	0,256
SV sistolik çap	-0,028	0,844	-0,087	0,640	0,066	0,647
Em	0,380	0,006	0,078	0,677	0,513	0,000
Am	0,235	0,047	0,136	0,466	0,408	0,003
Em/Am oranı	0,275	0,049	-0,166	0,372	0,249	0,078
Tapse	0,405	0,003	0,255	0,167	0,426	0,002
Triküspid E	0,039	0,837	0,128	0,494	0,137	0,462
Triküspid A	-0,207	0,144	0,066	0,723	-0,027	0,849
E/A	0,272	0,058	-0,003	0,986	0,236	0,095
SA çapı	-0,071	0,621	0,261	0,156	-0,053	0,713
SV çapı	-0,119	0,406	-0,397	0,027	-0,084	0,559

Tablo 4.16 ve 4.17de KOAH'lı grupta EKO verileri ile KPET arasındaki ilişkiye baktığımızda sağ ventrikül atım hacmi, sağ ventrikül diyastolik işlevini yansıtan Em dalgası ve SVEF ile O₂ sunumu arasında anlamlı ilişki bulduk. Triküspid E dalgası ile E/A oranı ile AT'de oksijen tüketimi arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0,05).

Tablo 4.16: KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül EKO verileri ile VE/VECO₂, O₂ sunumu, PVO₂'nin ilişkisi

	VE/VECO ₂		O ₂ sunumu		PVO ₂ ml/kg/dk	
	rho	p	rho	p	rho	P
PAB	-0,314	0,296	-0,244	0,423	-0,436	0,136
SV EF	-0,188	0,312	0,382	0,034	0,106	0,572
SV diyastolik çap	-0,235	0,203	0,103	0,582	-0,144	0,440
SV sistolik çap	-0,102	0,587	0,080	0,670	-0,155	0,405
Em	-0,006	0,974	0,357	0,049	0,007	0,969
Am	-0,068	0,716	0,266	0,148	0,043	0,818
Em/Am oranı	-0,054	0,773	0,171	0,359	-0,017	0,928
Tapse	0,100	0,591	0,287	0,118	0,002	0,993
Triküspid E	0,068	0,715	0,231	0,212	-0,092	0,623
Triküspid A	-0,233	0,207	0,031	0,867	-0,069	0,711
E/A	0,137	0,461	0,227	0,219	0,001	0,994
SA çapı	-0,036	0,848	0,187	0,315	0,046	0,805
SV çapı	-0,526	0,002	-0,003	0,989	-0,149	0,425

Tablo 4.17: KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül EKO verileri ile solunum rezervi, ATVO₂, ATVEO₂'nin ilişkisi

	solunum rezervi		AT VEO ₂		AT VO ₂ L/dk	
	rho	p	rho	P	rho	P
PAB	0,072	0,815	-0,255	0,424	-0,290	0,361
SV EF	0,095	0,610	-0,141	0,466	0,190	0,324
SV diyastolik çap	0,157	0,398	-0,330	0,080	0,162	0,401
SV sistolik çap	0,084	0,653	-0,246	0,199	0,173	0,369
Em	0,220	0,235	-0,012	0,951	0,261	0,172
Am	0,137	0,464	-0,114	0,557	-0,008	0,965
Em/Am oranı	0,095	0,612	-0,013	0,948	0,291	0,125
Tapse	0,214	0,249	0,056	0,772	0,233	0,224
Triküspid E	-0,074	0,691	-0,085	0,662	0,381	0,042
Triküspid A	0,217	0,240	-0,047	0,808	-0,200	0,299
E/A	-0,212	0,252	-0,159	0,410	0,569	0,000
SA çapı	0,109	0,559	-0,291	0,126	0,221	0,249
SV çapı	-0,195	0,294	-0,412	0,056	0,202	0,294

Hasta grubunda KPET parametreleri ile SFT ölçümleri arasında özellikle AT değerleri ve PVO₂, O₂ sunumu değerleri ile FEV₁, IC ve VC arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: KOAH'lı hastalarda KPET ve SFT parametrelerinin ilişkisi

	FEV ₁ litre		FVC %		IC		VC	
	Rho	P	rho	p	rho	P	rho	P
AT VO ₂ ml/kg/dk	0,570	0,000	0,360	0,011	0,397	0,005	0,449	0,001
AT VO ₂ L/dk	0,670	0,000	0,306	0,032	0,569	0,000	0,537	0,000
AT VCO ₂ L/dk	0,671	0,000	0,297	0,038	0,572	0,000	0,530	0,000
PVO ₂ L/dk	0,771	0,000	0,435	0,001	0,639	0,000	0,604	0,000
PVO ₂ ml/kg/dk	0,663	0,000	0,501	0,000	0,441	0,001	0,521	0,000
O ₂ sunumu	0,696	0,000	0,373	0,007	0,719	0,000	0,624	0,000
VE/VCO ₂	-0,116	0,416	0,098	0,495	-0,033	0,817	0,083	0,562
PETCO ₂	-0,108	0,449	-0,299	0,053	-0,138	0,334	-0,176	0,217

Hasta grubunda solunum fonksiyon testinde FEV₁, FVC, IC ve VC ile SF-36 yaşam kalitesi anket parametreleri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: SF-36 anketi parametreleri ile SFT değerlerinin ilişkisi

	FEV ₁ lt		FVC %		FEV ₁ %		IC		VC	
	rho	P	rho	p	rho	P	Rho	p	rho	P
Fiziksel fonksiyon	0,688	0,000	0,490	0,000	0,654	0,000	0,538	0,000	0,509	0,000
Mental sağlık	0,230	0,105	0,105	0,461	0,224	0,114	0,157	0,271	0,151	0,291
Genel sağlık	0,614	0,000	0,392	0,004	0,595	0,000	0,338	0,015	0,352	0,011
Vitalite	0,368	0,008	0,278	0,049	0,319	0,022	0,355	0,010	0,316	0,024
Emosyonel rol güçlüğü	0,403	0,003	0,243	0,086	0,395	0,004	0,376	0,007	0,284	0,043
Ağrı	0,305	0,030	0,268	0,057	0,314	0,025	0,257	0,049	0,271	0,054
Sosyal fonksiyon	0,218	0,124	0,210	0,139	0,286	0,052	0,135	0,345	0,134	0,348
Fiziksel rol güçlüğü	0,403	0,003	0,113	0,431	0,322	0,021	0,327	0,019	0,303	0,031

Tablo 4.20 ve 4.21’de SF-36 anketi parametreleri ile KPET verileri arasındaki ilişki analizinde fiziksel fonksiyon, genel sağlık ve fiziksel rol güçlüğü ile AT’de VO₂ ve VCO₂, PVO₂, O₂ sunumu arasında ilişki olduğu görüldü. Emosyonel rol güçlüğü ile PVO₂ ve O₂ sunumu arasında anlamlı ilişki saptandı. Mental sağlık, ağrı ve sosyal fonksiyon skalaları ile egzersiz değişkenleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 4.20: SF-36 anketi parametreleri ile AT’de VO₂, VCO₂’nin ilişkisi

	AT VO ₂ ml/kg/dk		AT VO ₂ L/dk		AT VCO ₂	
	rho	p	rho	P	rho	p
Fiziksel fonksiyon	0,483	0,000	0,522	0,000	0,511	0,000
Mental sağlık	0,136	0,350	0,128	0,382	0,117	0,424
Genel sağlık	0,404	0,004	0,450	0,001	0,451	0,001
Vitalite	0,144	0,323	0,185	0,202	0,171	0,241
Emosyonel rol güçlüğü	0,212	0,144	0,212	0,145	0,226	0,118
Ağrı	0,188	0,195	0,125	0,392	0,132	0,368
Sosyal fonksiyon	0,205	0,157	0,190	0,192	0,198	0,173
Fiziksel rol güçlüğü	0,265	0,046	0,271	0,060	0,280	0,049

Tablo 4.21: SF-36 anketi parametreleri ile PVO₂, O₂ sunumu ve VE/VCO₂’nin ilişkisi

	PVO ₂ L/dk		PVO ₂ ml/kg/dk		O ₂ sunumu		VE/VCO ₂	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Fiziksel fonksiyon	0,520	0,000	0,493	0,000	0,445	0,001	-0,167	0,243
Mental sağlık	0,204	0,150	0,207	0,146	0,169	0,236	0,046	0,750
Genel sağlık	0,487	0,000	0,508	0,000	0,374	0,007	-0,107	0,455
Vitalite	0,255	0,070	0,203	0,153	0,304	0,030	0,059	0,680
Emosyonel rol güçlüğü	0,372	0,007	0,344	0,013	0,404	0,003	-0,113	0,429
Ağrı	0,258	0,068	0,336	0,056	0,234	0,098	0,016	0,912
Sosyal fonksiyon	0,199	0,162	0,177	0,214	0,064	0,653	-0,057	0,693
Fiziksel rol güçlüğü	0,412	0,003	0,390	0,005	0,354	0,011	-0,222	0,117

Tablo 4.22 ve Tablo 4.23'te SF-36 yaşam kalitesi anketi verileri ile EKO sağ ventrikül bulguları arasındaki ilişki görülmektedir. Fiziksel fonksiyon ile triküspid E, sağ ventrikül Em, Am arasında anlamlı ilişki bulundu. Genel sağlık algısı, SVEF, Em, Am ile ilişkili saptandı. Vitalite ile SVEF, triküspid E ve E/A oranı arasında anlamlı ilişki vardı. Ağrı sağ ventrikül Am ile ilişkili, emosyonel rol gücü Am ve SVEF ile anlamlı ilişkiliydi.

Tablo 4.22: SF-36 anketi parametreleri ile triküspid E,A ve E/A oranı ve Tapse arasındaki ilişki

	Triküspid E		Triküspid A		E/A		Tapse	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Fiziksel fonksiyon	0,301	0,032	-0,045	0,754	0,304	0,030	0,242	0,087
Mental sağlık	0,211	0,137	-0,041	0,774	0,255	0,071	-0,149	0,296
Genel sağlık	0,247	0,081	-0,084	0,559	0,262	0,064	0,287	0,041
Vitalite	0,315	0,024	-0,060	0,678	0,277	0,049	0,081	0,572
Emosyonel rol gücü	0,104	0,466	0,091	0,524	0,102	0,475	0,063	0,663
Ağrı	-0,016	0,911	0,058	0,684	-0,052	0,720	0,105	0,464
Sosyal fonksiyon	0,111	0,439	-0,170	0,234	0,253	0,073	-0,008	0,954
Fiziksel rol gücü	0,068	0,636	0,107	0,456	0,028	0,844	0,146	0,305

Tablo 4.23: SF-36 anketi parametreleri ile sağ ventrikül Em, Am, Em/Am oranı ve SVEF arasındaki ilişki

	Em		Am		Em/Am oranı		SVEF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Fiziksel fonksiyon	0,462	0,001	0,454	0,001	0,147	0,304	0,244	0,085
Mental sağlık	0,029	0,839	0,113	0,429	-0,123	0,390	0,385	0,055
Genel sağlık	0,387	0,005	0,333	0,017	0,145	0,309	0,237	0,094
Vitalite	0,178	0,211	0,159	0,264	-0,034	0,812	0,332	0,017
Emosyonel rol gücü	0,251	0,076	0,304	0,030	0,060	0,678	0,512	0,000
Ağrı	0,184	0,195	0,294	0,037	-0,075	0,602	0,101	0,482
Sosyal fonksiyon	0,168	0,238	0,239	0,092	-0,106	0,461	0,036	0,802
Fiziksel rol gücü	0,196	0,169	0,222	0,118	0,021	0,881	0,245	0,083

5. TARTIŞMA

KOAH tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ 2002 Dünya Sağlık raporuna göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir. Türkiye’de 5 milyon kişiyi etkilemekte ve her yıl 25 bin kişinin ölümüne neden olmaktadır. KOAH ülkemizin önemli bir sağlık sorunudur ve ilerleyen yıllarda prevalansında, morbidite ve mortalitesinde artışlar olacağı düşünülmektedir (6). Hastalık ilerledikçe nefes darlığında artış, egzersiz kapasitesinde kötüleşme izlenir. Sağ ventrikül işlev bozukluğu ileri dönem KOAH hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Bunun en önemli nedeni hipoksiye bağlı PAB’da artış olması ve dolayısıyla sağ ventrikül yüklenmesidir. Bu hastalıkta PHT’un gelişmesi fonksiyonel durum ile yaşam kalitesini bozmakta ve mortaliteyi artırmaktadır.

KOAH’da PHT gelişmesi kötü prognozun göstergesidir. PHT, KOAH’lı hastalarda yavaş gelişen bir kardiyovasküler komplikasyondur. PHT zamanla sağ ventrikül yetmezliğine yol açarak, sağ ventrikülde yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açmaktadır. Sol ve sağ ventrikül yetmezliğinin ilk bulgusu diyastolik işlevlerin bozulmasıdır. PHT’da sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi sonucunda ilk olarak diyastolik işlevler bozulmaktadır. KOAH’lı hastalarda ağır PHT gelişmeden önce sağ ventrikül diyastolik işlevlerin bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (62, 63).

KOAH’ta hava akımı kısıtlanması arttıkça ve pulmoner gaz değişimi bozuldukça prevalansı artmaktadır. Bu hastalarda PHT’un hastalığın ileri evrelerinde ve özellikle gaz değişiminin bozulduğu, hipoksik, FEV₁’i %50’nin altında olan hastalarda daha sık görüldüğü çalışmalarda bildirilmektedir (64,65). Bu sonuçları destekleyen şekilde çalışmamızda da PHT olgularında FEV₁ değerinin, PHT’u olmayan KOAH grubundan daha düşük olduğu, hastaların PHT’u olmayan KOAH’lı hastalara göre daha ileri evrede olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametreler olan triküspid E, A, E/A oranı, sağ ventrikül Em, Am dalgası ve Em/Am oranı hasta ve kontrol gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Erken dolum hızı (E), sağ ventrikül miyokardial erken dolum hızı Em dalgası, Em dalgasının miyokardial geç dolum hızı Am dalgasına oranı (Em/Am) hasta grupta kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. Bu sonuçlar, KOAH’lı hastalarda diyastolik işlevlerin gerileyebileceğini düşündürdü.

Sağ ventrikül diyastolik işlevini yansıtan bir parametre olan Tapse değeri, KOAH'lı hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklı ve KOAH grubunda daha düşüktü. Ayrıca, Tapse, ağır evre KOAH'ta orta evre KOAH'a göre daha düşüktü ($p<0,05$). Sağ ventrikül diyastolik parametrelerinden Triküspid E dalgası açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ancak ağır evre KOAH'ta orta evreye göre daha düşüktü. KOAH'lı hastalarda FEV₁ ile sağ ventrikül diyastolik parametrelerden; miyokardiyal Em dalgası, Em/Am oranı, Tapse, Triküspid E dalgası ve E/A oranı arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuçların ışığında, KOAH'ın evresi ilerledikçe sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin de hastalıktan olumsuz yönde etkilendiğini düşündük. Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak KOAH'ın evresi ile diyastolik işlevin de kötüleştiği gösterilmiş ve erken dönemdeki KOAH'lı hastaların takibinde EKO'nun önemi üzerinde durulmuştur (66). Triküspid E dalgası açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamasının, hasta sayısının azlığına ve KOAH'lı hastalarda hiperinflasyon sebebiyle ekokardiyografik görüntü kalitesinin yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Marangoni ve arkadaşları, PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı hastalarda ekokardiyografide triküspid E/A oranının anlamlı olarak PHT grubunda azalmış olduğunu saptamışlar (67). Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı hastalarda ekokardiyografide PHT'lu olgularda SV boyutlarında artış ve triküspid E dalga hızında azalma, E/A oranında azalma olduğu gösterilmiştir (68). Caso ve arkadaşları PHT'u olan (n:23) ve olmayan (n:20) KOAH'lı hastalar ile sağlıklı olguların (n:20) alındığı çalışmalarında KOAH ve kontrol grupları arasında ekokardiyografik parametreler arasında açısından anlamlı fark bulmuşlar, PHT'u olan ve olmayan KOAH olguları arasında istatistiksel farklılık bulamamışlardır (69).

Kronik PHT'u olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise ekokardiyografide sağ ventrikül miyokardiyal diyastolik parametrelerinden Em ve Am değerlerinde PHT olan grupta farklılık saptanmıştır (70). Çalışmamızda, PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı hastalarda, EKO görüntülerini değerlendirdiğimizde parametreler arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak triküspid E dalgası izole KOAH grubuna göre daha düşüktü. Gruplar arasında fark bulamamamızın nedeninin; 1) Çalışmamıza aldığımız hastaların ekokardiyografide ölçülen PAB değerlerinin hafif düzeyde yüksek oluşuna, 2) PHT'u olan (n:13) ve olmayan (n:18) olguların sayısının az oluşuna, 3) Çalışmamıza alınan olgularımızın PHT tanılarının altın

standart olan kateterizasyon ile doğrulanamamış olmasına, 4) KOAH'lı olgularda, göğüs kafesinde meydana gelen değişiklikler, hava hapsi vb. değişikliklere bağlı olarak ekokardiyografinin kısıtlayıcı yönlerine bağlı olabileceğini düşündük. Daha fazla sayıda olgu ile ve sağ kalp kateterizasyonu ile olguların değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

BNP, PHT'da sağ ventrikülde artan gerilime bağlı olarak miyokarddan salgılanan bir hormondur. PTE'ye bağlı gelişen PHT'u olan olgularda BNP seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada BNP düzeylerinin arttığı ve BNP seviyeleri ile PHT'un prognozu arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiş (71). KOAH'lı hastalarda ise, FEV₁ ile ilişkili olarak artan hipoksik değişiklikler nedeniyle PAB ve dolayısıyla sağ ventrikül duvar geriliminin artması sonucu BNP salgılanmasında artış olmaktadır. Bu mekanizmalar nedeni ile KOAH'lı hastalarda serum BNP değerinin artması PHT'un şiddeti ile ilişkilidir ve bu hastalarda PHT tanısı ve şiddetinde girişimsel olmayan bir yöntem olarak önerilmiştir (72).

Bazı çalışmalarda sol kalp yetmezliğinde BNP artışı egzersiz kapasitesinde bozulma ile ilişkili bulunmuş (73). Henüz tanı veya tarama amaçlı kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın, akut veya kronik akciğer hastalıklarına ikincil gelişen PHT'lı olgularda da serum BNP düzeyinin arttığı bildirilmiştir (74).

Çalışmamızda KOAH ve kontrol grubu arasında serum NT-proBNP seviyelerini karşılaştırdığımızda, KOAH'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0.05$). Lang ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde BNP düzeyini KOAH olgularında kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (75).

Bozkanat ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastalarda FEV₁ ve FVC ile serum NT-proBNP arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (76). Çalışmamızda serum NT-proBNP ile FEV₁, FVC, IC ve VC arasında negatif ilişki saptadık. KOAH evrelerine göre NT-proBNP düzeyine baktığımızda ise, ağır evre KOAH grubunda (n:10) orta evreye (n:21) göre daha yüksek bulduk. PHT olgularında FEV₁ değerinin PHT'u olmayan KOAH grubundan daha düşük olduğunu saptadık.

KOAH'lı olgularda ekokardiyografik olarak PAB ile NT-proBNP arasında anlamlı saptanan ilişki vardı. Benzer sonuçlar, Bando ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir (77). Araştırmacılar, PHT'u olan KOAH olgularında serum BNP düzeylerini, PHT olmayan KOAH hastalarında daha yüksek bulmuşlar. Leuchte ve arkadaşları sağ kalp kateterizasyonu ile

PAB>35 mmHg olan KOAH olgularında artmış BNP düzeyi ile belirgin PHT arasında anlamlı ilişki bulunmuşlar (74).

Bu sonuçlara dayanarak, solunum fonksiyon testinde ağır derecede bozulma olan hastalarda PHT gelişimine bağlı olarak serum NT-proBNP düzeyinin PHT'ü düşündürücü non invazif bir belirteç olabileceğini düşündük. Ayrıca, PHT vakalarında FEV₁'i daha düşük bulmamız, NT-proBNP'nin PAB ile pozitif; FEV₁ ile negatif ilişkili olması nedenleri ile NT-proBNP düzeylerinin ileri evre KOAH'lı hastalarda prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündük.

Yapılan çalışmaların aksine; PHT'ü olan ve olmayan KOAH'lı grubunda serum NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu sonucun ekokardiyografik incelemenin KOAH'lı hastalarda teknik yetersizliğe bağlı olabileceğini düşündük.

NT-proBNP kardiyak ventriküllerden miyofibrillerin gerilmesi sonucu salgılanmaktadır. Yapılan bir çalışmada ekokardiyografide sağ ventrikül diyastolik parametreler ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmış (78). Biz çalışmamızda NT-proBNP düzeyi ile EKO'da sağ ventrikül diyastolik parametreler arasında ilişki bulamadık. Bu durum ekokardiyografik ölçümlerin yetersizliğine bağlı olabilir.

Çalışmamızda serum NT-proBNP düzeyi ile hastaların yaşı arasında ilişki olduğunu saptadık. Literatürde yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeyinin yaşla ilişkisinin olduğu ve bu durumun yaşla birlikte ventrikül kompliyansındaki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir (79).

KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi düşüktür (80). Hastalar genellikle nefes darlığına bağlı egzersiz intoleransı tanımlarlar. Bunun nedeni hava akımı kısıtlanmasına bağlı olarak egzersize ventilasyon cevabındaki bozulmadır (81). Ayrıca KOAH'lı hastalarda pulmoner gaz değişim anomalileri ile birlikte depresyon eğilimi ya da nefes darlığı nedeniyle sedanter yaşam sürmeleri de egzersiz kapasitesindeki bozulmadan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (82).

KOAH'ta fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi hastalığın seyrini belirlemek açısından önemlidir. FEV₁ hastalık şiddetini belirlemede en sık kullanılan parametredir ancak solunum fonksiyon testleri, egzersiz kapasitesini belirlemede yetersiz kalmaktadır. KPET,

KOAH'lı olgularda egzersiz fizyolojisi ve egzersizde kısıtlanma nedenleri hakkında detaylı sonuçlar vermektedir.

Çalışmamızda KOAH'lı hasta grubunda PVO_2 , O_2 sunumu, solunum rezervi, AT'de VO_2 ve VCO_2 değerleri ile egzersiz süreleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu. Bu durum KOAH'da beklenildiği gibi düşük egzersiz kapasitesini göstermektedir (83). Çalışmamızda FEV_1 , KPET parametrelerinden $ATVO_2$ ve PVO_2 değerleri ile ilişkili bulundu. Ayrıca IC ve VC ile KPET parametreleri de ilişki görülmektedir. Bu sonuçlar KOAH'da egzersiz kapasitesi ile, egzersizde artan ventilatuar ihtiyacın karşılanmasında en önemli parametrelerin inspiratuar kapasite ve vital kapasite olması ile açıklanabilir. PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı olgular arasında ise, KPET parametreleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Riley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kateterizasyon ile PAH'u saptanan 9 hastada CO_2 için ventilatuar eşdeğer olan VE/VCO_2 oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, pulmoner gaz değişimindeki yetersizlik ve perfüzyon/ventilasyon dengesindeki bozulmayı yansıttığı belirtilmiştir (84). Yasunobu ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kardiyak kateterizasyon ile tanı konulan PAH'lu (n:29) hastalarda $PETCO_2$ değerleri, sağlıklı gruba göre anlamlı farklı ve daha düşük bulunmuştur (85). Çalışmamızda ise, $VE/VECO_2$ oranının ve $PETCO_2$ değerinin, PHT'u olan ve olmayan KOAH'lı hastalar arasında farklı olmadığı görüldü. Bu sonuç, KPET'in hafif şiddetteki PHT'u belirlemede ağır evredeki olgulara göre daha yetersiz olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda, KOAH'lı hastalarda O_2 sunumu değeri ile sağ ventrikül diyastolik işlev parametrelerinden miyokardiyal Em dalgası ile pozitif ilişkiliydi. AT'de VO_2 değeri ile yine sağ ventrikül diyastolik işlevini yansıtan triküspid E dalgası ve triküspid E/A oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulduk ($p=0,000$). Bu nedenle, AT değerlerinin hafif şiddetteki PHT'lu olgularda PHT'u ve sağ ventrikül diyastolik işlev bozukluğunu pik değerlere göre daha iyi yansıttığını düşündük.

Çalışmamızda NT-proBNP ile KPET parametrelerinin ilişkisine baktığımızda AT'de VO_2 , VCO_2 , PVO_2 değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki olduğu görüldü. Kruger ve arkadaşlarının bisiklet egzersiz protokolü ile yaptıkları bir çalışmada, kalp yetmezliği olan 70 olguda; serum BNP düzeyi ile PVO_2 ve AT değerleri arasında negatif ilişki olduğunu saptanmıştır (73). Bu bulgular; serum NT-proBNP düzeylerinin orta ve ileri evre KOAH'ta egzersiz kısıtlanmasını yansıtabilen bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

NT-proBNP sol kalp sistolik ve diyastolik işlev bozukluklarında tanısal değeri yüksek olan bir hormondur (86). Günümüzde izole sol ventrikül fonksiyon bozukluklarında dispne ve egzersiz kısıtlanmasına yönelik çok sayıda çalışma vardır (58,73,87). Ancak sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin egzersiz kısıtlanmasına etkisini araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmamızda ise, sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri ile serum NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte KOAH grubunda serum NT-proBNP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti. KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül diyastolik işlev parametrelerinin daha düşük olması nedeni ile serum NT-proBNP'nin KOAH'lı hastalarda gelişebilecek sağ ventrikül diyastolik işlev bozukluğunu erken dönemde gösterebilen bir belirteç olabileceği görüşündeyiz.

Yaşam kalitesi her bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal anlamda sağlığının bir göstergesidir. Çalışmamızda hastalarımızın yaşam kalitesini değerlendirmek amacı ile SF-36 anketini uyguladık. Hastaların fiziksel fonksiyon, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık gibi algılarını, KOAH'da solunum fonksiyon testinde hava akım hızları ve statik akciğer volümleriyle ilişkili bulduk. Bu sonuç, literatürle uyumluydu ve KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlanmasının şiddetine, hava hapsine ve solunumsal kısıtlanmaya bağlıydı (88).

Çalışmamızda SF-36 genel sağlık yaşam kalitesi anketi ile KPET'te ölçülen parametreler arasında da ilişki saptandı. Özellikle fonksiyonel durum, emosyonel ve rol güçlüğü, genel sağlık skalalarıyla PVO₂, AT değerleri arasında pozitif ilişki vardı. Literatürde de KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesi ile SF-36 anketi ile belirlenen yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (82,89).

Çalışmamızda SF-36 genel sağlık yaşam kalitesi anketi ile sağ ventrikül EKO bulguları arasında ilişki vardı. Fonksiyonel durum; EKO'da sağ ventrikül Em, Am, triküspid E ve E/A oranı ile anlamlı ilişkiliydi. Genel sağlık parametreleri ile Em, Am ve Tapse arasında anlamlı ilişki bulundu. Vitalite skalası, triküspid E ve E/A oranı ile anlamlı ilişkiliydi. Bu durum bize EKO'da sağ ventrikül diyastolik işlevlerde bozulmanın egzersizde kısıtlanmaya etkili olabileceğini düşündürdü. Literatürde, ekokardiyografik ölçümler ve genel sağlık yaşam kalitesi anketleri ile yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır.

Hastalarda PHT varlığı ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulamadık. Bu sonucun, hastalarımızın hafif şiddette PHT'unun olmasına ve bu nedenle PHT varlığının hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilememesine bağlı olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; orta ve ileri evre KOAH olgularında egzersiz kısıtlanmasına, hava akımı kısıtlanmasına ek olarak, sağ ventrikül diyastolik işlevlerde bozulma ve PHT gelişiminin olumsuz yönde katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Çalışmamızın sonuçları da özellikle diyastolik disfonksiyon varlığının KOAH'ın şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Ekokardiyografi egzersiz performansı bozulmuş hastalarda ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvazif bir yöntemdir. Ancak KOAH'lı hastalarda da hiperinflasyon nedeniyle yetersiz görüntü kalitesi ve objektif olamayan sonuçlar elde edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesindeki değişiklikleri erken dönemde yönetebilmek amacı ile serum NT-proBNP düzeyi ölçümünün PHT ve sağ diyastolik disfonksiyonu invazif olmayan bir şekilde ve tarama amaçlı göstermek için kullanılabileceği inancındayız. Bu konuda daha çok sayıda olguda ve PHT tanısının kardiyak kateterizasyon ile doğrulandığı orta-ağır şiddette PHT'ü olan KOAH'lı hastalarda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında sağ ventrikül diyastolik parametrelerden biri olan Tapse, KOAH'lı hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Diyastolik işlevi yansıtan diğer parametreler (miyokardiyal Em dalgası, Em/Am oranı, triküspid E dalgası ve E/A oranı) istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına karşın; KOAH'lı hastalarda daha düşük bulundu. PHT'u olan ve olmayan hasta grubunda ekokardiyografik ölçümlerde farklılıklar görülmedi.

KOAH'lı hastalarda FEV₁ ile sağ ventrikül diyastolik parametrelerden; miyokardiyal Em dalgası, Em/Am oranı, Tapse, triküspid E dalgası ve E/A oranı arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgular KOAH'ın evresi ilerledikçe sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin olumsuz yönde değiştiğini gösterdi.

Ekokardiyografik olarak PAB ile serum NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

KOAH ve kontrol grubu arasında serum NT-proBNP düzeylerini karşılaştırdığımızda, KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Serum NT-proBNP düzeyi ile FEV₁, FVC, IC ve VC arasında negatif bir ilişki vardı. Ayrıca PHT'lu olgularda FEV₁ değeri PHT'u olmayan KOAH'lı hastalara göre daha düşüktü. Serum NT-proBNP düzeyi ile KPET parametrelerinin ilişkisine baktığımızda AT'de VO₂, VCO₂, PVO₂ değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptadık. Ayrıca serum NT-proBNP düzeyi ile PAB arasında da pozitif ilişki vardı.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, KOAH'lı hastalarda KPET parametrelerinden PVO₂, O₂ sunumu, solunum rezervi, AT'de VO₂ ve VCO₂ değerleri daha düşük bulundu. FEV₁, IC ve VC ile KPET parametrelerinden AT ve PVO₂ değerleri arasında pozitif ilişki vardı. PHT olan ve olmayan gruplar arasında ise KPET parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

KPET parametrelerini ekokardiyografik sağ ventrikül ölçümleriyle karşılaştırdığımızda; O₂ sunumu değerinin sağ ventrikül miyokardiyal Em dalgası ile pozitif ilişkili olduğunu bulduk. AT'de VO₂ değeri ile yine sağ ventrikül diyastolik işlevini yansıtan triküspid E dalgası ve E/A oranı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı.

KOAH'lı hastaların SF-36 yaşam kalitesi anketinde fiziksel fonksiyon, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık gibi algıları, KOAH'ta solunum fonksiyon testinde hava akım hızları ve statik akciğer volümleriyle anlamlı ilişkide bulundu.

SF-36 genel sağlık yaşam kalitesi anketi ile KPET'te ölçülen parametreler ve sağ ventrikül EKO bulguları arasında ilişki saptandı. Özellikle fonksiyonel durum, emosyonel rol güçlüğü, genel sağlık skalalarıyla PVO2, AT değerleri arasında pozitif bir ilişki vardı. Özellikle fonksiyonel durum ile triküspid E, Em, Am, Tapse arasında ilişki olduğu görüldü. Genel sağlık skalası ile Tapse, Em, Am ilişkiliydi. Vitalite ile triküspid E, E/A oranı ve SVEF arasında anlamlı ilişki saptandı.



7.KAYNAKLAR

1. Takaruka M, Harada T, Fukuno H. Echocardiographic detection of occult cor pulmonale during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography* 1999; 16: 127-134.
2. Global İnitative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2005.
3. Sin D, Man P. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2003; 107: 1514-1519.
4. 2010 Türk Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu.
5. Global İnitative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated, Chapter1; 1-6, 2008.
6. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Derneği* 4. Kış okulu.
7. Samurkaşoğlu B. Güncel bilgiler ışığında KOAH. 2003; 9-12.
8. Burrows B, Knudson RJ, Cline M, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 115: 195-205, 1977.
9. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK. Passive Smoking Exposure and risk of COPD Among Adults in China: The Guangzhou Biobank Cohort Study *Lancet* 2007; 370: 751-7.
10. Global Adult Tobacco Survey Türkiye Sonuçları 2009.
11. Eugler G, Abbey DE, Magie AR, Hodgkin J. Chronic obstructive pulmonary disease symptom effects of long-term cumulative exposure to ambient levels of total oxidants and nitrogen dioxide in California seventh-day adventist residents. *Arch Environ Health* 42: 213-222, 1987.
12. Wedzicha JA. COPD exacerbations: defining their cause and preventions. *Lancet* 370: 786-96, 2007.
13. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177-84.
14. 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.
15. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitripsindeficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2: 155-160, 1996.
16. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and astma. *Am. Rev. Respir dis* 1987; 136 (1): 225-44.
17. Vollmer VM. Epidemiology of COPD: Overview and the US perspective. *Eur respir J* 2003; 22: Supp 43: 1-3.
18. Molfino NA. Current thinking on genetics of COPD. *CURR Opin Pulm Med* 2007; 13: 107-13.
19. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic Suscebility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Issue 38), 84-99, 2006.
20. Britton JR, Pavord ID, Richards KA. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1383-7.
21. Barker DJ, Godfrey KM, Fall. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-75.
22. Pride N. Smoking, allergyand airways obstruction: revival of the “Dutch hypothesis” *Clin allergy* 1986; 16: 3-6.

23. Tashkin DP, Altose MD, Bileecker ER. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310.
24. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (ed), Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2003. s: 21-33.
25. Saette M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 17-20.
26. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi: Sistemik hastalık olarak KOAH. *Solunum* 1: 56-65, 2002.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009 (update) www.goldcopd.com.
28. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel başvuru kitabı:1.cilt, s 1224-64.
29. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
30. Naeije R. Pulmonary vascular function. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Circulation: Diseases and their Treatment*. London: Arnold, 2004: 3-13.
31. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliot CG, Gaine SP, Gladwin MP, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43-54.
32. Weitzenbulm E, Chaouat A, Canuet M, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 458-70.
33. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219-24.
34. Yıldırım N. KOAH fizyopatolojisi. In Umut S, Yıldırım N. Ed. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005: 58-70.
35. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 101: 731-6, 1998.
36. Brent BN, Berger HJ, Matthay RA, Mahler D, Pytlik L, Zaret BL. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease. A combined radionuclide and hemodynamic study. *Am J Cardiol* 5: 255-262, 1982.
37. Smiley I, Rich S, McLaughlin VV, eds. *Cardiology Clinics: The Right Ventricle*. Philadelphia, WB Saunders Company, 10:pp. 1-196, 1992.
38. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 75: 374-377, 1995.
39. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part 1. *Circulation* 105; 1387-1393, 2002.
40. Murphy JG. *Mayo Clinic Cardiology Review*, Second ed, 39-49, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000.
41. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*, Second ED, 1-21, Lippincott Williams&Wilkins, Minnesota, 1999.

42. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku Doppler Ekokardiyografi. Turk J Echocardiography 2000; 2: 35-41.
43. Habib GB, Zoghbi WA: Doppler assesment of right ventricular filling Dynamics in systemic hypertension. Am Heart J 1992; 124:1313-20.
44. Slager CJ, Hooghoudt TE, Serruys PW, Schuurbiers JC, Reiber JH, Meester GT, Werdouw PD. Quantitative assessment of regional left ventricular motion using endocardial landmarks. J Am Soc Echocardiogram 1991; 4: 131-9.
45. Pineda H, Haas F, Axen K, Haas A. Accuracy of pulmonary function tests in predicting exercise tolerance in chronic obsrtuctive pulmonary disease. Chest 1984; 86: 564-567.
46. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Crit Care Med 2003; 167: 211-77.
47. Umut S, Yıldırım N. Egzersiz fizyolojisi ve egzersiz testleri. Akciğer fonksiyon testleri 11: 105-126, 2004.
48. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ (eds). Principles of exercise testing and interpretation.
49. Ulubay G, Eyüboğlu F: Kardiyopulmoner egzersiz testleri. İç: Çöplü L, Kaya A, ED. Solunum Hastalıkları. Ankara: Poyraz, 2007: 44-51.
50. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effects of natriuretic peptides and their interrelation with Endothelin 1. Cardiovascular Drugs and Therapy; 2003; 14: 99-112.
51. Sudoh T. Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in pucine braine. Nature 1988; 332: 78-81.
52. 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.
53. Sudoh T, Maekavva K, Kojima M. Cloning and sequence analysis of DNA encoding, a precursor for human natriuretic peptide. Biochem Biophy Res Commun. 1989; 159: 1427-34.
54. 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.
55. Levy J, Morgan J, Brovvvn E. Other complications of ESRD. Oxford Handbook of Dialysis. 2 ed. New York.
56. Grez M, Fleming JT, Stenhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vazodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature 1986; 324: 473-6.
57. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. J Elin Endocrinol Metab 1996; 81: 3871-6.
58. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazenegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 105: 595-601, 2002.
59. J Phua, TK Lim, KH Lee. B type natriuretic peptide: Issues fort he intensivist and pulmonologist. Crit Care Med 2005; 33: 2094-13.
60. Atasever A, Kaçmaz Ö, Bacakoglu F. Stabil kronik obstrüktif akciğer olgularında yaşam kalitesini etkileyen faktörler. Ed: Çöplü L, Selçuk T, Toraks Dergisi 6(1): Nisan 2005.
61. Ware JE, Sherbourne CD, The MOS 36-item Short-Form Health Survey(SF-36).1. Conceptual framework and item selection. Med Care, 30: 473-483, 1992.

62. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350-355.
63. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshigana T. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001; 42: 483-493.
64. Oswal-Mammosar M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics of chronic obstructive pulmonary disease of emphysematous type. *Respiration* 1991; 58: 304-10.
65. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-36.
66. Karabulut A, İltimur K. Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Evrelerine Göre Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005. 32; 3: 145-148.
67. Marangoni S, Scalvani S, Schena M, Vitacca M, Quadri A, Levi G. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease. *Eur Resp J* 5; 438-443, 1992.
68. Özer N, Tokgözoğlu L, Çöplü L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiography* 14; 557-561, 2001
69. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, Liccardo B, Martinello AR, Mininni N. 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 Echocardiography* 14; 970-977, 2001.
70. Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barash E. Interrogation of the tricuspid annulus by doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 95; 101-104, 2001.
71. L Cabanes, B Richaud –Thiriez, Y Fulla, Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
72. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM. Natriuretic peptides, respiratory disease and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-6.
73. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718-722.
74. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzaphel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-365.
75. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992; 83: 529-3.
76. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of International Medical Research* 2005; 33: 537-544.
77. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-514.
78. K.G. Blyth, B.A. Groenning, P.B. Mark. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction. *Eur Respir J* 2007; 29 : 737-744.
79. Maisel AS. B type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential, *Rev Cardiovascular Med* 2001; 2: 13-8.

80. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994; 15: 305-326.
81. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 693-704.
82. KOAH'lı olgularda depresyon durumu, solunum fonksiyon testi, egzersiz performansı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ulubay G, Ulaşlı SS, Akıncı B, Görek A, Akçay Ş. *Tüberküloz ve toraks dergisi* 2009; 57: 169-176.
83. O'Donnel DE, Revill S, Webb K. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
84. Riley MS, Porszasz J, Engelen MP, Brundage BH, Wasserman K. Gas Exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 63-70.
85. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ Abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-46.
86. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, Redfield MM. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc* 78; 481-486, 2003.
87. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28; 988-994, 1996.
88. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health related quality of life with COPD. *Chest* 1999; 116: 1632-7.
89. Katsura H, Yamada K, Kida K. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 624-30.