



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
AKUT ALEVLENMELERİN KARDİYAK ETKİLERİ**

Dr. Sinem ÖZBAY ÖZYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
AKUT ALEVLENMELERİN KARDİYAK ETKİLERİ**

Dr. Sinem ÖZBAY ÖZYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
AKUT ALEVLENMELERİN KARDİYAK ETKİLERİ**

Dr. Sinem ÖZBAY ÖZYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışmanlar: Prof. Dr. Osman AKIN SERDAR

Prof. Dr. Esra UZASLAN

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	31
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	63
Ekler.....	71
Teşekkür.....	75
Özgeçmiş.....	76

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akut alevlenme, hipoksemi ve sistemik inflamasyon gibi bir çok nedenler ile kardiyak etkiler meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, KOAH akut atak ile hastaneye başvuran hastaların ürik asit, ürik asit kreatinin oranı ve kardiyak etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan, KOAH akut ataklı olgularda ürik asit düzeylerinin ve kardiyak değişikliklerinin araştırıldığı 25 hasta alındı.

Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksemi sınıflamasına göre olguların sırasıyla ürik asit ve ürik asit/kreatinin ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda $5,7\pm 2,09$ mg/dl ve $7,32\pm 3,0$; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda $6,4\pm 2,1$ mg/dl ve $7,01\pm 2,9$; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda $6,7\pm 2,0$ mg/dl ve $9,1\pm 1,8$ olarak saptandı. Üç gruptaki ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla $p:0,97$ ve $0,76$) rağmen, hipoksi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü.

Olguların standart EKG'lerinde aritmi olmayan 8 olgu bulundu. Aritmi olanlardan 8 tanesinde AES, 4 tanesinde VES, 6 tanesinde AF gözlenirken 19 olgu NSR' de idi. Holter EKG' de tüm olgularda aritmi gözlendi. Olguların 20 tanesinde AES, 24 tanesinde VES, 13 tanesinde AF, 6 tanesinde VR gözlenirken 19 olgu NSR' de idi.

Olguların standart EKG'lerinde aritmi sıklığı %64 idi. Aritmilerin %77' sini atriyal, %23' ünü ventriküler aritmiler oluşturuyordu. Holter EKG' de tüm olgularda aritmi vardı. Aritmilerin %52' sini atriyal, %48' ini ventriküler aritmiler oluşturuyordu.

Standart EKG' sinde aritmi tespit edilen akut ataktaki 17 KOAH hastasının holter EKG' leri detaylı olarak incelendi. Atriyal aritmisi yüksek derecede saptanan hastalarda yüksek dereceli ventriküler aritmi olduğu, atriyal aritmisi düşük dereceli olanlarda ise düşük dereceli ventriküler aritmilerin olduğu görüldü.

Olguların arteriyel kan gazı parsiyel oksijen basıncı, hipoksi sınıflandırılmasına göre atriyal ve ventriküler aritmi derece sıklığı incelendi. Hipoksemi derinleştikçe aritmilerin derecesinin arttığı görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. (Sırasıyla $p= 0,729; 0,405$)

Olgulardaki atriyal aritmilerin yüksek derecede ve ventriküler aritmilerin ise daha çok düşük derecede olduğu görüldü.

Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksi sınıflamasına göre olguların sırasıyla AS ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda $1498,00\pm699,35$; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda $2095,09\pm883,31$; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda $2077,66\pm99,15$ olarak saptandı. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 düzeylerine göre, AS değerleri 846-3382 arasında değişmekte olup ortalama $1859,17\pm788,10$ idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksi dereceleri ile AS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. ($p=0,017$)

Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksi sınıflamasına göre olguların sırasıyla ejeksiyon fraksiyon ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda $\%58,81\pm6,38$; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda $\%60,54\pm7,21$; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda $\%65,00\pm9,64$ olarak saptandı. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 düzeylerine göre, ejeksiyon fraksiyon değerleri $\%50-72$ arasında değişmekte olup ortalama $\%60,32\pm7,08$ idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksemi dereceleri ile ejeksiyon fraksiyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p= 0,67$).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atağı olan hastaların ortalama PAB ile EF arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0.550$, $p<0.05$).

Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksemi sınıflamasına göre olguların sırasıyla çıkan aorta çapı ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda $36,54 \pm 2,84$ mm; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda $34,00 \pm 4,31$ mm; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda $33,00 \pm 7,00$ mm olarak saptandı. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂ düzeylerine göre, çıkan aorta değerleri 25-41 mm arasında değişmekte olup ortalama $35,00 \pm 4,15$ mm idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksi dereceleri ile çıkan aorta ölçümleri arasında istatikselsel olarak anlamlılık bulundu (p= 0,041). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atağı olan hastalarda, hipoksemi derinliği şiddetlendikçe çıkan aorta çapının daha az olduğu görüldü. Uzun süreli KOAH aort genişlemeleri için bir risk faktörü olsada, KOAH atak atağının hipoksemi şiddeti ile aort genişlemeleri arasında bir ilişki olmadığı bu çalışma sonucunda söylenebilir.

Sistemik bir hastalık olan KOAH' ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça UA ve UA/Kr oranının etkilenmediği, arteriyel sertliğin arttığı, ejeksiyon fraksiyonunun etkilenmediği, kardiyak aritmilerin ve çıkan aorta çapının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, KOAH akut atağında PAB ile EF arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenme, ürik asit, kardiyak aritmiler, arteriyel sertlik, ejeksiyon fraksiyon.

SUMMARY

Cardiac Effects of Acute Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can result in cardiac effects due to acute exacerbation, hypoxemia and systemic inflammation. In our study, we investigated uric acid, uric acid to creatinine ratio and cardiac effects of COPD with the acute exacerbation in patients who were admitted to the hospital.

This study includes 25 patients who had been admitted with acute exacerbation of COPD according to GOLD Diagnosis and treatment guidelines between May and December 2011. Uric acid levels measured in blood samples which was taken from patients, cardiac arrhythmias were investigated with Holter electrocardiogram device, ejection fraction and pulmonary artery pressure values were calculated by echocardiography. Arterial stiffness parameters were measured from left radial artery with applanation tonometry method at supine positions.

Hypoxemia was classified as mild, moderate and severe according to arterial blood gas parameters (partial pressure of oxygen PaO_2). Average uric acid (UA) and uric acid to creatinine ratio (UA/C) values were respectively 5.7 ± 2.09 mg/dl and 7.32 ± 3.0 in patients with mild hypoxemia, 6.4 ± 2.1 mg/dl and 7.01 ± 2.9 in those with moderate hypoxemia, and 6.7 ± 2.0 mg/dl and 9.1 ± 1.8 in those with severe hypoxemia. While no statistically significant correlation was found between UA and UA/C values in the three groups (respectively, $p=0.97$, $p=0.76$), these values were found to increase along with increasing severity of hypoxemia.

Standard ECG showed no arrhythmia in 8 patients, atrial extrasystoles (AEs) in 8 and ventricular extrasystoles (VEs) in 4. Atrial fibrillation (AF) was observed in 6 patients and normal sinus rhythm (NSR) - in 19. Holter ECG showed arrhythmia in all patients. AEs were seen in 20

patients, VEs - in 24 and AF - in 13. Ventricular rhythm was observed in 6 patients and NSR - in 19.

According to standard ECG, arrhythmia incidence was 64%. Atrial arrhythmias constituted 77% of cases, while 23% were ventricular. According to Holter ECG, the incidence was 100%, with 52% of the arrhythmias atrial and 48% ventricular.

The Holter ECGs of 17 patients whose standard ECGs showed arrhythmias were examined in detail. Patients with high-rate atrial arrhythmias were seen to have high-rate ventricular arrhythmias, while those with low-rate atrial arrhythmias had low-rate ventricular arrhythmias.

Atrial and ventricular arrhythmia rates were examined in correlation with the degree of hypoxemia. Arrhythmia rates were seen to increase along with increasing severity of hypoxemia, although the correlation was not statistically significant (respectively, $p=0.729$, $p=0.405$).

Atrial arrhythmias tended to be high-rate while ventricular arrhythmias were generally low-rate.

Average arterial stiffness (AS) measurements was 1498.00 ± 699.35 dyne.sn.cm⁻⁵ in patients with mild hypoxemia, 2095.09 ± 883.31 dyne.sn.cm⁻⁵ in those with moderate hypoxemia, and 2077.66 ± 99.15 dyne.sn.cm⁻⁵ in those with severe hypoxemia. Arterial stiffness measurements varied between 846-3382 dyne.sn.cm⁻⁵, with the total average being 1859.17 ± 788.10 dyne.sn.cm⁻⁵. There was a statistically significant correlation between severity of hypoxemia and AS measurements ($p=0.017$).

Average ejection fraction (EF) rate was $58.81 \pm 6.38\%$ in those with mild hypoxemia, $60.54 \pm 7.21\%$ in those with moderate hypoxemia, and $65.00 \pm 9.64\%$ in those with severe hypoxemia. EF rate varied between 50-72%, with the total average being $60.32 \pm 7.08\%$. No statistically significant correlation was found between EF and the severity of hypoxemia ($p=0.67$).

A positive correlation was found between average pulmonary artery pressure and EF ($r=0.550$, $p<0.05$).

Average ascending aortic diameter (AOD) was 36.54 ± 2.84 mm in patients with mild hypoxemia, 34.00 ± 4.31 mm in those with moderate

hypoxemia, and 33.00 ± 7.00 mm in those with severe hypoxemia. AOD varied between 25-41 mm, with the total average being 35.00 ± 4.15 mm. A statistically significant correlation was found between AOD and the severity of hypoxemia ($p=0.041$). AOD generally tended to be lower in COPD patients with higher degree of hypoxemia. While long-term COPD is considered a risk factor for aortic dilation, we found no correlation between hypoxemia during COPD attacks and aortic dilation in our study.

As severity of hypoxemia during acute exacerbations of COPD increases, UA, UA/C and ejection fraction remain unchanged, while arterial stiffness increases and cardiac arrhythmias and ascending aorta diameter decrease. There is also a positive correlation between pulmonary artery pressure and ejection fraction.

Key Words: Acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease, uric acid, cardiac arrhythmias, arterial stiffness, ejection fractio.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara anormal kronik inflamatuvar cevabına bağlı tamamen geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlaması ve tekrarlayan akut alevlenmeler ile karakterize bir hastalıktır (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, KOAH'ın sistemik etkiler olarak adlandırılan akciğer dışı bulgularının olduğu tanımlanmıştır. Bu etkilerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve izlenmesinde veya yönetiminde prognostik öneme sahiptir (2).

Serum ürik asit (UA) düzeyi pürin katabolizmasının son ürünüdür ve hipoksiye neden olan durumlar pürin yıkılımının tetikleyicisidir. Yapılan bir çok çalışmada, hipoksiye neden olan KOAH, konjestif kalp yetersizliği, pulmoner tromboembolizm, primer pulmoner hipertansiyon, miyokard infarktüsü gibi hastalıklarda serum ürik asit düzeyinin arttığı gösterilmiştir (3).

Çeşitli solunum yolu hastalıklarına sekonder olarak kalpte değişiklikler olduğu ve bu durumun elektrokardiyografiye (EKG) yansıdığı gösterilmiştir (4).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme dönemlerinde, özellikle kardiyak aritmilerin 24 saatlik holter kaydı ile artmış olduğu gösterilmiştir (5).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının kardiyak etkilerinin kesinleştirilmesinde, ekokardiyografinin (EKO) invazif olmayan, daha yararlı, kolay uygulanabilen ve kabul edilebilir bir işlem olduğu gösterilmiştir (6).

Sistemik vasküler direnç diğer adıyla arteryel sertlik (AS), kardiyovasküler risk açısından bağımsız bir göstergedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda AS' nin artmış olduğu gösterilmiştir (7). Kardiyovasküler hastalık riski yüksek toplumlarda AS oranının yüksek olduğu nabız dalga hızı (NDH) ile gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda, KOAH' lı hastaların akut alevlenme dönemlerinde sistemik ve özellikle kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini belirlemek için

kan gazı parametreleri, serum ürik asit düzeyleri, ürik asit/kreatinin oranı, standart EKG ve 24 saatlik Holter EKG kayıtlarında aritmiler, ekokardiyografi bulgularında ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı, çıkan aorta çapının araştırılması amaçlandı.

1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

1.1 Tanım

Kronik obstuktif akciğer hastalığı, Amerikan Toraks Derneği (ATD) ve Avrupa Solunum Derneğinin (ASD) ortak kararında, havayolu kısıtlanmasının tam geri dönüşümü olmayan tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Havayolu kısıtlanması, sigara başta olmak üzere zararlı partiküllere ve gazlara karşı oluşan anormal hava yolu cevabı ile ilişkili olan, genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Kronik obstüktif akciğer hastalığı mortalitesi ve morbiditesi bilinen, sistemik bir hastalıktır. Dünyadaki ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. Gelecek yıllarda, mortalitesinin ve görülme sıklığının artacağı ön görülmektedir (9).

Kronik obstuktif akciğer hastalığında kronik bronşit, amfizem, küçük havayollarını tutan hastalık (obliteratif bronşiolit) olmak üzere altta yatan üç önemli patoloji yer almaktadır.

Kronik bronşit, başka bir pulmoner veya kardiyak nedene bağlı olmayan, iki yıl içinde üç ay üst üste öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının olması şeklinde tanımlanır.

Amfizem ise, patolojik bir tanımlamadır ve akciğerin gaz alışverişini yapan bölümlerinin distansiyonu ve yıkımı şeklinde tanımlanır (10).

Kronik obstuktif akciğer hastalığı, akciğerleri etkilemesine rağmen, önemli derecede sistemik etkiler de oluşturabilmektedir.

1.2 Epidemiyoloji

Her yıl dünyada sadece KOAH nedeni ile yaklaşık 2,5 milyon insan hayatını kaybetmekte, 29 milyon insanda ise sakatlık nedeniyle yaşam yılı

kayıpları meydana gelmektedir (11, 12). Kronik obstuktif akciğer hastalığı, insidans olarak tüm dünyada onikinci sırada ve ölüm nedeni olarak dördüncü sırada görülmektedir. Yaşam süresi ve kalitesinde yol açacağı kayıplar nedeni ile 2020 yılında beşinci sırayı ve ölüm nedeni olarak üçüncü sırayı alması beklenmektedir. Dünya sağlık örgütünün raporuna göre, tüm dünyada KOAH' ın prevalansı ortalama %0,8 olarak bildirilmiştir. Kronik obstuktif akciğer hastalığının ölüm oranı yaş ile birlikte artmakta ve 75 yaş üstünde en üst düzeye ulaşmaktadır (13).

Dünyada KOAH' lı hastaların %25-40' ı, Türkiyede ise %8,4' ü tanı almaktadır. Dünyada 40 yaş üstünde KOAH prevalansının %40, Türkiye' de Adana ilinde yapılan bir çalışmada ise %19,2 (erkeklerde %28,5; kadınlarda %10,3) olduğu bildirilmiştir (14). Sağlık Bakanlığının yürüttüğü Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında KOAH'ın en sık görülen ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olduğu, sakatlık nedenleri içinde sekizinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (15).

1.3 Tanı

Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörleri ile karşılaşma hikayesi olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. Hastalığın tanısı için spirometri yapılması gerekir. Bronkodilatatör tedavisi sonrası geri dönüşümü tam olmayan havayolu kısıtlılığının zorlu ekspirator kapasitenin ilk 2. saniyesinde $ZEK1/ZVK < \%70$ olarak doğrulanması ile hastalığın kesin tanısı konulmaktadır (9). Bulgular tek başına tanısal olmamakla beraber, birden fazla bulgunun bir arada olması KOAH olasılığını artırır (10). Spirometre yapılması sigara içenlerde, öksürüğü ve dispnesi olanlarda, bol balgam çıkaranlarda veya çevresel yada mesleki madde maruziyeti durumlarında tavsiye edilmektedir. Spirometrik sınıflandırma, tedaviye yanıtın izlenmesinde, mortalitenin belirlenmesinde yararlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Tablo 1) (1).

Tablo-1: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ayırıcı tanısı spirometrik sınıflandırılması

Şiddeti	Bronkodilatatör sonrası ZEK1/ZVK	%ZEK1
Risk altında[‡]	>0.7	≥80
Hafif KOAH	≤0.7	≥80
Orta KOAH	≤0.7	50-80
Şiddetli KOAH	≤0.7	30-50
Çok şiddetli KOAH	≤0.7	<30 + kronik solunum yetersizliği bulgusu

ZEK1:İlk ikinci saniyedeki zorlu ekspirum kapasitesi, ZVK: Zorlu vital kapasite. ‡: Sigara içenler ve hava kirliliğine maruz kalanlar, öksürük, balgam ve dispnesi olanlar.

1.4 Ayırıcı Tanı

Sürekli hava yolu kısıtlanması olan kronik astmadan, KOAH' ın ayırt edilmesi eskiden beri en zor olan tanı problemi olmuştur. Ayırım bazen mümkün olmayabilir, bazı klinik özelliklerin varlığı ya da yokluğu, iki hastalık arasında kesin tanıyı koymak için yararlı olabilmektedir. Hikayede, sigaranın fazla içilmesi, görüntülemelerde amfizem bulgularının olması, diffüzyon kapasitesinin azalması ve kronik hipokseminin bulunması daha çok KOAH' ı düşündürmelidir. Atopi varlığı, glukokortikoid ve bronkodilatatör verilmesi ile spirometrede belirgin düzelme durumunda ise daha çok astma tanısı düşünülmektedir. Kistik fibrozis, bronşektazi, bronşiolitis obliterans (nakil, kimyasal inhalasyon, şiddetli viral enfeksiyon ve diğer nedenler ile ilişkili) gibi uzun süreli hava yolu kısıtlılığı yapan spesifik nedenler de KOAH' tan dışlanmalıdır (Tablo 2) (9, 16).

Tablo-2: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ayırıcı tanısı

Tanı	Özellikler
KOAH	Orta yaşta başlar, yavaş ağırlaşan semptomlar, uzun süre sigara içme hikayesi
Astma	Erken başlangıç, semptomların gece ya da sabah erken görülmesi, alerji, rinit ya da ekzema öyküsünün olması, aile hikayesi, genellikle geri dönen havayolu darlığı
Konjestif kalp yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde raller duyulması, telegrafide kardiyomegali olması, pulmoner ödem, SFT' de hava yolu darlığı olmadan volüm kısıtlılığı olması
Bronşektazi	Çok fazla pürülan balgam çıkarma, genellikle bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olması, oskültasyonda kaba raller duyulması, akciğer grafisi ya da BT' de bronşial dilatasyon ya da bronş duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Her yaşta başlayabilmesi, akciğer grafisinde infiltrasyonların görülmesi, mikrobiyolojik testlerle teyit edilmesi, yaşanan yerde tüberküloz prevalansının yüksek olması
Bronşiolitis obliterans	Genç yaşlarda ve sigara içmeyenlerde görülmesi, romatoid artrit hikayesinin olması, zararlı gazlara maruz kalma, BT' de hipodens alanların izlenmesi
Diffüz parabronşiolitis	Genellikle sigara içmeyen erkeklerde izlenir, hemen hemen hepsinde kronik sinüzit vardır, akciğer grafisinde ve yüksek çözünürlüklü BT' de diffüz, küçük, sentrilobüler hiperinfiltrasyonların görülmesi

1.5 Risk faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için en büyük risk faktörü sigara içmektir. Sigara içenlerin yalnızca küçük bir kısmında semptomatik hastalık oluşmaktadır (17). Sigara, mesleki ve çevresel toz ve gazlara maruz kalma, herediter α -1 antitripsin (α -1AT) eksikliği, KOAH gelişiminde belirlenmiş olan risk faktörleridir. Muhtemel risk faktörleri arasında hava kirliliği, pasif sigara dumanına maruz kalma, solunum infeksiyonları, bronş aşırı duyarlılığı, genetik ve ırk sayılabilir (18). KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan α -1AT eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucudur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde rol oynayan kesin ve olası risk faktörleri aşağıdaki Tablo 3' de gösterilmiştir (9).

Tablo-3: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ayırıcı tanısı için risk faktörleri

Genetik faktörler
Partiküllerle karşılaşma
<ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı• Mesleki toz (organik, inorganik)• Hava kirliliği (açık, kapalı ortam, kötü havalandırma ortamları)
Akciğer büyüme ve gelişmesindeki sorunlar
Oksidatif stres
Yaş
Cinsiyet
Solunum yolu enfeksiyonları
Sosyoekonomik durum (meslek, biomas yıkım ürünleri ile karşılaşma)
Beslenme
Komorbidite
Diyet
α-1 antitripsin eksikliği
Hava yolu aşırı duyarlılığı
Atopi
Düşük doğum ağırlığı
Aile öyküsü

1.5.1 Genetik Faktörler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı polijenik hastalığın ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneğidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının gelişmesinde aile ve ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin katkıda bulunduğu

gösterilmiştir (17). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi için en iyi bilinen genetik risk faktörü enflamatuvar hücrelerden salınan ve yıkıcı enzimleri bloke eden, bir proteaz enzim inhibitörü olan α -1AT eksikliğidir. Genetik zincir analizi sayesinde, KOAH' a yatkınlığı gösteren genin 2q olduğu saptanmıştır. Genetik çalışmalarında, KOAH patogenezinde transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1), mikrozomal epoksit hidrolaz 1 (mEPHX 1) ve tümör nekroz faktör alfa 10 (TNF α) rol aldığı gösterilmiştir (19). Konjenital α -1AT enzim eksikliği, serum α -1AT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (20). Kalıtsal α -1AT eksikliği günümüzde KOAH, gelişimine neden olduğu bilinen tek genetik anormalliktir.

Alfa-1 antitripsin eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucu ortaya çıkar. Bu genetik hastalıktan; nispeten genç yaşta şiddetli KOAH gelişenlerle (özellikle onların kardeş ve ailelerinde varsa) az veya hiç sigara içmeyenlerde şüphe edilmelidir (20).

Matriks metalloproteinazların (MMP) akciğerde enflamasyon ve amfizem gelişmesinde rol aldığı hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir. Yine, yapılan çalışmalarda, glutatyon S transferaz enzim eksikliği olan durumlarda ve sitokrom P4501A1 mutasyonunda KOAH gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (9).

1.5.2 Sigara

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda en sık karşılaşılan risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre, solunum fonksiyon anormallikleri, solunum semptomları prevalansı daha yüksek ve KOAH mortalitesi, günlük ZEK1' deki azalma daha fazla olarak saptanmıştır. Sigara içenlerden daha düşük oranlarda olmasına rağmen sigara içmeyenlere göre, sigara ve puro içen KOAH' lı hastalarda mortalite ve morbidite oranları yüksek saptanmıştır. Bir çok ülkedeki diğer tütün içicileri de KOAH için risk altındadır. Sigara içenlerde, KOAH için risk doza bağımlıdır. Sigara içilmeye başlandığı yaş, yıllık tüketilen paket sayısı ve şimdiki sigara durumu, KOAH mortalitesini göstermektedir. Tüm sigara içenlerde KOAH' ın önemli klinik

bulguları görülmemekte ve bu durum ile ilişkili olarak her bir birey için genetik risk faktörlerinin de rol aldığı düşünülmektedir. Pasif sigara içimi, çevresel sigara ile karşılaşma olarak bilinmekte ve akciğerlerde inhalan gaz ve partiküllerin birikmesi ile KOAH ve solunum semptomlarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Sigara içen hamilelerde ise intra uterin gelişme geriliği, akciğer gelişmesi ve immün sistemin etkilenmesi görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, biyomas yakıtlarının kullanımı ile kapalı alanlarda hava kirliliği özellikle kadınlarda KOAH' a katkıda bulunabilmektedir (10).

1.5.3 Mesleki toz ve kimyasallar

Kronik obstruktif akciğer hastalığı riski için mesleki maruziyetler tahmin edilenin altında görülmektedir. Fakat sigara içilmeksizin yeterli yoğunlukta ve sürede mesleki maruziyetler KOAH gelişmesine neden olabilmektedir. Sigara içmek bu olasılığı dahada artırmaktadır (9). Mesleki maruziyet, inorganik, organik tozlar, kimyasal ajanlar, ve gazlardan oluşmaktadır. NHANES III çalışmasının sonuçları göre ABD' deki KOAH olgularının %19,2' sinin iş ortamı kaynaklı ve aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31,1' inden sorumlu olduğu saptanmıştır. Amerikan Toraks Derneği tarafından KOAH' lı hastaların semptomatik ve fonksiyon bozukluğu olanlarının tahmini olarak % 10-20' sinde mesleki maddelerle karşılaşma olduğu yayınlanmıştır (21).

1.5.4 Hava kirliliği

Odun, hayvan gübresi, bitki artıkları ve kömürlerin yanması yada kötü işleyen bir soba, çok yüksek oranlarda kapalı hava kirliliğine neden olabilmektedir. Yetersiz havalandırılmış konutlar ve biyokütle ile pişirme ve ısıtmalar kapalı hava kirliliğinin KOAH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Biyokütle dumanıyla karşılaşma ile akut belirtilerin oluşması, KOAH için önemli bir belirteç olarak saptanmıştır. Türkiyede yapılan bir çalışmada, kırsal alanlarda yaşayan sigara içmeyen kadınlarda, biyokütle duman kirliliğiyle karşılaşmanın KOAH gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür (23). Meksika' lı kadınlarda yapılan çalışmalarda, odun dumanıyla karşılaşmanın kronik bronşit ve kronik hava yolu obstruksiyonuna

katkıda bulunduğu saptanmıştır (24). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ũlkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas ũrũnleriyle karşılaşmanın sorumlu olduğu gŕsterilmiřtir.

1.5.5 Akciğer gelişimini etkileyen faktŕrler

Hamilelikte annenin sigara işmesi dũřũk doğum ağırlığına neden olmakta ve KOAH sıklığını 12,5 kat artırmaktadır. Dũřũk doğum ağırlığına sahip hastalarda sık viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlar gŕrũlmekte, bu da dũřũk solunum fonksiyonlarına sebep olmaktadır. Dũřũk solunum fonksiyonlarına sahip hastalarda, KOAH gelişme riskinin arttığı gŕsterilmiřtir. Erişkinlerde yapılan ęalıřmalarda, doğum ağırlığı ile ZEK1 arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (25-27).

1.5.6 Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik durum ve KOAH gelişimi arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Fakat, iç ve dış hava kirliliğine maruziyet, kalabalık, kŕtũ beslenme ve diğer faktŕrler ile dũřũk sosyoekonomik durum arasındaki net bir ilişki bulunmamaktadır (28, 29).

1.5.7 Beslenme

Malnũtrisyon ve kilo kaybı, kas kitlesini ve solunum kaslarının gũcũnũ azaltmaktadır. Hayvan ęalıřmalarında, açlık ve anabolik/katabolik durumlarının amfizem gelişimi ile ilişkili olduğu gŕsterilmiřtir. Kronik kilo kaybı olan anoreksiya nervosa gibi hastalığa sahip kadınlarda akciğer BT' sinde amfizem benzeri değişiklikler saptanmıştır (30-32).

1.5.8 Astma

Son yıllarda yapılan ęalıřmalara gŕre, astma ve hava yolu hiperreaktivitesi bulunanlarda, bulunmayanlara gŕre KOAH riski 12,5 kat artmaktadır. Astmalı hastalar ũzerinde yapılan uzun sũreli prospektif bir ęalıřmada bu hastaların %20' sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği gŕrũlmũřtũr. Astmalı hastalarda yıllar iğerisinde ortaya ęıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya ęıkabilecek astma-KOAH birlikteliği yũzdesinden yũksektir (33).

1.5.9 Cinsiyet

Cinsiyetin, KOAH gelişme riskini belirlemede rolü açık değildir. Geçmişteki çalışmalarda, KOAH gelişme riski ve mortalitenin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu rakamlar sigara içimindeki değişimler nedeniyle hemen hemen eşit bulunmaktadır (9).

1.5.10 Enfeksiyon

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar hava yolu enflamasyonu oluşturarak, KOAH' ın patogenezi, alevlenmesine ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. GOLD kılavuzuna ve yapılan bir çok çalışmaya göre, KOAH alevlenmesinin en önemli nedenlerinden bir tanesi trakeobronşiyal enfeksiyonlardır. Çocukluk çağında sık akciğer enfeksiyonu geçiren hastaların erişkin çağda akciğer fonksiyonlarında azalma ve sık solunum semptomları geçirdiği bir çok çalışmalar gösterilmiştir. Hava yolu aşırı duyarlılığı olan çocuklarda, şiddetli enfeksiyonlar sık oluşmakta ve bu durumda KOAH için bir risk faktörü olarak görülmektedir (34). Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda enfeksiyonlar pnömoni, abse, ampiyem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar arasında sıklıkla hemofilus influenza, streptokok pnömonia, moraksella kataris ve çok ağırlaşmış KOAH' lılarda psödomonas aeriginosa gibi mikroorganizmalar görülmektedir. HIV enfeksiyonuna sahip KOAH' lı hastalarda çok hızlı ilerleyen akciğer fonksiyonlarında azalma görülmektedir (35, 36).

1.6 Prognoz ve Doğal Seyir

Kronik obstruktif akciğer hastalığı genellikle ilerleyici bir hastalıktır, doğal seyrinde değişkenliğe sahiptir ve tüm bireylerin zaman içinde seyri aynı olmamaktadır. Kronik öksürük ve balgam bazı hastalarda belirginken, diğer hastalarda efor dispnesi ön plandadır. Bazı KOAH' lı hastalarda akciğer fonksiyonlarında hızla azalma gözlenirken, bazılarında ise kabaca stabil bir azalma görülmektedir. Çoğu KOAH' lı hastada havayolu obstruksiyonu irreversibl gözlenirken, bir kısmında ise reversibl hava yolu kısıtlaması gözlenmektedir. Önemli olan, KOAH' lı hastalarda zararlı ajanlarla karşılaşmayı azaltarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve düzenli tedavi

ile semptomları kontrol ederek hayat kalitesini artırmaktır (38). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicileri ZEK1' deki azalma ve sigara içilmesidir. Diğer faktörler ise pasif sigara içiciliği, genetik faktörler, yaş, hava yolu hiperreaktivitesi, eozinofili, atopi hikayesidir (38). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam süresini kısaltan en önemli faktörler Tablo 4' te gösterilmiştir (39).

Tablo-4: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam süresini etkileyen faktörler

- **Sigara içilmesi**
- **İleri yaş**
- **ZEK1' in <%50 olması**
- **ZEK1' deki azalmanın hızlı olması**
- **Bronkodilatatöre yanıtızsızlık**
- **Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi**
- **Kor pulmonale**

1.7 Patoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında patolojik değişiklikler, büyük havayolları, küçük havayolları, akciğer parankimi ve vasküler yatakta bulunmakta ve her bireyde bu değişiklikler farklı boyutlarda olmaktadır. Bu değişiklikler, tekrarlayan hasar ve tamir sonucu olan yapısal değişiklikleri ve kronik inflamasyonu içermektedir. Sigara dumanı ve zararlı partikül inhalasyonunun neden olduğu akciğer inflamasyonunun KOAH' lı hastalarda normal bir cevap olarak, arttığı gözlenmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, nötrofil (havayolu lümeninde), makrofaj (havayolu lümeninde, duvarında ve parankimde), ve CD8⁺ lenfosit (havayolu duvarı ve parankimde) sayısının artışı, akciğerlerdeki inflamasyonun karakteristik özelliğini oluşturmaktadır. Bu özellik astmadan farklı olarak gözükmemektedir.

Akciğerdeki proteazların ve oksidatif stresin artışı inflamasyonun şiddetini daha da artırmaktadır. Büyük havayollarında, bronşial bez hipertrofisi ve goblet hücre metaplazisi olmaktadır. Bu durum, aşırı mukus sekresyonuna ya da bronşit oluşması ile sonuçlanmaktadır. Bronşial bezlerde, hücre infiltrasyonları da olmaktadır. Havayolu duvar değişiklikleri, duvar epitelinde sqaumoz metaplazi, silia kaybı, siliyer fonksiyon bozukluğu, düz kas ve bağ dokusunda artış ile karakterizedir (9, 10).

Periferik havayollarında, hastalığın erken dönemlerinde bronşiolit bulguları oluşmaktadır. Ayrıca bu bölgede, sqaumoz metaplazi ve goblet hücrelerinde patolojik değişiklikler görülmektedir. Hastalığın ilerleyişine göre, havayolu duvarında kalınlaşma, kollagen depolanmasında artış ve fibrozis görülebilmektedir. İnflamatuvar hücrelerden T lenfositler ($CD8^+ > CD4^+$), makrofajlar, B lenfositler, fibroblastlarda ve lenfoid foliküllerde artış olmaktadır (10, 40-42).

Amfizem, KOAH hastalarında akciğer parankiminde olan, terminal bronşiolerin distalindeki hava boşluklarının anormal genişlemesi olarak tanımlanır. Amfizem sonucu olarak, alveolar katmanlarda önemli azalma ile birlikte, periferik hava yollarında kollapsa da katkıda bulunmaktadır (10, 43).

Pulmoner vasküler değişiklikler, hastalığın erken döneminde başlamaktadır. Başlangıçta, bu değişiklikler, damar duvarında intimal kalınlaşma ve endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hastalığın son dönemlerinde, kapiler yatakta amfizematöz şekil bozuklukları ve kollagen depolanması oluşmaktadır. En sonunda, bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu (kor pulmonale) sebep olmaktadır (44-47).

1.8 Patogenez

Sigara içmek gibi kronik iritan durumlar, KOAH' lı hastalarda normal inflamasyon cevabını artırmaktadır. Bu mekanizmadaki artışın nedeni tam olarak açık değildir, fakat genetik olarak belirlenebilir. Sigara içmeyen KOAH gelişmiş bazı hastalarda, inflamasyonun cevabının yapısı ise bilinmemektedir. Akciğerdeki proteinaz-antiproteinaz dengesinin bozulması

ve oksidatif stresin artışı ile inflamasyon artar. Bu mekanizmalar, KOAH' lı hastalarda karakteristik patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle akut alevlenme dönemlerinde, bazı hastalarda eozinofil artışı olabilmektedir. Bu inflamatuvar hücreler lokotrien B4, interlokin 8, tümör nekrozis faktör- α gibi inflamatuvar mediatörler ve çeşitli sitokinleri salgılama kapasitesine sahiptir. Bu inflamasyon durumu astmalı hastalardan belirgin olarak farklı görünmektedir. Sigara bırakıldıktan sonra bu inflamatuvar değişiklikler devam edebilir. İrritan mekanizmaların yokluğunda, inflamasyon cevabının devam etmesi ile ilişkili mekanizma açıklamaları net olarak bilinmemektedir. Proteinaz ürünlerinin ya da aktivitesinin artışı ve antiproteinaz inaktivasyonu ya da ürünlerinin azalması nedeniyle KOAH oluşmaktadır. Sigara içilmesi, kendisi inflamatuvar olduğu kadar, oksidatif stres ile ve diğer taraftan makrofaj ve nötrofiller gibi primer inflamasyon hücrelerinden proteinazlar ve azalmış antiproteinazların salgılanmasına neden olur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogeneğinde rol oynayan major antiproteinazlar ise α 1 antitripsin, sekretuar lökoproteinaz inhibitörü ve doku MMP inhibitörüdür. Nötrofil elastazlar sadece parankim yıkılımına değil, ayrıca mukoz bez hiperplazisi ve mukus sekresyonuna güçlü bir şekilde neden olmaktadır (2, 9, 10).

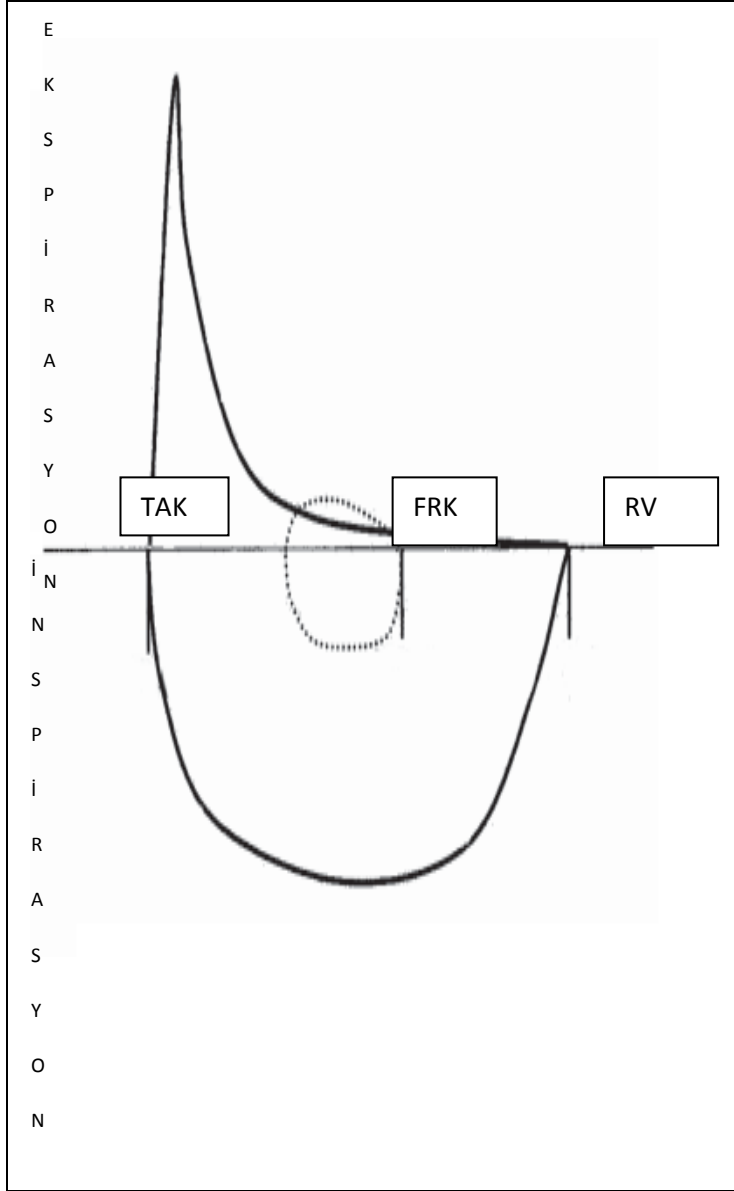
1.9 Fیزیopatoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında farklı patojenik mekanizmalar ile patolojik değişiklikler oluşmakta ve mukus aşırı sekresyonu, siliyer fonksiyon bozukluğu, hava yolu kısıtlılığı ve hiperinflamasyonu, gaz değişim anormalliği, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklere neden olmaktadır (10). Mukus aşırı sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, KOAH' da tipik olarak ortaya çıkan ilk bulgulardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında en belirgin fizyolojik değişiklik ekspiratuvar hava yolu kısıtlılığıdır (48). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu

düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve inflamasyona bağlıdır (49-51). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH'da ise başta ZEK1 olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir. Alveolar duvar desteği yapan elastik yapının azalması, bronşlarda muköz, plazma eksüdasyonu ve inflamatuvar hücrelerin toplanması, inflamasyonun yaygınlaşması, fibrozis, egzersiz kısıtlılığının olması, havayolu kısıtlılığı ve hiperinflamasyona katkıda bulunarak, ZEK1 ve ZEK1/ZVK oranında azalmaya neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TAK) artma da eklenir (53). Hiperinflamasyon, inspiratuvar kapasite ve inspiratuvar yedek kapasitesinde düşmeye neden olarak, dispne ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. Egzersiz sırasında inspiratuvar kapasite progressif azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum iş yükünü ve oksijen tüketimini artırır, pulmoner gaz alış verişini bozar. Bronkodilatatörler, periferik hava yollarını açarak, havayolu hapsini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır (Şekil 1) (9, 10).

Hastalığın ileri dönemlerinde, hiperkapni ile birlikte ya da birlikte olmaksızın arteriyel hipoksi karakteristiktir. Genellikle hastalığın şiddeti arttıkça arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) ve gaz değişimi daha da kötüleşmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında gaz değişiminin ana mekanizması, ventilasyon-perfüzyon oran dağılımının değişmesidir. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğu periferik hava yolu obstrüksiyonuyla sonuçlanır. Ayrıca, hastalığın şiddeti ile solunum kas hasarına ve karbondioksit retansiyonuna neden olur. Alveol ventilasyonunun bozulması, ventilasyon-perfüzyon anormalliklerine ve pulmoner vasküler yatağın azalmasına sebep olur.

Kronik obstruktif akciğer hastalığının son dönemlerinde, özellikle hipoksinin vazokonstrüktör etkisi sonucu küçük pulmoner arterlerde intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofisi/hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler oluşmakta ve bunun neticesinde hafif-orta derecede pulmoner hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Hafif-orta derecede pulmoner hipertansiyon KOAH' ın en yaygın komplikasyonudur ve akut alevlenmeler ile birlikte riski artmaktadır. Pulmoner kapiller yatağın azalması, arteryel yatakta basıncın ve amfizem miktarının artması pulmoner hipertansiyon şiddetini zamanla artırır. Bu durum sonunda sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetersizliğine dönüşür (53, 54).



Akım volüm halkasında, hastalığın erken döneminde ekspiratuvar akımlar kısıtlanır. Tepe akım noktasından itibaren akımlar konkav veya kollaps tipi düşüş göstererek azalır. Sağlıklı erişkinde tidal solunum istirahatte ve egzersiz sırasında maksimal akım volüm halkasının içinde yer alır. Egzersiz sırasında kişinin artan ventilatuvar ihtiyacını karşılayacak şekilde, akciğer volümlerini ve akım hızlarını artıracak rezervi daima bulunur. Buna karşılık ileri dönem KOAH'lı hastalarda ekspirasyonda tidal akım maksimal akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir.

Şekil-1: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında havayolu kısıtlanması
TAK: Total akciğer kapasitesi, FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite, RV: Rezidüel volüm

1.10 Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sistemik etkiler

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, KOAH'ın sistemik etkiler olarak adlandırılan akciğer dışı bulgularının olduğu tanımlanmıştır. Bu etkilerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve sınıflandırılmasında klinik olarak prognostik öneme sahiptir (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, yaşam

süresini ve komorbiditeyi etkileyen önemli sistemik etkiler oluşmaktadır (Tablo 5).

Tablo-5: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının sistemik etkileri

- **Sistemik inflamasyon**
 - Oksidatif stres
 - Aktive olmuş inflamatuvar hücreler (nötrofil ve lenfositler)
 - Artmış plazma sitokinler ve akut faz proteinleri
- **Nutrisyonel anormallikler ve kilo kaybı**
 - Artmış istirahat enerji tüketimi
 - Anormal vücut yapısı
 - Anormal aminoasit metabolizması
- **İskelet kas kaybı: apopitoz, atrofi**
 - Egzersiz kısıtlanması
- **Osteoporoz**
- **Depresyon**
- **Normokrom normositik anemi**
- **Artmış kardiyovasküler hastalık riski**

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlokin 6 gibi inflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikal konsantrasyonlarının artışı, sistemik etkileri ortaya çıkarır. Sistemik etkiler, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak, yaşam kalitesini, prognozu kötüleştirir ve egzersiz kapasitesini azaltır. Yapılmış bir çok çalışmada, TNF- α reseptörleri TNFR-55 ve TNFR-75, IL-6, IL-8, CRP, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, Fas ve Fas ligand konsantrasyonlarının seviyelerinin KOAH' lı hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 1997 yılında, sağlıklı insanlarda ve KOAH' lı hastalarda

yapılmış bir çalışmada, hava kirliliği sonucu pulmoner inflamasyona cevap olarak, IL-6, IL-1 β ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ve düşük vücut ağırlığı olanlarda, periferik monositlerden aşırı TNF- α salınımının, bu hastalarda kilo kaybının patogenezinde rol oynayabilir (55, 56).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenme dönemlerinde, lökotrien B-4, T lenfositler, interlokin-8 seviyeleri artmış olarak saptanmıştır. Noguera ve ark.' (57) larının yapmış olduğu bir çalışmada, KOAH' lı hastalarda, nötrofil hücrelerindeki özellikle Mac-1 (CD11b) gibi yüzeyel adhezyon molekül ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Nötrofil hücrelerindeki G-protein subunit [stimülatör G α (G α s)] düzeylerinin "downregulasyon"a uğradığı da tespit edilmiştir. Sigara içen ve içmeyen KOAH' lı hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CD4+/CD8+ oranı, pulmoner inflamasyona cevap olarak düşük olarak saptanmıştır. Buna ek olarak, sigara içmeyen KOAH olgularında CD4+/CD8+ oranının yüksek saptanması, akciğer fonksiyonlarının daha iyi olması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CD4+/CD8+ oranının düşük olduğu sigara içen KOAH olgularında, genetik olarak duyarlılığın ve KOAH riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (58-60).

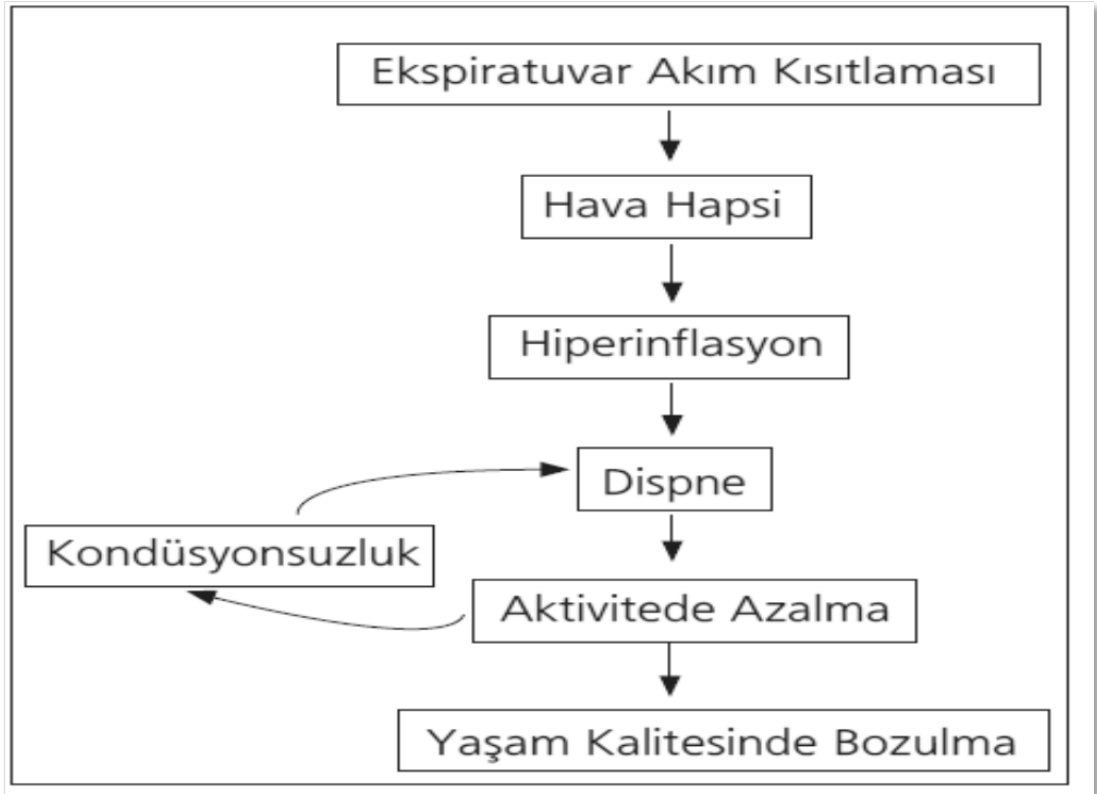
Çeşitli çalışmalarda, KOAH'lı hastalarda, beslenme ile ilgili problemler olduğu tanımlanmıştır. Bunlar kalori alımında, bazal metabolik oran, ara metabolizma ve vücut yapısındaki değişimleri içermektedir. Beslenme probleminin en önemli klinik bulgusu, açıklanamayan kilo kaybıdır. Kilo kaybı ağır KOAH olgularının %50' sinde görülmektedir. Hafif-orta KOAH olgularında ise hastaların %10-15' inde kilo kaybına rastlanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında, kilo kaybının ana sebebi, yağ dokusu kaybindan ziyade iskelet kas kitlesinin azalmasıdır. KOAH olgularının çoğunda, basal metabolik ihtiyaç artmasına rağmen, buna paralel olarak yeterli kalori alımı sağlanamadığında kilo kaybı meydana gelmektedir. Kilo kaybı en önemli prognostik faktördür. Diğer bağımsız prognostik değerler,

akciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini değerlendiren ZEK1 yada PaO₂' dir (61-63).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında, yaş arttıkça akciğer fonksiyonlarının patolojik olarak azalması neticesinde, dispne ve egzersiz intoleransı ortaya çıkmaktadır. Killian ve ark. (64) ilk olarak KOAH hastalarında, havayolu obstrüksiyonuna sekonder olarak soluk alma işinin artışına bağlı olarak dispne ve egzersiz intoleransının ortaya çıktığını söylemişlerdir. Daha sonraki çalışmalar, egzersiz intoleransının dispneye çok, bacak ağrısına sekonder olarak ortaya çıktığını göstermiştir. Bir çok çalışma, iskelet kas fonksiyon bozukluğu nedeniyle hayat kalitesinin ve egzersiz toleransının kısıtlandığını teyit etmiştir. İskelet kas fonksiyon bozukluğu kas kitle azalması, mitokondriyal anormallikler ve kontraktıl proteinlerin kaybı sebebi ile oluşmaktadır. Kronik hipoksi, iskelet kas hücrelerinde protein sentezini baskılamakta ve aminoasit kaybına neden olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında iskelet kas fonksiyon bozukluğu nedenleri Tablo 6' da gösterilmiştir (Şekil 2).

Tablo-6: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında iskelet kası fonksiyon bozukluğunun nedenleri

- **Sedanter yaşam**
- **Beslenme bozukluğu/kaşeksi**
- **Sistemik inflamasyon**
- **İskelet kasında apoptozis**
- **Oksidatif stres**
- **Nitrik oksit regülasyon anormallikleri**
- **Sigara içilmesi**
- **Bireysel duyarlılık**
- **Hormonal değişimler**
- **Elektrolit değişimleri**
- **İlaçlar**



Şekil-2: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon, dispne, kondüsyon kaybı, efor kapasitesinde kısıtlanma yaşam kalitesinde bozulma nedenidir.

Sistemik inflamasyon sonucu, iskelet kas hücrelerinde nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesi artar ve NO yapımını tetikler. Bu durum da iskelet kas hücrelerinin apoptozisini ve protein yıkılımını kolaylaştırır. Sonuç olarak, NO miktarının kas hücrelerinde artışı kilo kaybı ve kasılma yetersizliğine sebep olmaktadır. Sigara içmek, KOAH' lı hastalarda en büyük risk faktörüdür ve bu hastalarda iskelet kas hasarı, endotel fonksiyon bozukluğu ve koroner arter hastalığı sıklığını artırır (65, 66).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlara, santral sinir sistemini (SSS) etkileyen hastalıklar eşlik edebilir. Nitrik oksit ve TNF- α gibi sitokinler SSS etkileyerek depresyon yapabilir (67). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında osteoporoz görülme sıklığı artmıştır. Osteoporozu malnütrisyon, sedanter yaşam, steroid tedavisi, sistemik inflamasyon tek başına veya birlikte neden olabilir. Ayrıca, düz kas fonksiyon bozukluğu da osteoporozu artırmaktadır (68).

Koroner arter hastalığı sigara içmek, ileri yaş, sedanter yaşam gibi risk faktörlerinin benzer olması nedeniyle KOAH' lı hastalarda nadir değildir. Şiddetli KOAH' ta, normal bir egzersiz sırasında kardiyak debi ve VO₂ arasındaki bağlantıyı korumak için, kardiyak debi artırılır. Egzersizin en üst düzeyinde, aynı yaştaki bir insanda, kardiyak debi % 50 artırıldığında daha yüksek VO₂ elde edilir. Ancak, belirgin kalp yetmezliği olmamasına rağmen, KOAH' hastalarda sol ventrikül fonksiyonu bozulabilir ve daha yüksek kardiyak debiye ulaşılmayabilir. Artık endotel, pasif bir bariyer olarak değil, vasküler tonus ve doku perfüzyon kontrolünde önemli fizyolojik fonksiyonlar ile çok aktif bir doku olarak görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda rezeke edilmiş akciğer örneklerinin invitro olarak incelenmesinde, endotel fonksiyonunun normal olmadığı gösterilmiştir. Doppler ekokardiyografi kullanımı, invivo olarak diğer damar yataklarında endotel fonksiyonu ölçen invazif olmayan bir yöntemdir. KOAH' lı hastalarda, böbrekteki endotel fonksiyonun da normal olmadığı gösterilmiştir (66, 69-74).

1.11 Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut alevlenme

Kronik akciğer hastalığında alevlenmeler KOAH'a bağlı hastane başvurularının en önemli nedenidir. Kronik akciğer hastalığında alevlenmeler Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 16 milyon poliklinik başvurusuna, 500 bin hastane yatışına yol açmaktadır. İngiltere'de tüm acil başvuruların yaklaşık % 25' ini solunum hastalıkları ve bunların yarısını da KOAH alevlenmeleri oluşturmaktadır (75). Anthonisen ve ark. (75)' larının yaptığı KOAH alevlenmesi tanımı yaygın olarak kullanılır. Alevlenme; nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış olarak tanımlanmıştır. Hafif ve orta alevlenmelerde havayolu duvarında ve balgamda nötrofil ve eozinofil sayısı artmıştır. TNF- α , lökotrien B-4, IL-8 gibi mediatörler düzeyi de yüksektir. Akut alevlenme sırasında, hiperinflamasyon, hava hapsi artar, ekspiratuvar akım hızı azalır ve böylece dispne oluşur. Şiddetli hipoksemi durumlarında, V/P anormallikleri oluşmaktadır (76, 78). Hastaların tedavisi kabaca evde, poliklinikte veya hastanede olmasına göre hafif, orta veya ağır alevlenme şeklinde derecelendirilmiştir (75). KOAH' lı hastaların semptomlarında sık değişiklik görülmesi, alevlenmelerin önemli bir kısmının hasta tarafından

algılanmaması ve dolayısıyla doktor tarafından tespit edilmemesine neden olur. Bazı hastalar alevlenme semptomlarını, yaşadıkları anksiyete ve depresyona bağlar. Başka bir çalışmada KOAH' lıların yalnızca yarısının alevlenmeleri bildirdikleri gösterilmiştir (75). GOLD kılavuzuna göre KOAH alevlenmelerinin en önemli nedenleri trakeobronşiyal infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise tedavi uyumsuzluğu ve trakeobronşiyal infeksiyonlar ön planda saptanmıştır (75).

Hava kirliliği KOAH alevlenmesinde önemli bir role sahiptir. " Air Pollution and Health, a European Approach (APHEA) " çalışmasında, Avrupa kentlerinde hava kirliliğiyle KOAH acil başvuruları arasında ilişki saptanmıştır. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün yayınladığı ölçümlere göre, Malatya ili, 2001 yılı Aralık ayında partiküler madde (duman) konsantrasyonu 142 µg/m³ ile en yüksek, SaO₂ konsantrasyonu ile dokuzuncu en yüksek kirliliğe sahip yerleşim beldesi olarak bulunmuştur (75). Bu kadar yoğun hava kirliliğinin, KOAH' lılarda alevlenme oluşmasına doğrudan veya dolaylı olarak etki etmesi kaçınılmazdır. Ağır alevlenmelerin 1/3'ünde tüm ayırıcı tanı olanaklarına rağmen alevlenme nedeni saptanamaz.

Alevlenmelerin tekrarlanmasında en önemli risk faktörü altta yatan hastalığın şiddetidir. Hastalığın şiddeti artıkça alevlenme sıklığı da paralel olarak artmaktadır. ZEK1' i %60' ın üzerinde olan hastalarda atak sayısı 1.6 saptanırken, ZEK1' i %40' ın altında olan hastalarda 2.3 olarak saptanmıştır (75). Her alevlenme hastanın solunum fonksiyonlarında değişen oranlarda kalıcı bozulmaya neden olabilmektedir. Sigara içen KOAH' lıların alevlenmelerinde solunum fonksiyonlarında düşüş daha belirgindir. Sık alevlenme gösteren hastalarda ZEK1 düşüşü, sık alevlenme göstermeyenlere göre daha fazladır. KOAH alevlenmeleri inflamasyonu artırır ve hastalığın ilerlemesine neden olur. Ağır KOAH alevlenmeleri yüksek oranda tekrar hastane başvurularına ve mortaliteye sebep olur. Akut alevlenmeler sistemik inflamasyona neden olur, direk ya da indirekt olarak trombus oluşumu ve kardiyovasküler olay riskini artırır. Önceden toplumda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, alt solunum yolları infeksiyonu ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki saptanmıştır. KOAH hastalarında

sistemik inflamasyon artması morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında, alt solunum yolu infeksiyonları sistemik inflamasyonu artırır, bu durum CRP ve fibrinojenin yükselmesine neden olur. Bu akut faz göstergelerinin serum düzeyi artışı, lökositlerin arteriyel duvara adhezyonuna ve düşük dansiteli lipoproteinlerin seviyelerini artırarak trombojenik ortam oluşmasına sebep olur. Böylece, miyokard infarktüs riski artar. Akut alevlenmeler sonucu, mukus birikimi, bronkokonstrüksiyon nedeniyle alveolar hipoksi meydana gelir. Hipoksik ortam ise, pulmoner arter basıncında ve sağ kalp yükünde artmaya neden olur (75).

2. Ürik Asit

İnsanlarda pürin yıkılımının son ürünü UA' dır. Pürin bazlarının halkalı yapısı organizmada bozulamaz ve halkalı bir madde olan UA halinde atılır. Diyetteki pürinler barsak mukoza hücreleri tarafından UA' e dönüştürülür. Ürik asidin çoğu kana geçer ve idrar ile atılır. Ürik asidin çözünürlüğü, ortamın pH' sına bağlıdır. Zayıf asittir ve pH' sı 5,57' dir. Bu değerler üzerindeki pH' larda ürat formunda bulunur. Plazma pH' sı 7,4 ' dür ve plazmada ürat halindedir. Üratın çözünürlüğü, UA'nın çözünürlüğünden daha iyidir. Düşük pH' da (idrarda) yüksek derecede çözünmez. Hiperürisemide, UA' nın sodyum tuzu (monosodyum ürat) yumuşak doku ve eklemlerde birikerek tofus oluşumuna neden olur. Ürik asit idrarda suya göre daha çok çözünür, bunun muhtemel sebebi ise üre, proteinler ve mukopolisakkaritlerin varlığıdır. İdrar pH'sı çözünürlüğü oldukça fazla etkiler (9).

Ürik asit, insanda ürikaz enzimi eksikliğinden dolayı suda eriyen allantoina dönüşemez. Bu nedenle dokuda depolanma tehlikesi artar. Pürin nükleotidler tüm dokularda sentezlenip yıkılmalarına rağmen ürat sadece karaciğer ve ince bağırsak gibi ksantin oksidazın bulunduğu dokularda sentezlenir. Vücuttaki ürat miktarı sentezlenen ve idrarla atılan miktarların net sonucudur. Ürat üretimi diyetteki pürin alımına, pürin biyosentezine, yıkımına

ve kurtarılma oranına bağlıdır. Normal olarak üratın 2/3 ile 3/4'ü böbreklerden atılır, geri kalan miktarın büyük çoğunluğu ise bağırsaklardan kaybedilir. Dokular tarafından oksijen kullanımı ile adenozin trifosfatın (ATP) aerobik üretimi oluşmaktadır. Hipoksik durumlarda, hücrenin oksijen ihtiyacı yetersiz kaldığından adenozin difosfattan (ADP) ATP oluşumu bozulur ve ATP ADP'ye indirgenir, ortamdaki adenozin monofosfat (AMP) miktarı artar. Bu durum pürin nükleotid yıkılım ara ürünlerinin (adenozin, inozin, hipoksantin, ksantin) ve pürin katabolizmasının son ürünü olan UA'nın salınımına neden olur. Hiperürisemi nedenleri fosforibozil pirofosfat sentetaz defekti (Gut hastalığı), parsiyel hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz defekti, glikojen depo hastalığı tip 4 (Von Gierke), aşırı fruktozlu diyet ile beslenme, nükleik asit turn-over'unun arttığı durumlar (hızlı büyüyen malign dokular, psöriazis, radyoterapi, travma, akut açlık gibi doku yıkılımının arttığı durumlar), ürat atılımının azaldığı durumlar renal glomeruler fonksiyon bozukluğu, tiyazid diüretikler, asidotik durumlar, düşük doz aspirin kullanımı olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalarda artmış UA üretiminin hayvalarda ve insanlarda anaerobik solunumunun bir göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (3, 9). Kronik obstruktif akciğer hastalığı, siyanotik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner tromboembolizm gibi hipoksik hastalıklarda serum UA düzeylerinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (3, 9).

3. 24 Saatlik Ambulatuvar Elektrokardiyogram Kaydı

Kişinin elektrokardiyogramının bir kayıt sistemi yardımı ile sürekli olarak kaydedilmesi esasına dayanır. İlk olarak 1961 yılında bir biyofizikçi olan Norman Jefferis Holter tarafında tanımlanmıştır. Bu nedenle pek çok araştırmacı tarafından EKG Holter veya Holter EKG olarak da isimlendirilmiştir (85). Önceleri Holter EKG, V5 benzeri tek kanallı EKG olarak yazdırılırdı. Daha sonraları üç kanallı (V1 ve V5) ve son zamanlarda ise 7 kanallı kaydeden modeller kullanılmaya başlanmıştır.

Önceleri aritmilerin varlığının araştırılmasında, koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılmış, pek çok araştırmada da o güne kadar yapılamamış pek çok fiziksel aktivitenin, örneğin seksüel aktivitenin kalp üzerine etkilerinin incelenmesinde kullanılmıştır (81). Holter EKG, rutin olarak 24 saatlik uygulamalarla yapılır. Özel hallerde 48 saatlik değerlendirmeler de yapılmaktadır. Erişkinlerin yanı sıra, pediatrik hastalarda da kullanılmaktadır (82, 83). Bugün için en büyük kullanım sahası aritmilerdir. Koroner hastalarının tanı ve prognozunda kullanılması daha dar alanı kapsar. Çarpıntı her zaman aritmilerin sonucu olmayabilir. En sık rastlanan aritmiler atriyal veya ventriküler erken atımlar, taşikardi atakları ve paroksizmal atriyal fibrilasyondur (84). Senkop olgularının tansında da bu metottan yararlanılmaktadır. Senkopa benzer yakınmaları olmayan baş dönme nedenlerinin araştırılmasında Holter EKG kullanılmaktadır (84, 85).

Kardiyak aritmiler, istirahat halindeki KOAH' lı hastalarda %20-86 sıklığında görülmüştür. Hipoksi, asit-baz bozuklukları, kor pulmonale, metilksantin ve beta adrenerjik agonist kullanımı gibi durumlar bu hastalarda aritmi gelişimine katkıda bulunur. Koroner arter hastalığı (KAH) olan KOAH' lı hastalarda ventriküler aritmilerin %12-80 oranında görülmesi, koroner arter hastalığının eşlik etmesi önemli bir faktör olarak bildirilmiştir (86). Corazza ve Pastor (87, 88)' ün yaptığı bir çalışmada KOAH akut alevlenme döneminde aritmi sıklığı %31 oranında bulunmuştur. Hastaneye yatırılan ve akut alevlenmesi olan KOAH hastalarda ise aritmi insidansı %7-47 arasında bulunmuştur. Robert E ve ark. (109)' larının yaptığı çalışmada, stabil durumdaki KOAH hastalarında standart EKG' de sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya kronik akciğer hastalığının elektrokardiyografik anormalliklerinin yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Aritmi sıklığı ise %20 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 12 saatlik ambulator EKG kaydında ise aritmi sıklığı %84 oranında bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ve istirahatte aritmi olmaksızın KOAH' lı hastaların egzersiz sırasındaki aritmi sıklığı %50 oranında saptanmıştır.

4. Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik, azalmış arteriyel elastikiyeti ve damar duvarındaki hasara işaret eden duyarlı bir göstergedir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek toplumlarda AS oranının yüksek olduğu nabız dalga hızı (NDH) ile gösterilmiştir (8). Arteriyel sertlik, sağlıklı bireylerde kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız belirleyicisi ve her bir klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden daha iyi bir prediktif bulgu olduğunu göstermektedir (88). Arteriyel duvar içinde makromoleküllerin diffüzyonu ve kalsifikasyonu, fibrozis, elastin liflerin kırılması, kollajenin toplanması, enflamasyon, mediyal düz kas nekrozisi, genetik nedenler, kardiyovasküler risk faktörlerinin de eşlik etmesi ile meydana gelmektedir. Arteriyel sertliği kaliteli bir şekilde belirlemek için birçok ölçüm yöntemi vardır. Fakat bu yöntemlerin hiçbirisi altın standart olarak kullanılmamaktadır (90). Nabız dalga hızı ile AS' yi ölçme işlemi ise invaziv olmayan, nispi olarak ucuz, kolay uygulanabilir ve kabul edilebilir, güvenilir bir yöntemdir (8). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan daha fazla sayıda hasta, solunumsal nedenlerden çok kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda koroner kalp hastalığı ve inmeden dolayı morbidite ve mortalite artmıştır. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler risk açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmış çalışmalarda, ateromatöz plak yükü ile ilişkili bağımsız kardiyovasküler risk faktörü göstergesi olduğu bulunmuştur. Amfizematöz akciğerler ve AS' si olan bağ dokusunda, kollajendeki elastin fragmantasyon ve değişikliklerinin olduğu bulunmuştur. Akciğer ve arteriyel dokudaki benzer patofizyolojik süreçler nedeni ile KOAH' daki amfizemin şiddeti ile AS' nin derecesi arasında ilişki olduğunu gösteren çok az çalışma vardır. Arteriyel sertlik, sağlıklı erkeklerde, havayolu kısıtlılığı ile ilişkilidir. Sabit ve ark. (91)' ları AS' nin yaş, cinsiyet, kan basıncı, diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış KOAH' lı hastalarda artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar, akciğer ve damarsal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ve KOAH' ı

hastalarda kardiyovasküler mortalitenin fazla olmasını desteklemesi açısından önemlidir.

5. Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi ile elde edilen görüntüler kullanılarak sol ventrikül boyutları ve sistolik fonksiyonu ile ilgili ölçümler yapılabilir, ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları M-mode ekokardiyografi ile en doğru şekilde ölçülebilmektedir. M-mode ekokardiyografinin en önemli avantajı zaman çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle endokard hareketinin kolayca görüntülenebilmesidir. Parasternal uzun eksen görüntüden sol ventrikül ölçümleri, M-mode eko ile mitral kapak uclarından ventrikülün uzun aksına dik olacak şekilde yapılmaktadır. Bu ölçümler ön kenardan ön kenara olacak şekilde yapılmalıdır.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanabildiği formüllerden biri olan alan-uzunluk "area-length" formülü; apikal görüntülerden alınan uzunluk ve kısa eksen görüntülerinden elde edilen alan ölçümü ile yapılır. Bu ölçümler M-mode görüntülerinden alınabildiği gibi, iki boyutlu görüntülerden de elde edilebilir ve hacim esasına dayanır. Bu formül simetrik kasılan, duvar hareket bozukluğu olmayan ventriküller için kullanılabilir. Ventrikülün mevcut şekline göre geliştirilmiş formüller mevcuttur (elips, silindir, koni vb.) (92, 93).

Duvar hareket bozukluğu olduğunda sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu için daha kolay bir formül olan "Simpson kuralı" uygulanır. Apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden sistol ve diyastol sonundaki endokard sınırları belirlenir, bunu takiben ventrikül uzun eksen boyunca eşit yükseklikteki disklere bölünür. Her diskin hacmi (V): yükseklikx disk alanı/ disk sayısı formülüne göre hesaplanır ve elde edilen hacimler toplanarak ventrikül hacmi elde edilir. Duvar hareket bozukluğu olan hastalarda sol ventrikül hacminin tek planda hesaplanması hata payını artıracığından, biplan hesaplama önerilir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik hacimleri hesaplandığında, bu iki değer arasındaki fark, atım hacmine eşittir. Bulunan

değer kalp hızı ile çarpılarak kalp debisi hesaplanır, aort ve/veya mitral yetersizliği olan hastalarda kalp debisine aort ve/veya mitral yetersizliği hacimlerini de eklemek gerekir (93).

$$EF(\%) = (DSH - SSH) / DSH$$

EF: ejeksiyon fraksiyonu, DSH: sol ventrikül diyastol sonu hacmi, SSH: sol ventrikül sistol sonu hacmi

Normal EF, anjiyografi ve ekokardiyografi ile belirlendiğinde 0.55-0.75 arasındadır, fakat radyonüklid anjiyografi ile belirlendiğinde daha düşük (0.50-0.65) olabilir. Cinsiyet farklılığı yoktur, fakat EF normalde yaşla birlikte azalır (94).

Fraksiyonel alan değişimi” fractional area change “, sol ventrikülün kısa eksen görüntülerinde diyastolik alan ile sistolik alan arasındaki farkın diyastolik alana bölünmesi ile elde edilir. Simetrik kasılan, duvar hareket bozukluğu olmayan bir ventrikülün global sistolik fonksiyonunu gösterir, bölgesel duvar hareket bozukluğu olduğunda yanıltıcıdır (93).

Sol ventrikül kas kitlesinin hesaplanması da sistolik fonksiyonlar arasında kabul edilmektedir. Sol ventrikül kas kitlesi “ Penn convention “ yöntemi ile “ cube formula “ ile hesaplanabilir (95-97).

$$K = 1.04 \times [(IVS + PW + DSC)^3 - LVD^3] - 13,6 \text{ gr}$$

K: Sol ventrikül kas kitlesi (gr), IVS: Septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, DSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, 1.04: Miyokardın özgül ağırlığı

Kronik obstruktif akciğer hastalığında, akciğer volüm kapasitesi artmış olduğu için EKO’ da görüntüler net elde edilememektedir. Akut alevlenme döneminde ise görüntü kalitesi daha da azalmaktadır.

Birçok çalışmada, akut alevlenme döneminde olan KOAH, astma, pulmoner hipertansiyon ve tromboembolizm hastalarında, natriüretik peptidler, BNP, troponin I düzeyi yüksek bulunmuş, bu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmış ve pro BNP, troponin I düzeyleri ile arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (98-100).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Haziran 2011 tarihinde 2011-14/14 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan 25 KOAH alevlenmeli hasta alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Serum ürik asit seviyesini etkileyebilecek hastalığı olan (malignite, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, gut, psöriazis), ilaç kullanan (salisilat, tiyazid grubu diüretikler, alluprinol, sitotoksik ilaçlar, ethambutol ve pirazinamid vs), alkol tüketen, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmeyen olgular çalışmadan dışlandı.

Hastalar KOAH yönünden anamnez, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile değerlendirildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi olan ve CRP düzeyi normal değerlerin üst sınırından yüksek olan hastalar servise yatırılarak izlendi. Koroner anjiyografi, çok kesitli BT kardiyak anjiyografi ,miyokard perfüzyon sintigrafisi ile teşhis edilmiş koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak kg/boy^2 (kg/m^2) formülüyle beden kitle indeksleri hesaplandı. Olguların AKG' si yatışlarının 1. günü içinde en az 30 dakika oda havası solurken, radyal arterinden heparinli enjektör ile 2 cc kan alınarak, otuz dakika içinde NOVA biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı cihazı ile değerlendirildi. Olgulara AKG parametrelerindeki PaO_2 değerlerine göre hipoksi sınıflandırılması yapıldı. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 60 ile 80 mmHg arasında olanlar hafif derecede hipoksi, 40 ile 59 mmHg arasında olanlar orta derecede hipoksi, 40 mmHg' nin altında olanlar ise ileri derecede hipoksi olarak kabul edildi (106). Olguların yine yatışının 1.gününde alınan 2 cc' lik venöz kanda, serum ürik asit ve kreatinin ölçümleri yapıldı. Serum ürik asit ve

kreatinin oranı hesaplandı. Ayrıca, tüm hastaların arteriyel sertlik ölçümü için radyal arter nabız dalga hızına bakıldı.

1. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Radyal arter nabız dalga hızı (NDH), noninvaziv olarak “Nabız Dalga Sensör HDI sistem” ile ölçüldü. Bu yöntem çalışan damarların ortalama sertliği hakkında bilgi veren NDH’ yi ölçümüne dayanır, damarın plak yükü hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan kolay uygulanabilir bir yöntemdir (101). Arteriyel nabız, kalbin kontraksiyonundan kaynaklanan bir fluktuasyon göstergesidir. Kanın sol ventrikülden aortaya geçmesi akım, basınç ve arteriyel ağaç boyunca çap pulsasyonunu oluşturur. Bu fluktuasyonların çoğu nabız olarak adlandırılabilirlerse de klinikte daha ziyade arteriyel basıncın oluşturduğu dalga alınır. Nabız dalga hızı değeri, bu yöntem ile nabız dalgasının damarın bir ucundan diğer ucuna yayılırken kat ettiği mesafenin geçen zamana oranı ile hesaplanır $[NDH(m/s)=mesafe(m)/geçen\ süre\ (s)]$ (8). Ölçümler hasta 10 dakika supin pozisyonda istirahat ettikten sonra; gündüz vakti, sessiz ve oda sıcaklığı 22 ± 1 derece olan bir ortamda alındı. Hastaların işlemden iki saat öncesi dönemde kahve ve sigara içmemiş olmalarına dikkat edildi. Uygun boyda kaf deneğinin koluna brakial arterin palpe edildiği noktanın 2-3 cm üzerine yerleştirildikten sonra sensör radyal arterin üzerine yerleştirildi (90, 102).

2. Elektrokardiyografi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atak ile göğüs hastalıklarına yatan hastalardan yatış günü ve sonrasında olmak üzere iki defa kayıt alındı. EKG çekiminde 3 adet bipolar, 3 adet unipolar, 6 adet unipolar prekordiyal lead içeren 12 lead li EKG kullanıldı. Hastaların ritimleri incelendi, temel ritm

belirlendi. Supraventriküler aritmi, ventriküler aritmi ST segment ve T dalga değışikliği olup olmadığı kayıt edildi ve QT intervali hesaplandı.

3. Holter Elektrokardiyografi

Hastaların akut alevlenme dönemlerinde vücutlarına belirlenen bölgeye 3 EKG kanallı EKG Holter (ELA Medical Spider view; Paris, France) elektrotları yerleştirildi ve elektrotlar kayıdın yapıldığı cihaza bağlandı. Hastaların 24 saatlik EKG kayıtları hastanede, yattıkları sırada alındı. Hastalar üzerlerinde holter cihazı takılı iken günlük aktivitelerini yaptılar. Yirmidört saat sonrasında ELA medikal programında holterler incelendi. Hastaların temel ritimleri belirlendi. Kayıt süresince hastaların ambulatuvar EKG kayıtlarında supraventriküler ve ventriküler aritmilerinin olup olmadığı, mevcut aritminin yüzde değeri hesaplandı. Ortalama kalp hızı, en fazla ve en az kalp hızı, RR mesafesinin en uzun ve en kısa kaç msn olduğu belirlendi. Ventriküler aritmiler Lown sınıflamasına göre yapıldı. LO: Ventriküler ekstra sistoller (VES) yok, L1: Unifokal VES'ler, L2: Bir saatte ondan fazla unifokal VES'ler, L3: Multifokal VES'ler, L4: Kaplet VES'ler, L5: Ventriküler taşikardi. Atriyal aritmiler Lown sınıflamasına göre yapıldı. K0: Atriyal ekstra sistoller (AES) yok, K1: Unifokal AES'ler, K2: Bir saatte ondan fazla unifokal AES'ler, K3: Multifokal AES'ler, K4: Kaplet AES'ler, K5: Paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, K6: Multifokal atriyal taşikardi (109).

4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme aynı kardiyoloji doktoru tarafından Vivid S 5 ultrasound sistemi (GE, Horten, Norway) kullanılarak 2,5-3,5 MHz özelliğindeki transduser kullanılarak yapıldı. Görüntüler hasta sol lateral dekübitus pozisyonunda ve sırt üstü yatariken elektrokardiyografi eşliğinde alındı. Apikal ve parasternal görünümler American society of

echocardiography kurallarına göre alındı (103). Her bir parametreyi değerlendirmek için birbirini izleyen beş kardiyak siklusda ölçülen değerlerin ortalama değeri alındı sol ve sağ ventrikül çapları parasternal uzun eksen M-mode kullanılarak 25mm/s hızda ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört oda görünümünde modifiye simpson metodu kullanılarak yapıldı (104). Sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sistol sonu çapı sol parasternal uzun eksen görünümde alındı (105).

Çalışmaya alınan hastaların çıkan aorta çapı parasternal uzun eksen görünümde M mode ölçümde kalbi bazal seviyede kesen eksen üzerine aortaya dik olacak şekilde alındı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 11.5 versiyon Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Parametrelerin birbirleri ile korelasyonunda Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma akut alevlenme nedeniyle yatırılı yapılan toplam 25 KOAH' lı olgu üzerinden yapıldı. Olguların yaşları 52 ile 82 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş $67,7 \pm 8,8$ yıl olarak saptandı. Vakaların erkek oranı % 88; kadın oranı % 12 idi. Vücut kitle indeksi 18,3 ile 36,7 arasında değişmekte olup ortalama $27,4 \pm 5,4$ idi. Ürik asit ölçümleri 3,6 ile 9,7 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $6,1 \pm 2,0$ mg/dl idi. Ürik asit/kreatinin oranı 2,5 ile 14,5 arasında değişmekte olup ortalama $7,38 \pm 2,85$ idi (Tablo 7).

Tablo-7: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların demografik, laboratuvar değerleri ortalamaları

	Min – Maks	Ortalama \pm SS
Yaş (yıl)	52–82	$67,7 \pm 8,8$
Cinsiyet (E/K)		22/3
VKİ (kg/m^2)	18,3-36,7	$27,4 \pm 5,4$
Ürik asit (mg/dl)	3,6-9,7	$6,1 \pm 2,0$
Ürik asit/Kreatinin	2,5-14,5	$7,38 \pm 2,85$

Olgulara arteriyel kan gazı (AKG) parametrelerindeki PaO_2 değerlerine göre hipoksi sınıflandırılması yapıldı. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 60 ile 80 mmHg arasında olanlar hafif derecede hipoksi, 40 ile 59 mmHg arasında olanlar orta derecede hipoksi, 40 mmHg' nin altında olanlar ise ileri derecede hipoksi olarak kabul edildi (106). Bu değerlere göre hafif derecede hipoksiye sahip olan 11, orta derecede hipoksiye sahip olan 11, ileri derecede hipoksiye sahip olan 3 olgu bulundu. Arteriyel kan gazı

parametrelerinde PaO₂' si 60-80 mmHg arasındaki olguların ürik asit düzeyleri 1,9-7,4 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 5,72±2,09 mg/dl idi ve ürik asit/kreatinin değerleri 2,7-14,5 arasında değişmekte olup ortalama 7,32±3,00 idi. Arteryel kan gazı parametrelerinde PaO₂ si 40-59 mmHg arasındaki olguların ürik asit düzeyleri 3,6-10 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 6,42±2,18 mg/dl idi ve ürik asit/kreatinin değerleri 2,5-12,5 arasında değişmekte olup ortalama 7,01±2,90 idi. Arteryel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si <40 mmHg arasındaki olguların ürik asit düzeyleri 4,9–9 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 6,73±2,00 mg/dl idi ve ürik asit/kreatinin değerleri 7-10,3 arasında değişmekte olup ortalama 9,10±1,80 idi. Üç gruptaki ortalama ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla p:0,97 ve 0,76) rağmen, hipoksi değerlerinin artması ile özellikle ürik asit düzeyleri ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü (Tablo 8) (Şekil 3 ve 4).

Tablo-8: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların serum ürik asit, ürik asit/kreatinin oranı ve PaO₂ arasındaki ilişki

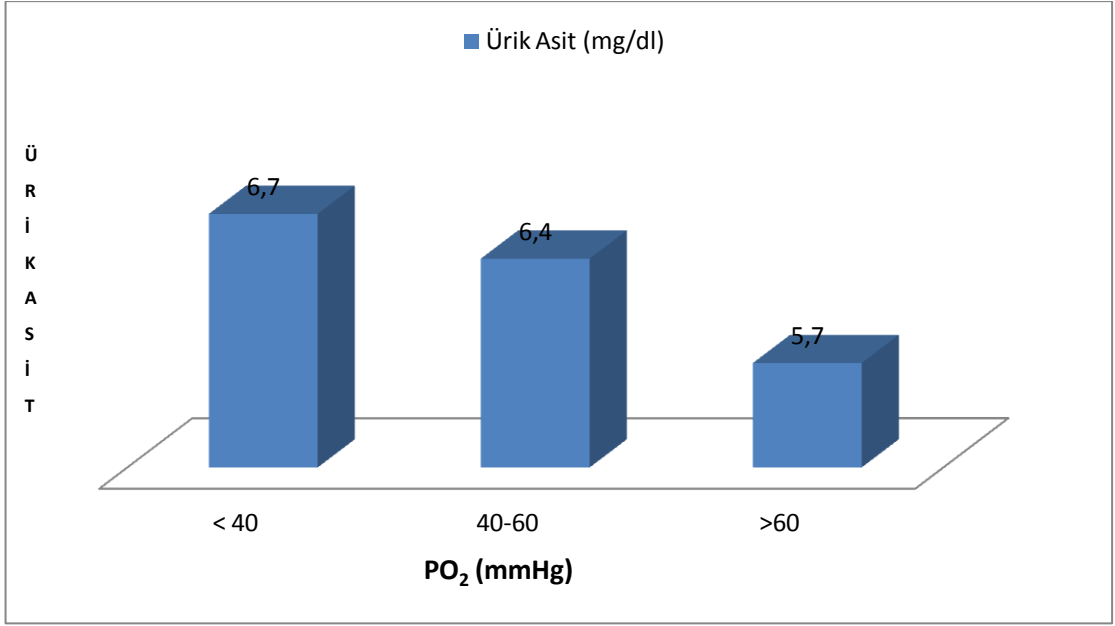
Hipoksemi derecesi (PaO ₂) (mmHg)	Olgu sayısı	Min-Maks	Ürik asit düzeyi (mg/dl) Ortalama±SS	Min-Maks	Ürik asit/kreatinin Ortalama±SS
60-80	11	1,9-7,4	5,72±2,09	2,7-14,5	7,32±3,00
40-59	11	3,6-10	6,42±2,18	2,5-12,5	7,01±2,90
< 40	3	4,9-9	6,73±2,00	7-10,3	9,10±1,80

One-Way ANOVA testi

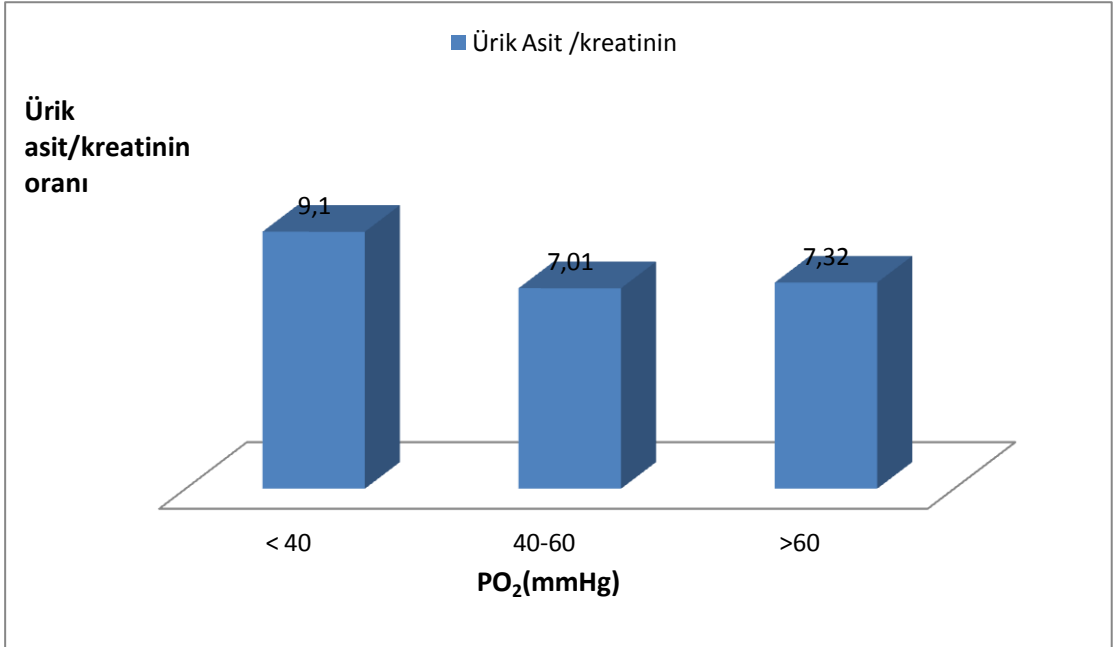
p

0,97

0,76



Şekil-3: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ürik asitin PaO₂ gruplarına göre dağılımları



Şekil-4: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ürik asit/kreatinin oranının PaO₂ gruplarına göre dağılımları

Arteriyel kan gazı parametrelerinde pH değeri 7,27 ile 7,44 arasında değişmekte olup ortalama $7,38 \pm 0,04$ idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaCO_2 değerleri 38-68 arasında değişmekte olup ortalama $48,77 \pm 11,41$ idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 değerleri 31,6-80 arasında değişmekte olup ortalama $57,31 \pm 12,30$ idi. Doku oksijen saturasyon değeri % 72-96 arasında değişmekte olup ortalama $88 \pm 6,83$ idi (Tablo 9).

Tablo-9: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların arteriyel kan gazı ölçümlerinin dağılımı

	Min-Maks	Ortalama\pmSS
pH	7,27-7,44	7,38\pm0,04
PaCO_2 (mmHg)	34-68	48,77\pm11,41
PaO_2 (mmHg)	31,6-80	57,31\pm12,30
SaO_2(%)	72-96	88\pm6,83

Olguların standart EKG'lerinde aritmi olmayan 8 olgu bulundu. Aritmi olanlardan 8 tanesinde AES, 4 tanesinde VES, 6 tanesinde AF gözlenirken 19 olgu normal sinüs ritminde (NSR) idi. Hiçbir olguda VR saptanmadı. Tüm olguların holter EKG kayıtlarında aritmi saptandı. Olguların 20 tanesinde AES, 24 tanesinde VES, 13 tanesinde AF, 6 tanesinde VR gözlenirken 22 olgu NSR' de idi (Tablo 10).

Tablo-10: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların standart elektrokardiyogram özellikleri

Ritm	Hasta sayısı	
	Standart EKG	Holter EKG
Aritmi olmayanlar	8	0
Atriyal ekstrasistoller (AES)	8	20
Ventriküler ekstrasistoller (VES)	4	24
Atriyal fibrilasyon (AF)	6	13
Ventriküler run (VR)	0	6
Normal sinüs ritmi (NSR)	19	22

Olguların standart EKG' lerinde aritmi sıklığı %64 idi. Aritmilerin %77' sini atriyal, %23' ünü ventriküler aritmiler oluşturuyordu. Holter EKG' de tüm olgularda aritmi vardı. Aritmilerin %52' sini atriyal, %48' ini ventriküler aritmiler oluşturuyordu (Tablo 11).

Tablo-11: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların Holter ve standart EKG' de belirlenen aritmi sıklığının karşılaştırılması

	Hastalar(%)			
	Aritmi Yok	Aritmi Var	Atriyal Aritmiler	Ventriküler Aritmiler
Standart EKG	36	64	77	23
Holter EKG	0	100	52	48

Standart EKG' sinde aritmi tespit edilen akut ataktaki 17 KOAH hastasının holter EKG' leri detaylı olarak incelendi. Atrial aritmisi yüksek derecede saptanan hastalarda yüksek dereceli ventriküler aritmi olduğu, atriyal aritmisi düşük dereceli olanlarda ise düşük dereceli ventriküler aritmilerin olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo-12: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların standart EKG' de aritmisi olan 17 hastanın holter EKG kaydı sonuçları

Hasta	Yaş(yıl)	Standart EKG	Holter EKG	
			Atriyal	Ventriküler
1	77	SVrun	K5	L1
2	75	AES	K4	L4
3	57	VES	K1	L2
4	78	SVrun	K5	L0
5	75	SVrun, VES	K5	L4
6	82	AES	K5	L3
7	55	AES	K4	L1
8	78	SVrun	K5	L3
9	63	AES	K4	L3
10	69	AES	K4	L1
11	65	AES	K1	L1
12	73	SVrun, VES	K5	L4
13	78	VES	K1	L1
14	52	AES	K1	L1
15	65	AES	K2	L1
16	72	SVrun	K5	L1
17	70	AES	K5	L5

Olguların PaO₂' sinin hipoksemi sınıflamasına göre atriyal ve ventriküler aritmi derece sıklığı incelendi. Hipoksemi derinleştikçe aritmilerin derecesinin arttığı görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Sırasıyla p= 0,729; 0, 405) (Tablo 13).

Tablo-13: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların arteriyel kan gazı değerlerine göre aritmi sıklığı sonuçları

Hipoksemi derecesi (PaO ₂) (mmHg)	Hasta sayısı	Atriyal aritmi		Ventriküler aritmi	
		Derece	Ortalama	Derece	Ortalama
60-80	11	K5,K4,K4,K1,K5, K4 K1,K1,K5,K5,K4	K3,5	L1,L4,L1,L1,L4, L1 L1,L1,L4,L4,L1	L2
40-59	11	K5,K5,K1,K5,K5, K2, K1,K5,K4,K5,K5	K3,9	L1,L5,L5,L2,L3, L1, L1,L5,L1,L3,L0	L2,4
40	3	K5,K4,K4	K4,3	L5,L1,L3	L3

One-Way ANOVA testi

p

0, 729

0,405

Olgulardaki atriyal aritmilerin yüksek derecede ve ventriküler aritmilerin ise daha çok düşük derecede olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo-14: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların Holterde gözlenen atriyal (K) ve ventriküler (L) aritmilerin dağılımları

Hasta sayısı	Aritmi derecesi					
	0	1	2	3	4	5
K	0(%0)	5(%20)	1(%4)	0(%0)	7(%28)	12(%48)
L	1(%4)	12(%48)	1(%4)	3(%12)	4(%16)	4(%16)

Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si 60-80 mmHg arasındaki olguların arteriyel sertlik değerleri 846-2995 dyne.sn.cm-5 arasında değişmekte olup ortalama 1498,00±699,35 dyne.sn.cm-5 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si 40-59 mmHg arasındaki olguların arteriyel sertlik değerleri 1223-3382 dyne.sn.cm-5 arasında değişmekte olup ortalama 2095,09±883,31 dyne.sn.cm-5 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si < 40 mmHg olan olguların arteriyel sertlik değerleri 1968-2161 dyne.sn.cm-5 arasında değişmekte olup ortalama 2077,66±99,15 dyne.sn.cm-5 idi. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂ düzeylerine göre, arteriyel sertlik değerleri 846 - 3382 dyne.sn.cm-5 arasında değişmekte olup ortalama 1859,17±788,10 dyne.sn.cm-5 idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksi dereceleri ile arteriyel sertlik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (p= 0,017) (Tablo 15) (Şekil 5).

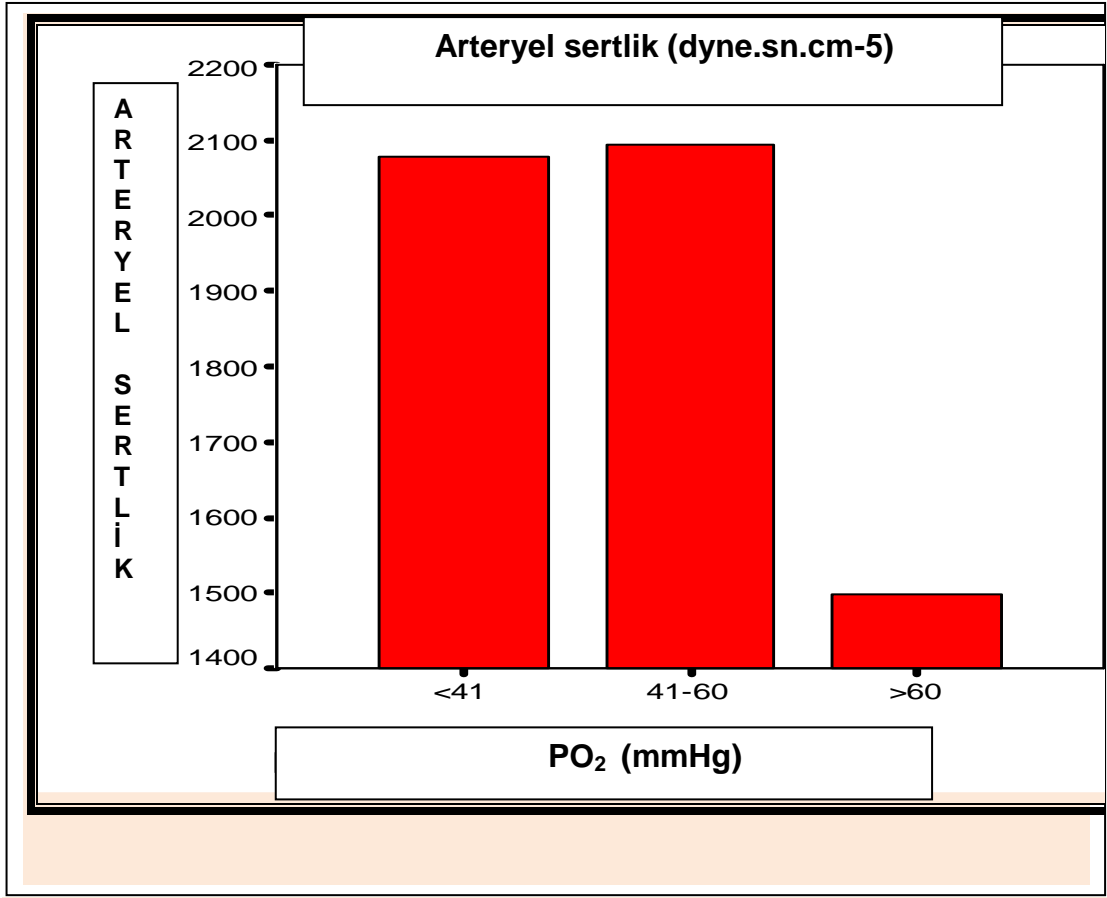
Tablo-15: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar

Hipoksemi derecesi (PaO₂) (mmHg)	Hasta sayısı	Min-Maks	Arteriyel sertlik (dyne.sn.cm-5) Ortalama±SS
60-80	11	846–2995	1498,00±699,35
40-59	11	1223–3382	2095,09±883,31
< 40	3	1968–2161	2077,66±99,15
Toplam	25	846–3382	1859,17±788,10

One-Way ANOVA testi

p

0,017



Şekil-5: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ortalama arteriyel sertlik değerlerinin PaO₂ gruplarına göre dağılımları

Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si 60-80 mmHg arasındaki olguların ejeksiyon fraksiyon değerleri %50-67 arasında değişmekte olup ortalama %58,81±6,38 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si 40-59 mmHg arasındaki olguların ejeksiyon fraksiyon değerleri %50-71 arasında değişmekte olup ortalama %60,54±7,21 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂' si <40 mmHg olan olguların ejeksiyon fraksiyon değerleri %54-72 arasında değişmekte olup ortalama %65,00±9,64 idi. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂ düzeylerine göre, ejeksiyon fraksiyon değerleri %50-72 arasında değişmekte olup ortalama %60,32±7,08 idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksi dereceleri ile ejeksiyon fraksiyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (p= 0,67) (Tablo 16)(Şekil 6).

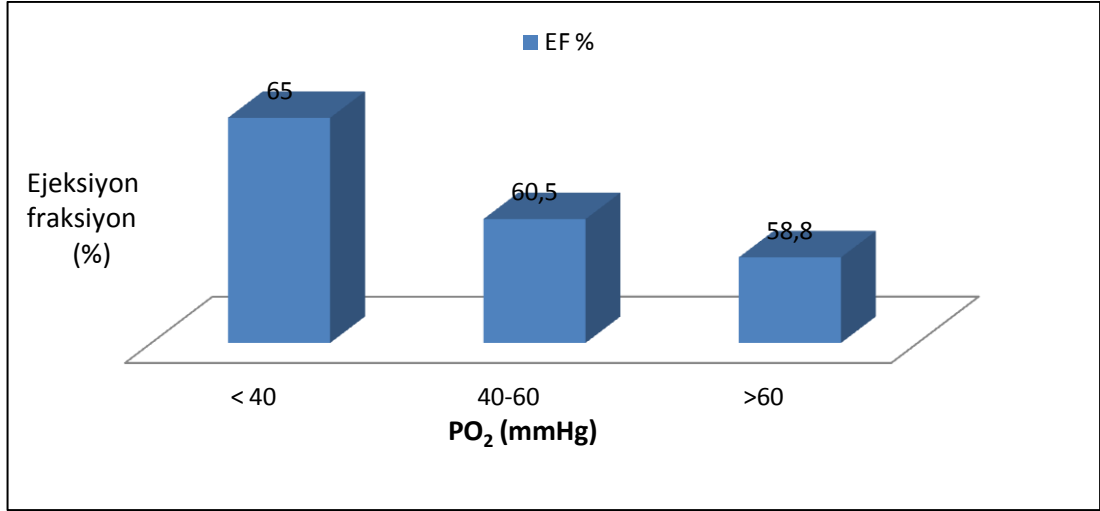
Tablo-16: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar

Hipoksemi derecesi (PaO₂) (mmHg)	Hasta sayısı	Min-Maks	Ejeksiyon fraksiyonu(%) Ortalama±SS
60-80	11	50-67	58,81±6,38
40-59	11	50-71	60,54±7,21
< 40	3	54-72	65,00±9,64
Toplam	25	50-72	60,32±7,08

One-Way ANOVA testi

p

0,67

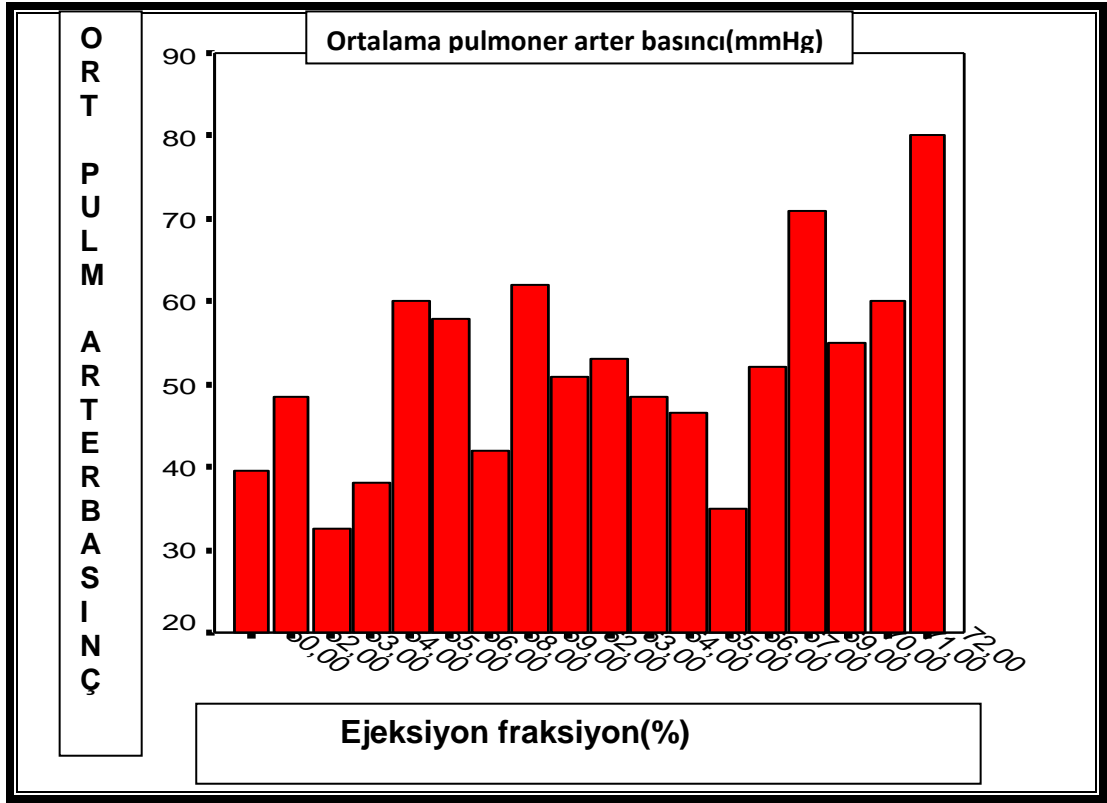


Şekil-6: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ejeksiyon fraksiyon değerlerinin PaO₂ gruplarına göre dağılımları

KOAH akut ataktaki olguların ortalama PAB ile EF arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0.550$, $p<0.05$) (Tablo 17)(Şekil 7).

Tablo-17: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri

	Ortalama±SS
Ejeksiyon fraksiyon(%)	60,32±7,08
Pulmoner arter basıncı(mmHg)	49,12±12,61



Şekil-7: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ortalama pulmoner arter basıncı değerleri ile EF değerleri arasındaki korelasyonun dağılımı ($r= 0,550$; $p=0,004$) (*Pearson korelasyonu*)

Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 ' si 60-80 mmHg arasındaki olguların çıkan aorta çapı değerleri 31-41 mm arasında değişmekte olup ortalama $36,54 \pm 2,84$ mm idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 ' si 40-59 mmHg arasındaki olguların çıkan aorta çapı değerleri 27-40 mm arasında değişmekte olup ortalama $34,00 \pm 4,31$ mm idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 ' si <40 mmHg olan olguların çıkan aorta çapı değerleri 25-38 mm arasında değişmekte olup ortalama $33,00 \pm 7,00$ mm idi. Tüm olguların arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO_2 düzeylerine göre, çıkan aorta çapı değerleri 25-41 mm arasında değişmekte olup ortalama $35,00 \pm 4,15$ mm idi. Olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncının hipoksi dereceleri ile çıkan aorta çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($p= 0,041$) (Tablo 18).

Tablo-18: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile çıkan aorta çapı arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar

Hipoksemi derecesi (PaO₂) (mmHg)	Hasta sayısı	Min-Maks	Çıkan aorta çapı (mm) Ortalama±SS
60-80	11	31-41	36,54±2,84
40-59	11	27-40	34,00±4,31
< 40	3	25-38	33,00±7,00
Toplam	25	25-41	35,00±4,15

One-Way ANOVA testi

p

0,041

TARTIŞMA VE SONUÇ

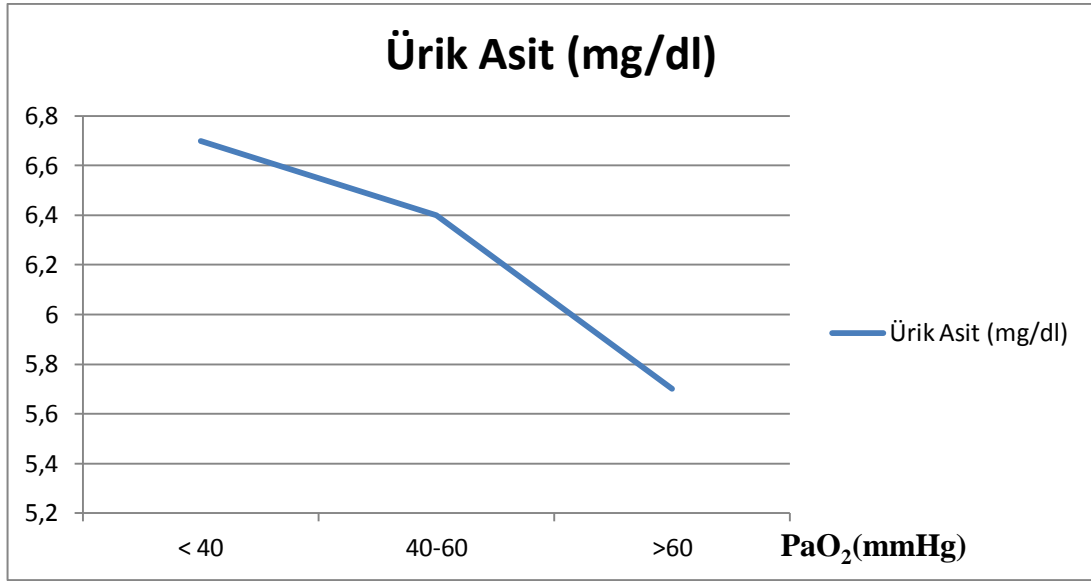
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akut ataklı 48 hastada yapılan bir çalışmada, arter kan gazı parametrelerine göre akut atak ciddiyeti fazla olan hastalarda serum UA düzeyleri çok yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda ciddi hava yolu kısıtlılığı, hipoksemi ve hiperkapni olduğu görülmüştür. KOAH akut atakta ürik asit ve hiperkapni arasında belirgin derecede yüksek korelasyon saptanmış ve KOAH akut ataktaki hiperkapnik hastalarda ve KOAH'ın ciddiyetini belirlemede serum ürik asit düzeylerinin iyi bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır (39).

Aida ve ark. (77) genel toplumda yaptıkları bir araştırmada ZVK ve ZEK1 değerlerinin serum ürik asit seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve bu değerler azaldıkça ürik asit seviyelerinin arttığını görmüşlerdir. Dülger ve ark. (78), KOAH akut atak ile gelen hipoksik hastalarda serum ürik asit düzeyinin yüksek olduğunu ve bunun tedavi ile düştüğünü göstermişlerdir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atak tedavisinde kan gazı değerleri ve serum ürik asit değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Levya ve ark. (79) konjestif kalp yetersizliğinde serum ürik asit seviyelerinin arttığını göstermişlerdir.

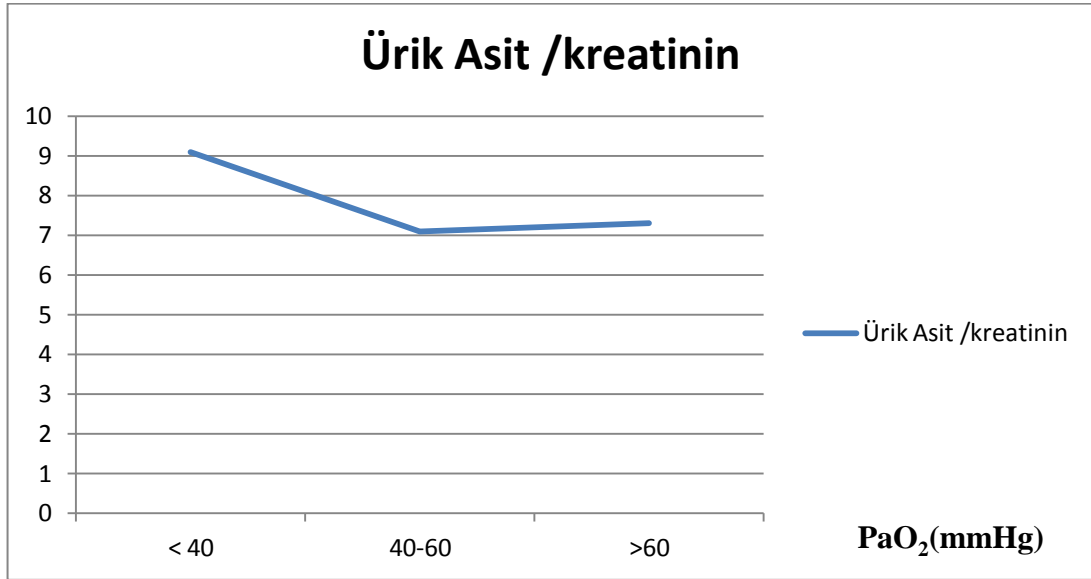
Yapılan çalışmalarda, hiperüriseminin çoğunlukla erkeklerde (% 92) ve 50 yaşın üzerinde (% 69) olduğu gösterilmiştir. Hiperürisemiye eşlik eden en sık hastalık hipertansiyon olmakla birlikte, KOAH'ında eşlik ettiği saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da benzer olarak olguların büyük çoğunluğu erkek (% 88) ve vakaların tümü 50 yaş üzerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Serum UA düzeyinin tek başına hipoksemiye göstermedeki etkinliği renal fonksiyonlardan etkilenmesinden dolayı negatif özellik oluşturmaktadır. Hipoksemik hastaların şiddetini ve mortalitesini belirlemede UA kullanımına göre UA/Kr oranını kullanmanın daha yararlı olacağı gösterilmiştir (75, 76). Saito ve ark. (107) 18 uyku apne sendromu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada U/Kr oranını uyku apne ile ilişkili ATP

yıkılıma sebep olmasından dolayı doku hipoksisini gösteren iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Kadowaki ve ark. (108) restriktif torasik hastalığı olup invazif olmayan aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile tedavi edilen hastaların UA seviyelerindeki değişikliği araştırmışlar ve % 62' sinde (18/29) UA/Kr oranının NIPPV tedavisinden sonra azaldığını ancak UA/Kr oranında anlamlı bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. UA/Kr oranındaki değişikliklerle, NIPPV tedavisinden sonra PaO₂ ve PaCO₂'deki değişiklikler arasında korelasyon bulamamışlardır. Serum UA/Kr seviyelerinde azalma olan hastalar azalma olmayanlarla karşılaştırıldığında, ilk grupta çok daha az hastada kronik solunum yetmezliği alevlenmesi görülmüştür. Bu nedenle UA seviyelerinin kronik solunum yetmezliği alevlenmesi olan ve NIPPV tedavisi alan hastalarda faydalı bir gösterge olduğu sonucuna varmışlardır.

Güler ve ark. (39) akut atak KOAH lı hastaların "cut off" olarak PaO₂ değerini 60 ve PaCO₂ değerini 45 kabul ettikleri bir çalışmada ürik asit düzeyi ile hipoksemi ve hiperkarbisi olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine aynı çalışmada akut atak KOAH ve stabil KOAH' lı hastalarda UA ve UA/Kr oranı karşılaştırılmış, atak sırasındaki hastalarda bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızda da hipoksemi sınıflandırılmasına göre PaO₂ değerleri ile serum UA ve UA/Kr değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Fakat hipoksemi arttıkça UA ve UA/Kr değerlerinin yükseldiği saptanmıştır (Şekil 8 ve 9).



Şekil-8: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ürik asit düzeyleri ile PaO₂ grupları arasındaki ilişkiyi gösteren grafi



Şekil-9: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların ürik asit/kreatinin oranları ile PaO₂ grupları arasındaki ilişkiyi gösteren grafi

Akut KOAH atağında, kardiyak aritmilerin görüldüğü daha önceden bildirilmesine rağmen, aritmilerin arteriyel kan gazları ve ventilasyon fonksiyonları ile ilişkisini ve EKG bulgularını detaylı gösteren çalışmaların sayısı azdır. Corazza ve Pastör (87), KOAH akut atak nedeniyle hastanede

yatan hastaların %31' inde aritmilerin olduğuna dikkat çekmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, akut atak nedeniyle hastanede yatan KOAH hastalarında kardiyak aritmi sıklığının %7-47 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda, ektopik atımlardan sürekli taşikardilere kadar değişen aritmiler görüldü. Fakat atriyal aritmilerin ventriküler aritmilerden daha sık olduğu gözlenmiştir. Akut atak KOAH' lı hastalarda en sık görülen ciddi aritmi, multifokal atriyal taşikardi olduğu saptanmıştır. Kleiger ve ark. (109) stabil KOAH' lı hastalarda yaptığı bir çalışmada standart EKG' de aritmi sıklığını % 20, 10 saatlik Holter EKG' de ise % 80 olarak bulmuşlardır. Holter EKG' de atriyal aritmileri %52, ventriküler aritmileri ise %72 sıklığında saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise akut ataktaki KOAH ' lı hastalarda standart EKG' de aritmi sıklığı %64 iken, Holter EKG' de her hastada aritmi tespit edildi ve bu hastalarda atriyal aritmiler %52 ve ventriküler aritmiler %48 oranında idi. Bu verilere bakıldığında, stabil KOAH hastalarına göre akut atak geçirmekte olan hastalarda hem standart EKG' de hem de holter EKG' de aritmi sıklığının arttığı görülmüştür. Hastalarımızın hipoksemi sınıflandırılmasına göre, hastalardaki hipoksemi ağırlaştıkça atriyal ve ventriküler aritmilerin derecesinin de arttığı saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Kleiger ve ark. (109) yaptığı çalışmada, standart EKG' lerinde akciğer hastalığı ve sağ ventrikül hipertrofisi olan hastalarda yüksek derecede ventriküler aritmilerin olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim hastalarımızda, akciğer hastalığı ve sağ ventriküler hipertrofi bulguları saptanmamıştı. Önceden yapılan çoğu çalışmalarda, KOAH' lı hastalarda ventriküler aritmilerin atriyal aritmilerden daha sık olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni tam olarak açık olmamakla birlikte, en sık görülen ventriküler aritmilerin multifokal VES' ler olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızın standart EKG' sinde en sık görülen aritmiler atriyal aritmilerdir ve 4 olguda VES saptanmıştır. Kleiger ve ark. (109) yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da, yüksek dereceli atriyal aritmileri bulunan hastalarda hemen hemen her zaman yüksek dereceli ventriküler aritmilerin eşlik ettiği sonucuna varılmıştır. KOAH' ta aritmilerin ortaya çıkma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, hipoksemi, asidoz, alkaloz, aritmojenik ilaç kullanımı

(bronkodilatatörler), elektrolit bozuklukları, koroner kalp hastalığı, kor pulmonale, sempatik/parasempatik sistemin refleks yanıtı başlıca nedenleridir. Daha önceden yapılan çalışmalarda atriyal ve ventriküler aritmilere sağ kalp boşluklarındaki basınç artışı ve gerginliğin neden olduğu ileri sürülmüştü (109). Shih ve ark. (88) ventriküler aritmisi olan ve olmayan hastalarda ortalama sağ atriyal ve pulmoner arter basınçları arası farkın olmadığını saptamışlardır.

Akciğer hastalığı olan hastalarda aritmiler ile ilgili yapılan çalışmalarda, mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür. Tomas, Hudson ve ark. (111, 112) ciddi ventriküler aritmileri olan hastalarda ölüm oranının %70 gibi yüksek rakama ulaştığını bildirmiş olmasına rağmen, Shih ve ark. (88) multifokal atriyal taşikardilerin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Shih ve ark. (110) stabil KOAH' lı hastalarda yaptığı bir çalışmada, erkeklerde, PaCO₂ yüksekliğinde ve akciğer ödeminde tekrarlayan ventriküler aritmilerin daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Aynı çalışmada artmış kalp hızı, azalmış maksimum iş yükü ve koroner arter hastalığının mortalite için önemli bir prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Holford ve Mithoefer (113) hastanede yatan 35 KOAH hastalarındaki 72 saatlik holter EKG kayıtlarına göre aritmi sıklığını %89 olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, AES' ler %86, VES' ler %83, SVT %69, tekrarlayan ventriküler aritmiler %64, saatte 25 yada daha fazla olan VES' ler %35 sıklığında bulunmuştur. Hudson ve ark. (112) akut solunum yetersizliği nedeniyle 148 defa hastaneye başvuran 70 KOAH' lı hastanın standart EKG'ni incelediği bir çalışmada, major supraventriküler aritmi ya da ventriküler aritmilerin sıklığını %47 ve supraventriküler aritmilerin ventriküler aritmilerden hafif daha yüksek olarak saptamıştır. En sık görülen atriyal taşikardi ise önceki çalışmalarla uyumlu olarak görülen multifokal atriyal taşikardilerdir. Ventriküler aritmiler kötü prognoz olarak kabul edilmiştir ve hastaneye başvuru sırasında ventriküler aritmisi saptanan hastaların %70' i kaybedilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde bozulmuş vasküler reaktivite en önemli faktördür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda

kardiyovasküler hastalık majör morbidite ve mortalite nedenidir. Artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık risk açısından bağımsız bir göstergedir (7). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda yapılmış son çalışmalarda, arteriyel sertliğin artmış olduğu belirlenmiştir. Genel popülasyonda özellikle arteriyel kardiyovasküler hastalıklar sık görüldüğünden, bu hastalıkların oluşmasında arteriyel sertliğin rolü olduğu düşünülmektedir (114).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiden sorumlu biyolojik mekanizmalar tam olarak açık değildir, fakat önceki çalışmalar KOAH' ta sistemik inflamasyonun arteriyel sertliği artırdığını desteklemektedir. KOAH hastalarında artmış arteriyel sertliğin ve kısıtlı akciğer fonksiyonlarının olması bağ dokusundaki yıkımın artmasına bağlı olduğundan şüphelenilmektedir. Akciğerlerdeki elastin yapıların bozulması, alveolar yapıların kaybına, kompliyansın azalmasına ve amfizeme neden olur. Yaşla birlikte elastin yapının bozulması ve kollagen dokunun artması ile, daha büyük ve kalın arterler oluşmakta ve arteriyel sertlik artmaktadır. Elastin, aynı zamanda damar düz kas hücrelerinin düzenlenmesinde yer almaktadır, arteriyel sertliğe de katkıda bulunabilir. Elastolitik aktivite [matriks metalloproteinaz (MMP)-9 ve MMP-12] amfizem ve arteriyel sertliğin her ikisinde artmıştır. Amfizem ve arteriyel sertlikte kısmen de olsa genetik faktörler belirlenebilmektedir. Sigara içme hikayesi ve yaştan bağımsız olarak, deri elastikiyet kaybı amfizem ile ilişkili olabilir. Bu durum, KOAH' lı hastalarda sistemik elastikiyet kaybı için ilginç bir klinik kanıttır (7).

David ve ark. (7) sigaradan bağımsız olarak KOAH şiddeti ile arteriyel sertlik arasında ilişki olduğunu gösterdiler. Akciğer ve arteriyel sertliğin benzer patofizyolojik sürece sahip olduğunu düşündüler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının şiddeti ve arteriyel sertlik arasındaki ilişki havayolu kısıtlılığı ve sistemik inflamasyondan bağımsızdır. Önceden amfizem şiddeti ile CRP ve IL6 arasındaki ilişki, bu çalışmada bulunamamıştır. Ayrıca, KOAH' lı hastalarda arteriyel sertliğin önemli bir nedeni olan sistemik inflamasyonun olduğu sonucuna varılamamıştır. Dolaşımdaki okside lipidler ile proteinlerin, endotel ve düz kas hücreleri üzerindeki etkileri ve oksidatif stres ile akciğer

inflamasyonu arasındaki bağlantı açıklığa kavuşmasıyla amfizemli hastalarda arteriyel sertliğin oluş mekanizması bulunmuştur. Amfizem şiddeti ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi gösteren diğer bir mekanizma hipoksidir. David ve ark. (7) aynı çalışmada, değişkenler kontrol altında iken, nabız oksijen saturasyonu ile arteriyel sertlik arasında ilişkinin olmadığını gösterdiler.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde, amfizem ve arteriyel sertliğin ortak bir çok patolojik özellikleri vardır. Sert arterlerde elastin parçalanmasına karşın, amfizemde elastin kaybı ve artmış alveolar septal kalınlaşma oluşmaktadır. İnsanlarda, jelatinöz B polimorfizmi (MMP-9) üst bölgeleri tutan amfizemin yanı sıra, artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir. Marfan sendromunun, artmış aort kökü sertliği iyi tanımlanmıştır ve önemli klinik sonuçları vardır. Ancak Marfan sendromlu hastalarda sigara dumanına maruz kalma olmasa bile amfizem gelişebilir. Amfizem olan bireylerde, MMP-9 seviyeleri, hem bronkoalveolar lavajda hem de balgamda yüksek oranda bulunmuştur. Arteriyel sertliği olan bireylerde ise serum MMP-9 değerleri yüksek bulunmuştur. Yaşlandırılması hızlandırılmış farelerde, amfizemin, deri elastikiyet kaybının, artmış arteriyel sertliğin erken geliştiği görülmüştür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının amfizematöz fenotipli bireylerinde sistemik bir akciğer duyarlılığı, deri ve arteriyel bağ dokusu hasarı olabilir. Akciğer ve arterdeki bağ dokusundaki hasara karşı duyarlılığı, ekstraselüler matriksin sentez, destrüksiyon ve/veya tamirindeki doğumsal değişimlere bağlı olabilir. Son günlerde, KOAH' lı hastaların arteriyel sertlik ve amfizem bağlantısını açıklayabilen ve elastine karşı otoimmün bir cevaba sahip olduklarını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda arteriyel sertliğin artışı yanında sistemik vaskülaritede başka anormallikler vardır. Büyük arterlerdeki sertliğin artışı merkezi aortik sistolik basınçların yüksek olmasına, sol ventriküler ard yükün artmasına ve koroner arterin diyastolik doluşunda azalmaya neden olmaktadır ve bu durum KOAH' lı hastalarda kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisi olabilir. Daha önce KOAH' lı hastalarda yapılan çalışmalarda, aorttaki nabız dalga hızının ve yüksek

basıncın daha da arttığı ve dalga yansımalarına kadar olan sürenin azaldığı gösterilmiştir (114). Aort gibi yüksek debili bir arterin sertliği ekstrasellüler matriks, vasküler düz kas ve endotelden etkilenmesine rağmen, direnç ve aort damarlarındaki kan akımının düzenlenmesi primer olarak vasküler düz kas ve endotel tarafından idare edilmektedir. Maclay ve ark. (114) KOAH hastalarında yaptığı bir çalışmada endotele bağımlı veya endotelden bağımsız vazomotor fonksiyonda hiçbir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, yaş ve sigara içimi açısından oldukça iyi eşleştirilmiş kontrol deneklerine kıyasla KOAH' lı erkeklerde arteriyel duvar sertliğinin anlamlı şekilde arttığı, ancak sistemik vazomotor veya endotelial fibrinolitik fonksiyonun bozulmadığı gösterilmiştir. Böylece KOAH' ın da endotel fonksiyonunun anormal olabilmesinin yaş ve sigara içimi etkilerinden kaynaklandığı, KOAH' da arteriyel duvar sertliğindeki artışın bu faktörlerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Arteriyel sertlikteki artış, KOAH ve onunla ilişkili artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki mekanik bağlantıyı gösteriyor olabildiği düşünülmüştür. Sabit ve ark. (115), KOAH' lı hastalarda, artmış arteriyel sertliğin hava akımı obstruksiyonunun şiddeti ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, KOAH akut ataktaki hastalardaki hipoksemi derinliği ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalarımızdaki hipoksemi şiddeti arttıkça arteriyel sertliğin daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız, yapılan çalışmalardaki bilgiler ile uyumludur.

Pulmoner hipertansiyon olan ya da olmayan KOAH' lı hastaların çoğunda sol ve sağ ventrikül fonksiyonları korunmuş olabilir. Akut hipoksinin sol ve sağ ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini gösteren bir kaç çalışma vardır. Cargill ve ark. (116) şiddetli hipoksemisinin sağlıklı erkeklerdeki sol ventrikül fonksiyon parametrelerini etkilemediğini göstermişlerdir. Batyraliev ve ark. (117) sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyona sahip hastalarda akut hipoksemi sırasında sol ve sağ ventrikülün sistolik performansının korunduğunu bildirdiler. Sabit ve ark. (120) yaptığı bir çalışmada yaş, cinsiyet ile uyumlu ve sigara içen kontrol grubu ile karşılaştırılmış aşikar

kardiyovasküler hastalığı olmayan KOAH hastalarında subklinik sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu gözlemlediler. İlerleyici akciğer hastalığının erken dönemlerinde hafif şiddetli hava akım kısıtlılığıyla birlikte sol ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gibi kardiyak komplikasyonlar başlayabileceği ve uzun bir süre subklinik olarak kalabileceği bildirilmiştir. Sol ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, artmış aort sertliğinin ve pulmoner arter basıncının neden olduğu ard yükün artması ile ilişkilidir. Aynı çalışmada, sol ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı KOAH' lı hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında fark bulunamamıştır. Fakat bu hastalarda, bölgesel sol ventrikül kasılmasının azalması nedeniyle sol ventrikül gerginliği, gerginlik oranı ve mitral anular sistolik tepe hızı azalmış bulunmuştur. Aynı çalışmada, vücut yağ indeksi, IL-6, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu hava akımı obstruksiyonu ile ilişkili saptanmıştır. Yukarıda görüldüğü gibi, çoğu çalışmada KOAH' lı hastalarda akut atağın sistolik fonksiyonu etkilemediği ve subklinik olarak etkilenebileceği açıklanmıştır. Çalışmamızda, önceki çalışmaların çoğunun sonucu ile uyumlu olarak, KOAH akut ataklı hastalardaki hipokseminin ejeksiyon fraksiyonu etkilemediği saptanmıştır.

Önceden yayınlanmış çalışmalarda, kronik olarak artmış pulmoner arter basıncının sağ ventrikül basıncını artırdığı ve sola septal deviasyon nedeniyle sol ventriküle kan doluşunu engelleyerek ejeksiyon fraksiyonunu azalttığı bildirilmiştir. Abroug ve ark. (118) KOAH' lı hastalarda akut atağın, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile %31,1 oranında kesin ilişkili olduğunu, %13,5 oranında muhtemelen ilişkili olduğunu ve %55,4 oranında ise ilişkili olmadığını açıkladılar. Sol kalp tutulumu olan akut atak KOAH hastalarında bağımsız değişken olarak BNP düzeylerini yüksek saptadılar. Ayrıca aynı çalışmada, sol kalp fonksiyon bozukluğu olan akut KOAH atağı olan hastalarda BNP düzeylerinin tropinin I' den daha iyi bir gösterge olduğu da söylendi. İnoue ve ark. (119) akut KOAH atağı olan hastalarda, pulmoner arter sistolik basıncı (PASP), BNP düzeyi ile EF arasında zayıf anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda plazma BNP düzeyinin yüksekliği, sol kalp yetersizliğini ve/veya

sekonder pulmoner hipertansiyonun varlığını yansıtmaktadır. Yukarıdaki çalışmadan farklı bir şekilde bizim çalışmamızda akut KOAH atağı hastalarda ortalama PAP ile EF arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni olarak, ortalama PAP değerinin sistolik basınca göre sağ ventrikül basıncını daha az artırdığı, bunun etkisi olarak septumdaki sola deviasyonun daha az olduğu ve EF' yi azaltmadığı ve PASP' nin tersine, ortalama PAP ile EF arasında pozitif korelasyon olabileceği düşünüldü.

Çıkan aortanın normal çapı 20 ile 37 mm arası olarak belirlenmiştir. İlerleyen yaş, erkek cinsiyet, geniş vücut boyutu (boy, kilo, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi) daha büyük aort çapı ile koreledir. Kan basıncı, aort çapı için sınırdaki etki göstermektedir. Çıkan aorta çapının üst sınırı olarak 37 mm kullanılır. Eğer 55 mm' yi geçerse anevrizma olarak nitelendirilir. Çıkan aorta genişlemelerinin çoğunun nedeni bilinmez ve idiyopatik olarak kabul edilirler (121). Vasküler düz kas hücreleri, aort medyasında hem fizyolojik hem de patolojik yapılandırılmadan sorumludur. Bu hücreler, kollagen, elastin, laminin, proteoglikan, fibrillin, fibronektin ve tenaskin gibi ekstraselüler matriks proteinlerini üretir. Vasküler düz kas hücrelerinden ekstraselüler matriks proteinlere defektif protein taşınması aorta dilatasyonundan kısmen sorumludur. Bir çalışmada, vasküler düz kas hücrelerinde fibrillin, fibronektin, tenaskinin biriktiği, ekstraselüler matriks proteinlerinin dağılımının azaldığı, elastik lamelde bozulma olduğu gösterilmiştir. Fibrillin-1, vasküler düz kas hücrelerinde matriksde bulunan elastin ve kollagen gerginliğini sağlayarak aort kapağı ve aort duvarının yapısal bütünlüğünü sürdüren bir glikoproteindir. Fibrillin-1 in eksikliği, vasküler düz kas hücrelerinden elastin ve kollagenin ayrılarak matriksin yapısal bütünlüğünün azalması ve apoptozisine neden olur. Çıkan aorta genişlemelerinde MMP' ler gibi proteolitik enzimlerin aktivite ve ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Matriks metalloproteinazlar bağ dokusunun dengesini sürdüren ailesel bir proteazdır. Çıkan aortada, tip IV kollagen indirgenmesi, elastin ve fibriller kollagenin kısmen indirgenmesini sağlayan jelatinöz A (MMP-9) ve jelatinöz B (MMP-2) gibi jelatinözler yer almaktadır. Doku metalloproteinazlar (DMP) ise en sık aortada, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlarda sentez edilmektedir ve

MMP' lere geri dönüşümsüz bağlanır. Protein kinaz C, MMP' lerin düzenleyicisidir. Çıkan aorta anevrizması olan hastalarda MMP seviyeleri, MMP/DMP oranı, protein kinaz C miktarı fazla bulunmuştur (121).

Aort genişlemelerinin etyolojileri multifaktöryeldir ve bireylere göre sigara içmek, KOAH, hipertansiyon, arteryel sertlik, erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, biküspit yada unikuspid aortik kapak, genetik hastalıklar ve aile hikayesi gibi multipl risk faktörler değişmektedir. Aort genişlemeleri, bayanlardan çok erkeklerde, akciğer hastalığı olmayanlardan çok KOAH' lılarda daha sık görülmektedir.

Makrofajlar, KOAH' ın patofizyolojisinde asıl rol oynayan hücrelerdir ve hastalığın özelliklerinin çoğunu açıklamaktadır. Amfizemli hastaların alveolar duvar destriksiyonu olan alanlarında fazla miktarda yer alırlar. KOAH şiddeti ile havayolundaki makrofaj sayısı arasında korelasyon olmaktadır. Sigara etkisi ile makrofajlardan MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L ve nötrofillerden elastaz gibi elastolitik enzimler salınmaktadır (122).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde, amfizem ve arteryel sertliğin ortak bir çok patolojik özelliklerinden yukarıda bahsedilmiştir. Bunlar, amfizem ve arteryel sertliğe eğilimi oluşturmaktaydı. Sert arterlerde elastin parçalanmasına karşın, amfizemde elastin kaybı ve artmış alveolar septal kalınlaşma oluşmaktadır. İnsanlarda, jelatinöz B polimorfizmi (MMP-9) üst bölgeleri tutan amfizemin yanı sıra, artmış AS ile ilişkilidir ve AS olan bireylerde serum MMP-9 değerleri yüksektir. Marfan sendromunda, aort kökü sertliğinde artış oluşur ve bu hastalarda sigara dumanına maruz kalma olmasa bile amfizem gelişebilir (7). Yaşlanma ile birlikte amfizem ve arteryel sertliğe eğilimin arttığı, her iki hastalıkta MMP gibi elastolitik enzimlerinin arttığı, elastine karşı otoimmün cevabının ve bağ dokusu hasarının olduğu saptanmıştır. Şimdiye kadar, KOAH' lı hastalarda çıkan aorta çapının araştırıldığı bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akut ataktaki hastalarda, istatistiksel anlamlı olarak hipoksemi derinliği arttıkça çıkan aorta çapının daha az olduğu görülmüştür. Uzun süreli KOAH aort genişlemeleri için bir risk faktörü olsada, akut ataktaki KOAH' ın

hipoksemi şiddeti ile aort genişlemeleri arasında bir ilişkinin olmadığı bizim çalışmamızda da bulundu.

Bu çalışmada akut alevlenme döneminde yatışı yapılan 25 KOAH hastasında, arteriyel parsiyel oksijen basıncı değerleri ile ürik asit düzeyleri ve kardiyak etkiler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Hastalar arteriyel parsiyel oksijen basıncı değerlerine göre $paO_2 < 40$ mmHg hafif derecede hipoksemisi olanlar, $paO_2 = 40-59$ mmHg orta derecede hipoksemisi olanlar, $PaO_2 = 60-80$ mmHg ileri derecede hipoksemisi olanlar diye 3 grupta sınıflandırıldı. Üç gruptaki UA ve UA/Kr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla $p:0,97$ ve $0,76$) rağmen, hipoksi değerlerinin artması ile UA ve UA/Kr değerlerinin yükseldiği gözlemlendi.

Olguların standart EKG' lerinde aritmisi olmayan olgu sayısı sekizdi. Aritmi olanlardan 8 tanesinde AES, 4 tanesinde VES, 6 tanesinde AF gözlenirken 19 olguda NSR bulunmuştur. Holter EKG' de tüm olguların aritmisi saptandı. Olguların 20 tanesinde AES, 24 tanesinde VES, 13 tanesinde AF, 6 tanesinde VR gözlenirken 19 olguda NSR görülmüştür.

Olguların standart EKG' lerinde aritmi sıklığı %64 olarak saptanmıştır. Aritmilerin %77' sinin atriyal, %23' ünün ventriküler aritmilerden kaynaklandığı görülmüştür. Holter EKG' de aritmilerin %52' sini atriyal, %48' ini ventriküler aritmiler oluşturmuştur.

Standart EKG' sinde aritmi tespit edilen akut ataktaki 17 KOAH hastasının Holter EKG' leri detaylı olarak incelenmiştir. Atriyal aritmisi yüksek derecede saptanan hastalarda yüksek dereceli ventriküler aritmiler olduğu, atriyal aritmisi düşük dereceli olanlarda ise düşük dereceli ventriküler aritmilerin olduğu gözlemlendi.

Olgulardaki atriyal aritmilerin yüksek derecede ve ventriküler aritmiler ise daha çok düşük derecede olduğu görülmüştür.

Hipoksemi derinleştikçe aritmilerin derecesinin arttığı görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Olguların arteriyel parsiyel oksijen basınç değerlerinin hipoksemi sınıflaması ile arteriyel sertlik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akut ataktaki hastaların ortalama PAB ile EF arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Olguların arteriyel parsiyel oksijen basınç değerlerinin hipoksemi sınıflaması ile çıkan aorta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur.

Sonuç olarak, sistemik bir hastalık olan KOAH' ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça UA ve UA/Kr oranının etkilenmediği, arteriyel sertliğin arttığı, ejeksiyon fraksiyonunun etkilenmediği, kardiyak aritmilerin ve çıkan aorta çapının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca KOAH alevlenmelerinde ortalama PAB ile EF arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
3. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2007;185:21-24.
4. Agarwal RL, Kumar D, Gurpreet et al. Chabra Diagnostic Values of Electrocardiogram in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Lung India*. 2008;25:78-81.
5. Lim R, Walshaw MJ, Saltissi S et al. Hind Cardiac arrhythmias during acute exacerbations of chronic airflow limitation: effect of fall in plasma potassium concentration induced by nebulised beta2-agonist therapy. *Postgraduate Medical Journal* 1989;65:449-52.
6. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB et al. Echocardiographic evaluation of heart in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India* 2011;28:105-9.
7. David A. McAllister, John D. Maclay, Nicholas L. Mills et al. Murchison, and William MacNee. Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;1208-14.
8. Shen L, Wu W, You B et al. Relationship between Pulse Wave Velocity and Carotid Atherosclerosis in Geriatric People. *Cerebrovasc Dis* 2011;32: 16-20.
9. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2006). http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
10. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and management of patients with chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am Thoracic Soc and Eur Respiratory Soc*. 2004;1-222.
11. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996;6:253-8.
12. Murray CJL, Center for Jewish Life, Center for Jewish Living at Cornell (Ithaca, New York), Lopez AD. Evidence based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-3.

13. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
14. Kıyan E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Derneği* 10. Kış Okulu. <http://www.toraks.org.tr>.
15. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey.
16. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
17. Ladina Joosa, Peter D. Paréa, Andrew J. Sandford. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2002;132:27-37.
18. Hooper R, Burney P, Vollmer WM et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J*. 2011;19:11(Epub ahead of print).
19. Wiederman HP, Stoller JK, Lung disease due to alfa 1 antitripsin deficiency. *Curr Opin Pulm med*.1996;2:155-60.
20. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-44.
21. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
22. Balmes J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
23. Aydanur Ekici ve ark Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res*. 2005;99:93-8.
24. R Perez-Padilla et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996;154:701-6.
25. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
26. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATİNO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
27. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
28. Tao X, Hong CJ, Yu S et al. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992;127:57-67.

29. US Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
30. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
31. Sahebji H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme induced emphysema. *J Appl Physiol* 1980;48:284-8.
32. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR et al. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:748-52.
33. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
34. S. Sethi. Infection as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 2010;35:1209-15.
35. Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of infection. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:284-8.
36. Robert Wilson. The Role of Infection in COPD. *Chest* 1998;113:242-8.
37. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL et al. Series “ Comprehensive Management of End-stage COPD ” Edited by N. Ambrosino and R. Goldstein Number 1 in this Series *Eur Respir J* 2007;30:993-1013.
38. George RB. Course and Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med Sci* 1999;318:103-6.
39. Güler A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile tiroid hormonları ve ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
40. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978;298:1277-81.
41. Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.
42. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:12-6.
43. Lamb D, McLean A, Gillyooly M et al. Relation between distal air space size, bronchiolar attachments, and lung function. *Thorax* 1993;48:1012-7.
44. Peinado VI, Barbera JA, Abate P et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605-11.
45. Wright JL, Lawson L, Pare PD et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:702-7.

46. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ. Vascular Remodeling. Poiani GJ (eds) In: *The Lung: Scientific foundations*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1977.
47. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1158-68.
48. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.
49. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001;33:647-55.
50. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996;6:259-63.
51. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
52. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1277-85.
53. Chaouat A, Naeije R. and Weitzenblum E. " Pulmonary Hypertension: Basic Concepts for Practical Management " Edited by M.M. Hoeper and A.T. Dinh-Xuan Number 6 in this Series Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
54. Naeije R and Barberà JA. Commentary Pulmonary hypertension associated with COPD. *Critical Care* 2001;5:286-9.
55. Van Eeden SF, Tan WC, Suwa T et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:826-30.
56. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ et al. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
57. Noguera A, Busquets X, Sauleda J et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1664-8.
58. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:21-5.
59. De Jong JW, Belt-Gritter B, Koeter GH et al. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* 1997;91:67-76.
60. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med* 1995;1:1279-83.
61. Schols AM, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.

62. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
63. Celli B, Cote C, Marin J et al. The Score: a new COPD staging system combining 6 MWD, MRD dyspnea, FEV1 and Pa,O2 as predictors of health care resources utilization (HCRU). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:749.
64. Rennie MJ, Edwards RH, Emery PW et al. Depressed protein synthesis is the dominant characteristic of muscle wasting and cachexia. *Clin Physiol* 1983;3:387-98.
65. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150-4.
66. Raitakari OT, Adams MR, Mc Credie RJ et al. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999;130:578-81.
67. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994;45:491-503.
68. Gross NJ. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:84-92.
69. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N Engl J Med* 1996;335:1224-6.
70. Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182-9.
71. Olivetti G, Abbi R, Quani F et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-41.
72. Williams RS. Apoptosis and heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:759-60.
73. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
74. Baudouin SV, Bott J, Ward A et al. Short term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1992;47:550-4.
75. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
76. Cengiz K, Özer O. Pürin ve pirimidin metabolizma bozuklukları İçinde: Sağlıker Y, (editör). 3. Baskı. İç Hastalıkları Prensipleri. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2004;2268-71.
77. Aida Y, Shibata Y, Osaka D et al. The relationship between serum uric acid and spirometric values in participants in a health check: The takahata study. *Int J Med Sci* 2011;8:470-8.
78. Dülger H, Uzun K, Özbay B ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksi göstergesi olarak serum ürik asit düzeyi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2003;1:1-4
79. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858-65.

80. Yiğitbaşı Ö, Nalbantgil İ, Kılıççioğlu B. Dinamik elektrokardiyografi. *Çağdaş Hekim* 1974;1:3-7.
81. Nalbantgil İ, Kılıççioğlu B, Yiğitbaşı Ö, Atabay G. Seksüel faaliyet esnasında elektrokardiyografik değişiklikler. *Çağdaş Hekim* 1974;1:30-4.
82. Ayabakan C, Özer S, Çeliker A et al. Analysis of 2017 Holter records in pediatric patients. *Türk J Pediatr* 2000;42:286-93.
83. Hegazy RA, Lofty WN. The value of Holter monitoring in the assesment of pediatric patients. *Indian Pacing Electrophysiol* 2007;7:204-14.
84. Ademec J, Ademec R. ECG Holter. *Guide to Electrocardiographic Interpretation*. 2nd edition. New York: Springer; 2008.
85. Sarasin FP, Carballo D, Siama S et al. Usefulness of 24 h monitoring in patients with unexplained syncope and high likelihood of arrhythmias. *Int J Cardiol* 2005;101:203-7.
86. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Effect of acute exercise on cardiac arrhythmias in the course of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 1994;62:496-500.
87. Corazza LJ, Pastor BH. Cardiac arrhythmias in chronic cor pulmonale. *N Engl J Med* 1958;259:862-5.
88. Shine KI, Kastor JA, Yurchak PM: Multifocal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1968;279:344-9.
89. Makrina D, Savvidou, Christina Kaihura, James M. Anderson, Kypros H. Nicolaidis Maternal Arterial Stiffness in Women Who Subsequently develop pre-eclampsia. *PLoS ONE* 2011;5:1-6.
90. Song HG, Kim EJ, Seo HS et al. Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2010; 139:263-8.
91. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL et al. Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.
92. The echocardiographic Examination In. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. (eds). *Feigenbaum's Echocardiography*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:105-212.
93. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA et al. A new simplifield and accurate method for determining ejection fraction with two dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;64:744-53.
94. Carroll JD, Otto MSS. Ejection fraction In: Otto MSS (eds) *Echocardiography*. 8h edition. Saunders Elsevier Braunward a Texbook Heart Disease Cardiovascular Medicine. 2005. 491-96.
95. Devereux RB, Alanso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assesment of left ventricular Hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
96. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and gemetric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;1550-8

97. Roelandt J, Erbel R. Kardiyak Ultrason In: Camm A, Lüscher TF, Wserruys P (eds). Esc Textbook Kardiovasküler Hastalıklar.1. baskı. Istanbul, CSA Global Publishing, 2007:39-42.
98. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. Acad Emerg Med 2003;10:198–204.
99. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000;102:865-70.
100. Binder L, Pieske B, Olschewski M et al. N-terminal pro–brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. Circulation 2005;112:1573-9.
101. Burgess M, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. Eur J Echocardiography 2002;3,252-62.
102. Woolam GL, Schnur PL, Wallbona C et al. The pulse wave as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. Circulation 1962;25;533-9.
103. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
104. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:167-84.
105. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. Eur J Echocardiogr 2002;3:252-62.
106. Acıcan T. Arter Kan Gazları. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:160-75.
107. Saito H, Nishimura M, Shibuya E et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. Chest 2002;122;1686-94.
108. Kadowaki T, Hamado H, Yokoyama A et al. Significance Of Serum Uric Acid İn patients With Chronic Respiratory Failure Treated With Non-invasive Positive Pressure Ventilation. Internal M 2007;691-97.
109. Kleiger RE, Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. Chest 1974;65;483-7.
110. Shih HT, Webb CR, Conway WA et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988;94;44-8.
111. Thomas AJ, Valabhji P. Arrhythmias and tachycardia in pulmonary heart disease. Br Heart J 1969;31;490-5.

112. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL et al. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in chronic airway obstruction. *Chest* 1973;63:661-5.
113. Holford FD, Mithoefer JC. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:879-85.
114. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:513-20.
115. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH et al. Arterial Stiffness and Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1259-65.
116. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1995;89:165-9.
117. Akgül F, Batyraliev T, Karben Z, Pershukov I. Effects of acute hypoxia on left and right ventricular contractility in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:77-80.
118. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N et al. Association of Left-Heart Dysfunction with Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:990-6.
119. Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med*. 2009;48:503-12.
120. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010;104:1171-8.
121. Tadros TM, Klein MD, Oz M, Shapira. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: Pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119:880-90.
122. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.

EKLER

EK-1: KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

ATS: Amerikan Toraks Derneği

ERS: Avrupa Solunum Derneği

GOLD: Global Obstructive Lung Disease

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

UA: Ürik asit

SFT: Solunum fonksiyon testleri

ZEK1: 1. Saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi

FVK: Fonksiyonel vital kapasite

TAK: Total akciğer kapasitesi

RV: Rezidüel volüm

VK: Vital kapasite

FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite

AKG: Arter kan gazı

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

SaO₂: Oksijen satürasyonu

AAT: Alfa-1 antitripsin

BAL: Bronkoalveolar lavaj

PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç

V/Q oranı: Ventilasyon-perfüzyon oranı

PAB: Pulmoner arter basıncı

PHT: Pulmoner hipertansiyon

VKI: Vücut kitle indeksi

NIPPV: Noninvaziv intermittant pozitif basınçlı ventilasyon

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

CRP: C reaktif protein

AKG: Arteriyel kan gazı
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyogram
AES: Atriyal erken sistoller
VES: Ventriküler erken sistoller
SVT: Supraventriküler taşikardi
AF: Atriyal fibrilasyon
NSR: Normal sinüs ritmi
VR: Ventriküler run
AS: Arteriyel sertlik
EKO: Ekokardiyografi
ZEK1: 1. saniyedeki zorlu ekspiryum kapasitesi
ZVK: Zorlu vital kapasite
TAK: Total akciğer kapasitesi
 α -1 AT: Alfa 1 antitripsin
MMP: Matriks metalloproteinaz
DMP: Doku metalloproteinaz
RV: Rezidüel volum
FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
IL: İnterlokün
NO: Nitrik oksit
SSS: Santral sinir sistemi
ATP: Adenozin trifosfat
ADP: Adenozin difosfat
AMP: Adenozin monofosfat
HGPRT: Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz
UA/Kr: Ürik asitin kreatine oranı
NDH: Nabız dalga hızı
BNP: Beyin natriüretik peptit
PASP: Pulmoner arter sistolik basıncı

EK-2: ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: KOAH olgularında havayolu kısıtlanması.

Şekil-2: KOAH' da ekspiratuar akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon, dispne, kondüsyon kaybı, efor kapasitesinde kısıtlanma ile yaşam kalitesinde bozulma nedenidir.

Şekil-3: Ürik asitin PaO₂ gruplarına göre dağılımları.

Şekil-4: Ürik asit/kreatinin oranının PaO₂ gruplarına göre dağılımları.

Şekil-5: Ortalama arteryel sertlik değerlerinin PaO₂ gruplarına göre dağılımları.

Şekil-6: Ejeksiyon fraksiyon değerlerinin PaO₂ gruplarına göre dağılımları.

Şekil-7: Ortalama pulmoner arter basıncı değerleri ile EF değerleri arasındaki korelasyonun dağılımı.

Şekil-8: Ürik asit düzeyleri ile PaO₂ grupları arasındaki grafi.

Şekil-9: Ürik asit/kreatinin oranları ile PaO₂ grupları arasındaki grafi.

EK-3: TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Kronik akciğer hastalığının spirometrik sınıflandırılması.

Tablo-2: Kronik obstruktif akciğer hastalığının ayırıcı tanısı.

Tablo-2: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı için Risk Faktörleri.

Tablo-4: KOAH' ta yaşam süresini etkileyen faktörler.

Tablo-5: KOAH' ın sistemik etkileri.

Tablo-6: KOAH' da iskelet kası fonksiyon bozukluğunun nedenleri.

Tablo-7: Olguların demografik, laboratuvar değerleri ortalamaları.

Tablo-8: Serum ürik asit, ürik asit/kreatinin oranı ve PaO₂ arasındaki ilişki.

Tablo-9: Arteriyel kan gazı ölçümlerinin dağılımı.

Tablo-10: Standart elektrokardiyogram özellikleri.

Tablo-11: Holter ve standart EKG' de belirlenen aritmi sıklığının karşılaştırılması.

Tablo-12: Standart EKG' de aritmisi olan 17 hastanın holter EKG kaydı sonuçları.

Tablo-13: Olguların arteriyel kan gazı değerlerine göre aritmi sıklığı sonuçları.

Tablo-14: Holterde gözlenen atriyal (K) ve ventriküler (L) aritmilerin dağılımları.

Tablo-15: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar.

Tablo-16: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar.

Tablo-17: Pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri.

Tablo-18: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile çıkan aorta çapı arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar.

TEŞEKKÜR

Uludağ Ünivertitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ali Aydınlar başta olmak üzere Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof.Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof.Dr. İbrahim Baran, Doç.Dr. Bülent Özdemir, Doç.Dr. Aysel Kaderli, Doç.Dr. Tunay Şentürk' e, tez konumun belirlenmesi ve tamamlanmasında büyük desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Akın Serdar' a ve Prof.Dr. Esra Uzaslan'a, çalışma sonuçlarımın değerlendirilmesinde ve tezimin yazılmasında yardımcı olan eşim Uzm. Dr. İsa Özyılmaz'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren babam, annem, kardeşime, beş yıl birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına, en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

16/09/1981 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk öğrenimimi Bursa Hürriyet İlkokulunda, orta öğrenimimi Bursa Zekai Gümüşdiş İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesinde tamamladım. 2000 yılında Uludağ Tıp Fakültesine başladım. 2006 yılında 4. olarak mezun oldum. 2007 Nisan TUS sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A. D'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 29.06.2007 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.