

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KRONİK SOLUNUM YETERSİZLİĞİ DÖNEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ (SİSTEMİK HASTALIK OLARAK KOAH)

Nurhayat YILDIRIM*

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) en önemli karakteristiği vakaların büyük çoğunda geri dönüşümsüz olan solunum yolu darlığıdır. Çok seyrek te olsa bazı olgularda ve genellikle hastalığın erken döneminde, geri dönüşümlü solunum yolu darlığı olabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığını solunum yolları açısından değerlendirdiğimizde akciğer ile sınırlı bir hastalık gibi görünmekle birlikte; KOAH kronik hipoksinin ortaya çıktığı dönemden başlayarak sistemik bir hastalıktır. Sadece bu nedenle dahi KOAH terimi hastalığı tam olarak açıklamada sınırlı kalmaktadır.

SOLUNUM YETERSİZLİĞİ TANIMI

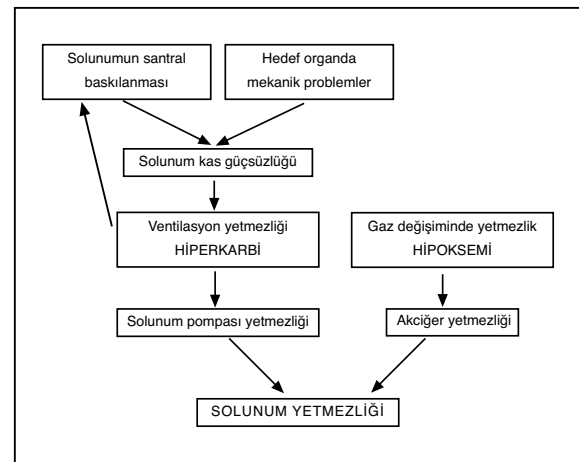
Bilindiği gibi solunum sisteminin görevlerinden biri oksijen ve karbondioksit değişiminin sağlanmasıdır. Bunun için uygun ventilasyon, distribüsyon, diffüzyon ve perfüzyon gereklidir.

Solunum yetmezliği ise bunların koordinasyonundaki bozukluğa bağlı olarak kandaki oksijenasyonun ve/veya karbondioksit eliminasyonunun yetersizliğidir. Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi KOAH'da kronik solunum yetersizliği başlıca iki tiptedir; A. Gaz değişimindeki yetersizlik bir diğer adıyla akciğer yetersizliği, HİPOKSİK solunum yetmezliği ve

B. Solunum pompasındaki yetersizlik, ventilasyon yetersizliği, HİPERKAPNİK (HİPERKARBİK) solunum yetersizliği.

KOAH'da solunum pompası yetersizliği, -ventilasyon yetersizliği-, temelde hedef organ akciğerdeki mekanik problemlerden ve solunum merkezinin KOAH'a bağlı ikincil nedenlerle baskılanması ile ortaya çıkar. Gerek akciğere ait mekanik problemler gerekse de solunum

merkezinin baskılanması solunum kas güçsüzlüğü yaratarak solunum pompasının yetersizliği hipoksi ile birlikte hiperkarbiye sebep olur.



KOAH'DA HİPOKSİ VE HİPERKAPNİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Hedef organ akciğerdeki değişiklikler bronşiol duvarına ve elastik dokuya aittir. Bronş duvarında ve lümeninde mukus sekresyonunda artış, mukozal, peribronşial enflamasyon ve az oranda fibrosis, sözkonusudur. Bronş duvarı dışında elastik dokuda kayıp yanında enflamasyon vardır. İntertisyel alanda bu değişikliklerden damar yatağı da etkilenmiştir (1-3).

Hedef organ özellikle bronş duvar ve lümenindeki değişiklikler hava yolu direncini artırır. Elastik doku değişiklikleri ikincil olarak bronş duvarını etkiler (2-3).

KOAH'da solunum yolu darlığı ventilasyonu etkileyerek PaO₂'nin düşmesinde önemli etkindir.

Solunum yolu darlığı ile başlayan mekanik değişmeler solunum kaslarının yuğkunu arttırır. Solunum yollarının genişlemesinde etkin olan elastik liflerin desteği azalınca bu yuğk solunum kaslarına kalır. Bu durumda artan solunum işini karşılamak için çabalayan solunum kaslarının oksijen ihtiyaı artmıştır. Fazla miktarda O₂ tuketirler (VO₂) ve benzer şekilde kaslardaki kan dolaşımının artmasına da ihtiyaçları vardır. Ancak solunum kaslarının yatay durumu, aşırı gergin oluşu kas perfuzyonunu negatif olarak etkilemektedir. Bunların sonucu olarak perfuzyon gereksinimi sağlanamamaktadır. Ayrıca artan solunum işi oksijeni tuketir ve karbondioksit üretimini arttırır ve buylece ventilasyon kapasitesini duşurur. Hipoksik ve hiperkarbik solunum yetersizliği ortaya çıkar (4-8). KOAH'nın yapısal değişikliklerini ventilasyon (V_E) ve perfuzyon (Q) denksizliği oluşturur. V_E/Q denksizliği PaO₂'yi azaltır. Ölü mesafe ventilasyonun (V_D/V_T) artışı ise PaCO₂'yi yuğseltir. Bu ise ventilasyon gereksinimini arttırır (1).

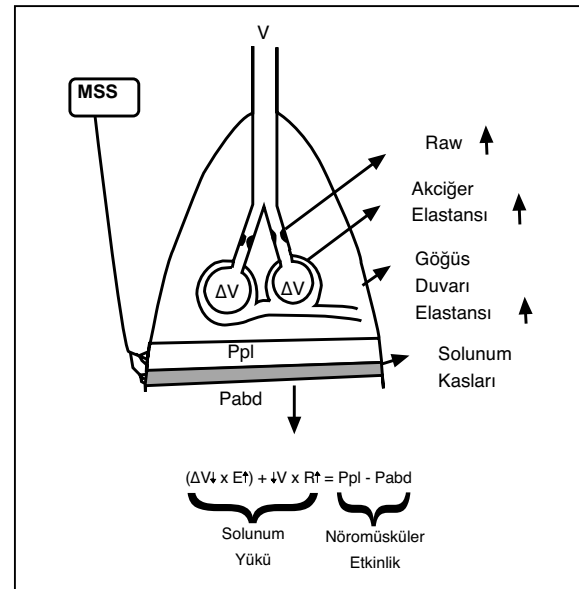
Ventilasyon gereksiniminin arttığı KOAH'da ventilasyon kapasitesi bunu karşılayamayınca kişide önce egzersiz kısıtlaması ile kendini gosteren hipoksik ve sonra hipoksik-hiperkarbik DİSPNE ortaya çıkar. Kronik obstrutif akciğer hastalarında yaygın solunum yolu darlığı nedeniyle solunum yolu direnci artmıştır(2). Orta-ağır KOAH olgularında direnç artışı nedeniyle inspirasyon sonrasında alveollere gaz girişini etkileyen sadece solunum yolu duvarındaki değişiklikler değildir. İspirasyonda solunumun temel kası olan diafram ve yardımcı solunum kasları güç oluşturduğunda paryetal plevrayı dışarıya doğru hareket ettirirler. Sağlıklı erişkinde olduğu gibi visseral plevra da paryetal plevra ile birlikte hareket eder. Ancak visseral plevra ile birlikte hareket ederek alveollerin ve solunum yollarının genişlemesini sağlayan elastik lifler KOAH'da yer yer destrükte olduğu için alveoller ve solunum yolları yeterince genişleyemez. Ya da etkin genişliği sağlamak için solunum kaslarının plevra üzerinde daha etkin bir nöromüsküler etkinlik oluşturması gerekir. Bu nöromüsküler etkinliği sağlamak içinde diafragma yanında diğer yardımcı solunum kaslarına ve abdominal kaslara gereksinim vardır. Solunum yolları açıldığında ise elastik liflerin destrüksiyonu nedeniyle alveoller çok kolaylıkla şişerler.

Ekspiryum esnasında da direnç artmıştır. Alveoller ve solunum yollarından gazın ağıza iletilmesi için solunum kasları büyük bir güç oluşturma çabasına girerler. Solunum kaslarının oluşturduğu bu güç alveollerin duvarını etkilediği gibi solunum yollarını da etkiler. Eşit basınç noktasının periferik solunum

yollarına kaymış olması nedeniyle solunum yolları erkenden kapanır ve alveollerde aşırı hava birikimi söz konusu olur (1,2).

Akut kriz dışında bronş astımında bronş obstrüksiyonunun kriteri olan FEV₁ etkileyen güç; sadece solunum yolu düz kas kasılması, mukoza enflamasyondur. KOAH'da FEV₁ bronkokortikonstriksiyon ve enflamasyon yanında, elastik dokuda meydana gelen değişikliklerden ve solunum kas aktivitesinden de etkilenir. Bu nedenle bronş astımında bronkodilatör ve antienflamatuar tedavi sonrasında FEV₁'nin düzelmesi solunum mekaniğinin göstergesi olarak artmıştır. KOAH'da etkin bronkodilatör ve antienflamatuar tedavi sonrasında FEV₁'nin yeterince düzelmemesinin nedeni bronkodilatör ve antienflamatuarların etkisiz olması değil KOAH'ta elastik doku değişikliklerinin ve solunum kas yorgunluğunun bu tedavilerden etkilenmemesidir.

Ağır KOAH olgularında inspirasyonda solunum kasları kasıldığında parietal plevra üzerinde güç oluşturarak toraks duvarını genişletmeye çalışırlar. Ancak solunum yolları direnci yuğsektir ve parietal plevra dışa çekilirken, elastik doku destrüksiyonu nedeniyle visseral plevra buna eşlik edemez ve aksi yönde hareket eder. Bu ise plevra boşluğundaki basıncı negatifliğini arttırır(1,2,3).



şekil 1: KOAH olgularında solunum kaslarının oluşturduğu nöromüsküler etkinlik; artan solunum yolu direncini (Raw), akciğer ve toraks duvarı elastansın (E) azaltarak hava akımını ve soluk volümünü arttırmayı amaçlamaktadır.

Klinisyenler akut atakta bir KOAH olgusunu ya da

ağır stabil dönem olgusunu muayene ettiklerinde interkostal aralıkların inspiyumdan içeriye çöktüğünü görürler. Bunun nedeni, solunum kasları toraks boşluğunu ve akciğerleri genişletmeye çalışırken aslında akciğerlerin hilusa doğru çökme eğiliminde olmasıdır. Bu durumda zorlu her solunum ya da ventilasyon gereksimindeki her artışta ihtiyaç duyulan ventilasyon artışı karşılanamadığı gibi en ufak bir eforda aksi söz konusu olur ve KOAH olguları mümkün olan en az hareketli yaşamı seçerler.

KOAH olguları artan ventilasyon ihtiyacını sağlamak için soluk volümünü (VT) artıramadığı için solunum frekansını artırır. Solunum frekansının (f) artışı ile birlikte organizmanın ihtiyacı olan VO₂ değerini elde ederlerse de, zaman içinde solunum kas kitlesi azalır ve güçsüzleşir. Elde edilen oksijenin çok büyük bir kısmı artan solunum işi nedeniyle sarf edilir. Artan solunum işi elde edilen oksijen büyük bir kısmının solunum işi için harcanmasına sebep olduğu gibi, aşırı çalışan solunum kaslarının CO₂ üretmesine de sebep olur. Frekans artışı ile beklenen PaCO₂'nin azalması iken bu tip olgularda karbondioksit normal sınırlarda bulunur. Bu hekimin dikkatini çekmeli ve olgu artmış solunum işinin sonuçları açısından izlenmelidir. Bu dönemde özellikle maksimum ekspiratuar kas basınçları azalmış olmakla beraber normal sınırlar içindedir. Ağır KOAH olgularında ve akut atak dönemlerinde solunum sayısı 35 ve üstüne çıktığında; ekspirasyon süresi kısalır, hava hapsi artar. Soluk volümü içinde ölü mesafenin payı daha da artar (V_D/V_T), solunum kasları daha fazla CO₂ üretir (VCO₂ artar) ve ventilasyon/perfüzyon oranı bozulmuş, denksiz gaz dağılımı artmıştır. Bu durumda organizmanın CO₂'i uzaklaştırma mekanizmaları yetersiz kalır ve PaCO₂ yükselmeye başlar.

Kronik CO₂ artışını kompanse etme için organizma böbreklerden bikarbonat atılımını azaltarak asit iyonları bloke etmeye çalışır. Ancak kan beyin bariyerinde artmış bikarbonatların H⁺ iyonlarını bağlaması sonucunda bazı KOAH olgularında kan beyin bariyerinde H⁺ iyonları tamponlanır. Bu ise merkezi kemosenitif alanların uyarısını azaltır. Nöromusküler dürtü (V_T/T₁), V_T, V_E azalır ve PaCO₂ artar. Karbondioksitin kronik artışı merkezi sinir sisteminde, kortekste narkotik etkiye sebep olur (CO₂ narkozu). Narkoz etkisi ile V_T ve V_E azalır ve PaCO₂ artar. Klinisyen açısından, hipoksemisi ve hiperkapnisi olan bir KOAH olgusunda pH'a bakmak kadar standart bikarbonat ve baz fazlasını izlemek bu gerekçelerle önemlidir. Bu dönemde hastaların maksimum ekspiratuar kas basınçları yanında maksimum inspiyatuar basınçları da düşme meylindedir.

KOAH'TA PaCO₂'nin Yükselme Nedenleri

1. V _E /Q oranının bozulması	2. PaCO ₂ ↑, pH↓, HCO ₃ ↑
ve denksiz dağılımı:	Kan bariyerinde;
V _E =V _T xf	H ⁺ +HCO ₃ →H ₂ CO ₃
V _E =V _T xf	H ⁺ ↓
V _T ↑, f↑, V _E ↓, V _D /V _T ↑	V _T ↓
$PaCO_2 = VCO_2 \times \frac{k}{V_E - (1 - V_D/V_T)}$	V _T /T ₁ ↓
	V _E ↓
$PaCO_2 = VCO_2 \times \frac{k}{V_E - (1 - V_D/V_T)}$	PaCO ₂ ↑
	3. PaCO ₂ ↑ → , CO ₂ 'nin narkotik etkisi (CO ₂ narkozu)
	V _T ↓, V _E ↓
	PaCO ₂ ↑

KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ DÖNEMİNDE SOLUNUM KASLARI

KOAH olgularında kronik solunum yetmezliği döneminde solunum kaslarında oldukça önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Oksijen yetersizliği oksidatif enzim kapasitelerinin azalmasına sebep olmaktadır. Yavaş seyiren yorgunluğa dirençli ve hızlı seyiren yorgunluğa dirençli sırasıyla, Tip I ve Tip IIa kas lifleri histokimyasal özelliklerine göre oksidatif ve oksidatif glikolitik kaslardır. Bu kasların total kas kitlesi içindeki payları KOAH olgularında azalmıştır. Buna karşılık KOAH'da solunum kasları daha çok hızlı seyiren yorgunluğa dirençsiz ve glikolitik kas liflerinden oluşmaktadır (5-8).

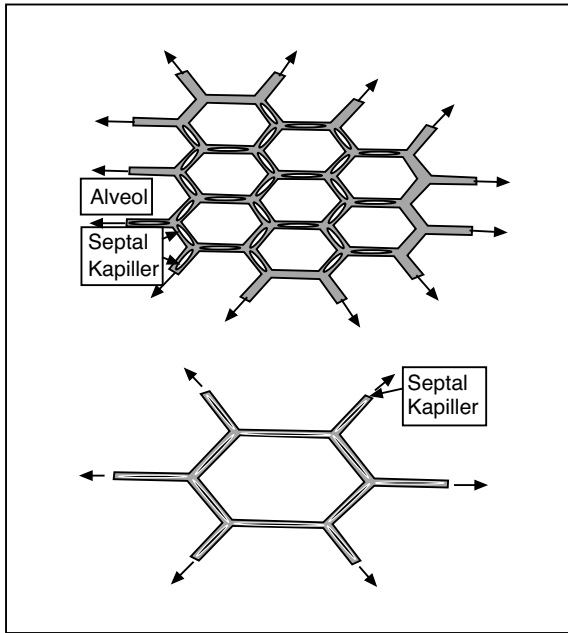
Kronik hipoksik KOAH olgularında solunum kas liflerinin oksidatif enzim kapasitesi azalır, glikolitik enzim kapasitesi artar. Hızlı kasılan kaslar çabuk yorulur. Mitokondrilerde protein sentezi azalmıştır. Kas lif sayısı azalmıştır. Kreatinin fosfokinaz aktivitesi azalmıştır ve enerji metabolizması bozulmuştur. Kas liflerinde antioksidan aktivite azaldığı için kas hasarı kolaylaşmıştır. Bunlar ise maksimum inspiyatuar (MIP) ve maksimum ekspiratuar (MEP) basınçların düşük olmasına yol açar (5).

Kronik hipoksik-hiperkarbik solunum yetmezliği döneminde ise intrasellüler kreatinin fosfat miktarı azalır, lokal adozin depoları azalır. Enerji açığı ile birlikte solunum sayısında artış zor koşullarda aşırı kas kullanımına sebep olur. Ancak artan ihtiyaç solunum kaslarındaki anatomopatolojik değişikliklerden dolayı karşılanamaz.

KOAH'A BAĞLI KRONİK SOLUNUM YETERSİZLİĞİNDE PULMONER ARTER DEĞİŞİKLİKLERİ

Sağlıklı erişkinlerde alveol duvarında mevcut damarların cidarındaki basınç alveol içi ve damar içi basınçlarla dengelenmiştir. Ayakta dik duran bir insanda üst akciğer alanlarında alveol içi basınç yüksek olduğundan alveol duvarındaki pulmoner kapillerler kapalıdır. Orta ve alt zonlardaki alveol içi basınç ve pulmoner arter ve venedeki basınç dengesine bağlı olarak orta alanda alveoller yarı açık, alt alanlarda ise açıktır.

1- KOAH olgularında özellikle aşırı havalanma nedeniyle alveol içi basıncı artar ve alveol duvarındaki damarlar bu mekanik baskı nedeniyle daralır. Ayrıca oksidan ve proteazlara bağlı elastik doku yıkımı damar yatağında alveol duvarı ile birlikte kayıplara sebep olur. Akciğerlerdeki pulmoner total kesit alanı sınırlanır. Destruksiyon ve aşırı havalanmanın derecesine bağlı olarak sağ kalbin önündeki yük artar (1,2).

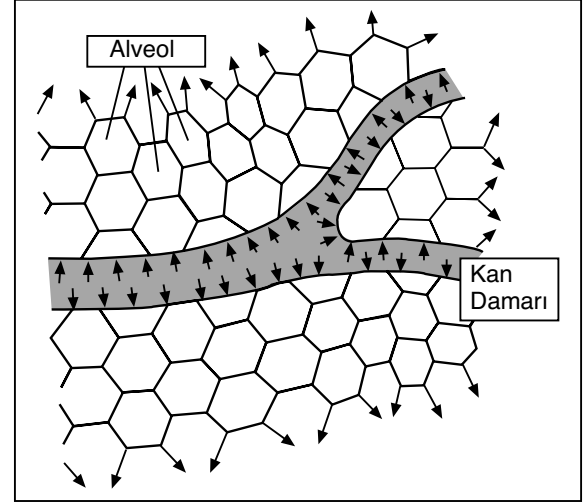


Şekil 2: A; Sağlıklı erişkinde alveol duvarındaki septal kapillerlerde kan akımı düşük dirençli bir ortamda bulunmaktadır. B; KOAH olgularında alveol gaz volümü arttığında, alveol duvarında destrüksiyon olmaksızın, septal kapillerlerde daralma oluşur, direnç artar.

Benzer şekilde sağlıklı erişkinde akciğerlerde yer alan alveol duvarı dışındaki damarlar; duvarlarına komşu alveoller inspirasyonda genişlerken ve solunum pompası tarafından dışa çekilerek genişlerler. Ekspiryumda ise

aksi hareketle akciğerlerde kalan toraks gaz volümünün (RV+ERV) etkisi ile hafifçe daraltırlar.

KOAH'da ise gerek aşırı havalanma gerekse de solunum pompasının yetersiz etkinliği nedeniyle bu damarlarda daralma söz konusudur.



Şekil 3: İspirasyon esnasında alveoller viseral plevra ile birlikte hareket ederken damarları da genişletirler.

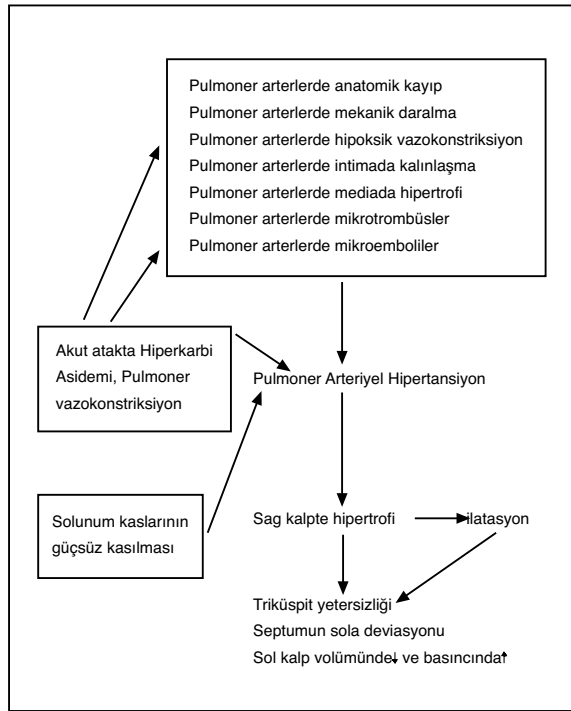
2- KOAH'da kronik hipoksi pulmoner kapillerlerin düz kaslarını ve endotelini etkiler. Damar duvarında bulunan düz kaslar kapiller yatağında çok az hatta yoktur. Ancak hipoksik koşullarda endotelden serbestleşen medyatörler damar yatağı düz kaslarının kapiller yatağına doğru yayılmasına, arteriollerde ve kapillerde hipertrofi ve hiperplaziye uğramasına yol açar. Ayrıca hipoksik koşullarda düz kas kontraksiyonunu kontrol eden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) yerine endotel kaynaklı kasıcı faktör (EDCF) etkinlik kazanır ve damar yatağında aktif hipoksik obstrüksiyon oluşur. Hipoksik koşullarda endotelden serbestleşen Prostaglandin G₂ (PGG₂) de vazokonstriktördür. Ayrıca hipoksik endotel yüzeyinde damar yatağı adezyon moleküllü VCAM-1 tipi adezyon molekülleri aktif hale geçmektedirler (10).

3- Kronik hipoksi uzun süreden beri sürüyorsa eritrositoz sonucunda hematokrit yükselir. Endotel hücreleri damar yatağından geçmekte olan hücrelerin endotel hücreleri yüzeyinde kümeleşmemesi, yapışmaması için sağlıklı erişkinde Prostaglandin I₂ (PGI₂) serbestleştirir. Hipoksik koşullarda endotel hücrelerinin bu fonksiyonu bozulduğu gibi özellikle trombositlerde trombositin endotele yapışmasını kolaylaştıran tromboksan A₂ (TxA₂) yapımı artar. Damar yatağında trombus oluşması için gerekli Virchow'un üç faktöründen ikisi, damar yatağında

staz (aktif vasokonstriksiyon, mekanik darlık, destrüksiyon), akışkanlık azalması (Hct artışı) ve endotel değişiklikleri yerine gelmiş olur. Bu değişiklikler akciğer alanında gerçekleştiğinde mikrotrombüsler oluşabilir. Alt ekstremitte venlerinde oluştuğunda ise derin ven trombüsleri ve bunların yerlerinden mobilize olması ile de tromboembolik akciğer hastalığı ortaya çıkar (10-12).

Bilindiği gibi çok sayıda araştırmacı KOAH ataklarında embolinin azımsanmayacak sayıda olduğunu ancak klasik olarak şüphelenildiğinde araştırılınca güçlükle tanının doğrulandığı ifade etmektedir. Bu nedenle akut atakta embolinin akılda tutulması gereğini vurgulamaktadırlar.

KOAH'da akut atakta hipoksi, hiperkarbi, asidoz pulmoner arterlerde KOAH nedeniyle var olan anatomik kayıp, mekanik daralma, hipoksik vasokonstriksiyon, intimada ve mediada düz kas hipertrofi ve hiperplazisi, mikrotrombüsler ve mikro embolilere ek yük getirirler (13-16). Pulmoner arterlerdeki basıncı akut olarak artırır. Akut atak esnasında solunum pompası güçsüzlüğü de söz konusu ise, solunum kasları güçlü olarak kasılmıyor ve pulmoner arterleri inspirasyon ve ekspirasyonda etki altında bırakıyorlarsa pulmoner arter basınç yükselir (1).



Pulmoner arter basıncındaki akut artışa daha sonra ayrıntılı olarak anlatmaya çalışacağımız tuz ve tuz retansiyonunda eklenince sağ kalbin önündeki yük distalde artar.

KOAH OLGULARINDA SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE KALPTEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Ağır KOAH olgularında sağ kalpte dilatasyon, triküspit yetersizliği ve sağ ventrikül basıncının artması ile sonuçlanır. Septum sola deviye olur. Sol ventrikül volümü azalır ve basıncı artar. Özellikle hipoksik koşullarda kalp hızı artar. Diastol süresi kısalmıca koroner arterlerin dolumu bozulur. Sigara içen kişilerde var olması beklenen arteriosklerozda söz konusu ise sol-sağ kalp beslenmesi bozulur (17-18). Böyle bir kişinin myokart adele lifleri hipoksi, hiperkarbi ve asidoz ile kolaylıkla etkilenir ve irritabl bir myokardın verdiği tepkileri verir. Ritm hususları gösterir, etkin kasılamaz.

Sol ventrikülden sistolde atılan kan azalınca sol ventrikül basıncı yanında sol atrium basıncında yükselir. Pulmoner venlerde geri dönüş zorlanır, pulmoner kapiller basınçta yükseldiğinden önce peri-vasküler, peri-bronşial ödem oluşur. Bu alveollere de yansiyarak akciğer ödeme sebebe olabilir.

KOAH'DA ENDOTEL HÜCRESİ

Endotel hücresi membranında bulunan değiştirici enzimler (converting enzyme) anjiotensin I'i anjiotensin II'ye çevirir. Kininleri yıkar, inaktif peptidlere çevirir.

Endotel hücresinin yüzeyinde çok sayıda reseptör söz konusudur; muskarinik reseptör, histaminerjik reseptör, vasopressinerjik reseptör, alfa-2, kininerjik reseptörle, pürinerjik reseptörler, hidroksitriptaminerjik reseptörler, trombin reseptörü ve endotelin reseptörü gibi. Bu reseptörlere bağlanan faktörler, sırasıyla asetil kolin, histamin, arjinin vasopressin, adrenalin, noradrenalin, bradikinin, trombosit kaynaklı adenosindifosfat ve 5-hidroksitriptamin, trombin ve endothelin, endotel hücresinden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) serbestleşmesine ve damarın gevşemesine yol açarlar. Ancak periferik venlerde asetil kolin, araşidonik asit, adenosin difosfat, 5-hidroksitriptamin endotel hücresinde uygun reseptörleri bağlandığında gevşeme yerine epitel kaynaklı kasıcı faktör ya da faktörleri serbestleştirerek, damar düz kasının kasılmasına sebep olur.

Endotel hücre reseptörlerinin uyarılmasını takiben sitoplazmada bulunan L-argininden nitrik oksit (NO) yapımı aktive olur. Oluşan NO damar düz kasına eriştiğinde solubl guanilat siklazı (sGC) aktiveleştirir.

sGC ise guanizin trifosfattan (GTP) siklik guanizin monofosfat (cGMP) yapımına sebep olur. Düz kas hücrelerinde cGMP artışı ise düz kas adelesinin gevşemesine yol açar.

Endotel hücresi, endotel kaynaklı gevşetici faktörleri hem damar lümenine hem de damar duvarına doğru serbestleştirir. Damar lümeninde NO oksihemoglobin tarafından etkisiz kılınır. Lümendeki lökositler ve trombositler endotelde bulunan EDRF nedeniyle endotele yapışamazlar. Benzer şekilde prostosiklin (PGI₂)'de trombosit agregasyonunu engeller. NO sentetaz'ın etkinliği endotel hücre sitoplazmasındaki kalsiyum iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Kalsiyum iyon konsantrasyonu ise kalmudine bağımlıdır.

Endotel yüzeyindeki reseptörler agonistleri tarafından uyarıldıklarında yüzeydeki kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum hücre içine girer, kalmudin ile etkileşir, bir taraftan NO sentetaz yardımıyla L-argininden NO yapımına, diğer yerde endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörün hücre membranında oluşmasına sebep olur.

Endotelde oluşan gevşetici ve hiperpolarize edici faktörler (EDHF) komşu damar düz kas hücre membranını etkilerler. Hiperpolarize edici faktör düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarını etkiler, hücre içindeki potasyum (K) hücre dışına çıkar. NO damar düz kas hücrelerinde solubl guanilat siklaz (GTP)'tan cGMP yapımına sitoplazmada bulunan Ca²⁺ ile cGMP birleşerek düz kas gevşemesine yol açar. Aynı şekilde K azalması da damar düz kaslarını gevşetir.

Prostaglandinler grubundan prostasiklin (PGI₂) endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerden biridir. Prostasiklin damar duvarı düz kas yüzeyindeki adenil siklaz reseptörünü aktifleştirir. Bu ise düz kas sitoplazmasında adenosin trifosfattan (ATP) siklik adenosin monofosfat (cAMP) meydana getirir. Damar düz kasında PGI₂'nin sebep olduğu cAMP artışı ve EDRF sebep olduğu cAMP artışı gevşeme oluşturur.

Damar düz kas gevşemesinde rol oynayan faktörlerden birisi de endotel hücre çevresinde oluşan trombindir ve endotele bağımlı olarak gevşemeye sebep olur.

Bir damarda trombosit agregasyonu olduğuunda damar lumenindeki daralmayı en aza indirmek için agregasyon olan trombositlerden salınan bazı faktörler EDRF serbestleşmesine sebep olurlar. Trombosit kaynaklı 5-HT, adenosin nükleotidler (ADP ve ATP) endotelde EDRF yapımını hızlandırır. Sağlam bir endotel hücresi söz konusu ise

trombositlerden salınan serotonin ve TxA₂'nin etkinlikleri de inhibe olur. Bundan amaçlanan damarın beslediği dokunun beslenmesini sürdürmek ve mikroagregatları elimine etmektir. Sağlam endotel trombositlerden serbestleşen mediatörlerin (serotonin gibi) damarları daraltmasını serbestleştirdiği EDRF ile engeller.

KOAHA olgularında endoteli etkileyebilecek patolojiler; hipoksi, pulmoner hipertansiyon, derin ven trombozu (DVT) ve bağlı olarak pulmoner arterlere varan trombüs, arteriosklerozdur. Bilindiği gibi akut hipoksiye en hızlı koroner arterler, serebral ve pulmoner arterler ani olarak daralarak cevap verirler.

Hipoksik koşullarda, endotel sağlıklı olsa dahi, endotel hücresi endotel kaynaklı kasıcı faktör (EDCF) serbestleştirir, bu düz kasın kontraksiyonunasebeb olur. Benzer şekilde hipoksik koşullarda ortamda serotonin, adenosin difosfat, asetil kolin ve araşidonik asit söz konusu olduğuunda bu maddelerin bağlandığı endotel yüzey reseptörlerinin aktifleşmesi ile normalde EDRF'ler serbestleşmesi beklenirken EDCF'ler serbestleşir ve damar düz kasları kasılır. KOAHA'da damar yatağında bulunan oksidanlar (süperoksit anyonlar), proteazlar, endoperoksitler endoteli etkileyerek EDCF serbestleşmesini artırır. Sigara içilmesine devam edilmesi durumunda, akut enfeksiyonlar döneminde bu daha da artar. KOAHA'nın etyolojisinde sigaranın rolü tartışmalıdır. Sigara KOAHA gibi arteriosklerozunda nedenlerinden biridir. Arterioskleroz endotel fonksiyonunu bozar. Arterioskleroz nedeni ile endotel fonksiyonları bozulduğuunda EDRF azalır.

KOAHA bağlı hipoksi, arterioskleroz ve endotel hücrelerinde yaşla meydana gelen değişiklikler birleşince patolojik gelişmeler hızlanmaktadır. Trombositlerden serbestleşen TxA₂ ve 5-HT endotelde EDCF salınımına sebep olmakta, damar düz kası kasılmakta ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ise damar düz kasında hipertrofi ve hiperplaziyi hızlandırmaktadır. Bunlar ise pulmoner hipertansiyonun nedenidirler.

KOAHA olgularında alt ekstremitelerde derin ven trombozu sıktır. Oksidanlar ve proteazlar buradaki endotelde etkilerler, fonksiyonunu bozar, damar yatağını daraltır ve agregasyonu kolaylaştırır. Bunda hastaların az hareketli oluşunun ve ortopedik pozisyon nedeniyle bacak pozisyonunda rolü vardır.

Endotel fonksiyonu bozulunca trombositler kolayca endotele yapışırlar. Trombüs oluşur. Trombüs oluşumu endotel fonksiyonunu daha da bozar.

Hastanın hipoksik oluşu bunu kolaylaştırır. Alt ekstremiteler venlerinden kopan trombüsler kolaylıkla pulmoner emboliye yol açarlar. Pulmoner tromboemboli hipoksiyi artırır. Bu endotel fonksiyonunu daha da bozar.

KOAH'da endotel fonksiyonu pulmoner arterlerde de bozuktur. Hipoksi, damar destrüksiyonu, tekrarlayan enfeksiyonlar, emboliler, arteriosklerotik değişiklikler buna sebep olabilir.

KOAH'da pulmoner arterlerde endotel fonksiyon kusurunun olması, hipoksi ile birlikte düz kas kontraksiyonunu kolaylaştırır. Endotel fonksiyon kusuru nedeniyle trombosit ve lökositlerin endotele yapışması kolaylaştırır. Pulmoner arter alanında trombüsler oluşur. Benzer problemler özellikle sağ ventrikül boşluğunda papiller kaslar arasında da oluşur.

KOAH'DA PULMONER TROMBUS, TROMBOEMBOLİ VE DERİN VEN TROMBOZU GELİŞİMİ VE SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE ÖNEMİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında Wischow'un tanımladığı trombus gelişimini kolaylaştıran faktörlerden ikisi endotel fonksiyon kusuru ve hasarı ile kan akımında staz'ın varlığı birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır. Endotel hasarı ve fonksiyon kusuru pulmoner arter alanında, sağ ventrikül papiller kas aralıklarında ve alt ekstremiteler derin venlerinde trombus oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Hematokritin yüksek olması, pulmoner alanda hipoksik vasokonstriksiyon, damar duvarı destrüksiyonu, mekanik darlıklar stazı arttırmaktadır. Endotel hücrelerinde meydana gelen fonksiyon değişiklikleri trombositlerin endotele yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunların tümü yanında daha öncede belirtildiği gibi sedanter hayat, sigara ve arterioskleroz, ortopeninin varlığı trombus oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

KOAH OLGULARINDA SOLUNUM YETMEZLİĞİ DÖNEMİNDE SOLUNUM MERKEZLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

1980'li yıllara kadar KOAH olgularına ait çalışmalar izlendiğinde bu olguların solunum merkezlerinin baskılandığına ait çok sayıda bulgu elde edilirdi. Bu dönemde KOAH'a sahip olgular; hiperkapnik,

hipoksik ve hiperoksik uyarılara maruz bırakıldığında dakika ventilasyonlarını değişiklikler izlenmiştir. Sağlıklı erişkinlere göre bu stimullara beklenen cevabın verilememesi solunum merkezlerinin baskılandığı anlamında yorumlanmıştır. Dakika ventilasyonu, sadece solunum merkezinin cevabını göstermiyor. Ya da dakika ventilasyonu sadece solunum merkezindeki değişikliklerden etkilenmiyor. Solunum merkezinin bulunduğu medulladaki değişiklikler yanında, korteks, frenik sinir, diafram, göğüs kafesi, solunum yolları, akciğerlerde meydana gelen değişikliklerden de dakika ventilasyonunu etkilemektedir (19). 1980'den sonra ise hipoksik, hiperkarbik, hiperoksik stimulların değerlendirilmesinde inspirasyonun ilk 100 milisaniyesi içinde ölçülen ağız içi basıncı, oklüzyon basıncı, $-P_{0.1}$ kullanılmaya başlandı. Böylece hedef organ ve benzerlerine ait olumsuz etkiler en aza indirildi.

KOAH olgularında $P_{0.1}$ ölçümleri ile yapılan çalışmalar, bu olguların solunum merkezlerinin baskılanmadığını hatta solunumsal dürtülerinin arttığını göstermiştir. Klinik pratikte de bunun bulgusu solunum frekansındaki artışla doğrulanmaktadır. KOAH olgularının bazılarında hiperkarbi ile birlikte $P_{0.1}$ değerinin beklenenden düşük bulunduğu izlenmiştir. Bu olgularda daha öncede belirttiğimiz gibi artan arteriyel CO_2 'yi kompanse etmek için böbreklerde bikarbonat atılımı azaltılmaktadır. Kanda standart bikarbonatlar (SB) ve baz fazlası (BE) yükselmektedir. Kan beyin bariyerinde artan tampon sistemler hidrojen iyonunu tamponlayarak medulladaki solunum merkezinin uyarısını azaltarak solunum merkezini indirek olarak etkiler ve V_E , $P_{0.1}$ azaltırlar. Buna ileri derecede solunum yetersizliği döneminde rastlanır.

Sakin solunum esnasında elde edilen spirometrik trasede solunumsal nöromüsküler dürtü (V_T/T_I) ve solunumsal zamanlama (T_I/T_{TOT}) $P_{0.1}$ 'nin ölçülemediği laboratuvarlarda solunum merkezi hakkında bilgi verir. Solunum frekansının arttığı KOAH olgularında beklenen V_T/T_I 'nin ve T_I/T_{TOT} artması ile V_E korunmasıdır.

$$\begin{array}{l} V_E = V_T \times f \\ = V_T/T_I \quad \times \quad T_I/T_{TOT} \\ \downarrow \qquad \qquad \qquad \downarrow \\ \text{nöromüsküler} \qquad \qquad \text{solunumsal} \\ \text{dürtü} \qquad \qquad \qquad \text{zamanlama} \end{array}$$

KOAH OLGULARINDA MEDULLADAKİ SANTRAL KEMOSENSİTİF ALANLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Arter kanında artan CO₂ kan beyin bariyerine geçer, burada su ile birleşerek karbonik asit oluşur ve aynı anda çözünerek hidrojen iyonu ve bikarbonat haline dönüşür. Hidrojen iyonu artışı arteriyel CO₂ artışı ile uyumludur. Artan hidrojen iyonu santral kemosensitif alanları artışı oranında uyarır.

KOAH olgularında periferik kemosensitif alanlar hipoksi, hiperkarbi ve artan hidrojeni iyonu tarafından uyarılır ve bu da santral kemosensitif alanların aktivitesini artırır. Tüm bu etkiler frenik sinir yoluyla solunum kaslarına iletilir.

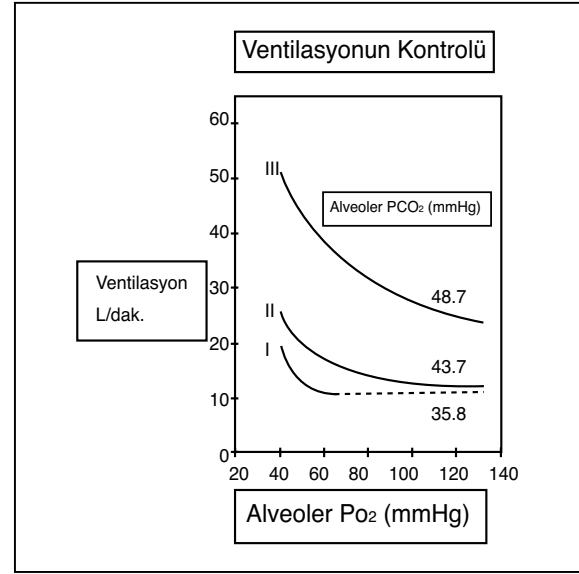
Hedef organ solunum kasları frenik sinir ile ulaşan bu uyarıya etkin olarak cevap veremezler. Diyafragma toraks ön arka çapı arttığı için elips yerine daire şeklini almıştır. Akciğer total gaz volümündeki artış nedeniyle diyafragma batına doğru yer değiştirmiştir. Diyafragmanın bağlandığı yerlerle fizik ilişkisi bozulmuştur. Diyafragma lifleri ekspiryum esnasında dahi en kısa boyuna yakındır. Bu patolojik koşullarda diyafragmanın arteriyel beslenmesi de bozulmuştur. Ayrıca kas liflerinin özelliği değişmiş. Çabuk yorulan, uzun süre etkin kasılarak güç oluşturmakta zorlanan Tıp IIB liflerinin oranı artmıştır (4,5).

Ekspiratuar ve inspiratuar yardımcı solunum kasları da KOAH olgularında güçlük içindedir. Kotlar paralel duruma gelmiştir. Diyafragma ve yardımcı solunum kasları; artmış solunum yolu direncini yenmek ve azalmış elastik geri çekim gücü nedeniyle genişletmekte zorlandığı solunum yolları ve alveoller genişletmek için daha büyük güç oluşturmak zorundadır. Zor koşullarda çalışan solunum kasları hipoksik koşullarda etkin MIP ve MEP oluşturamazlar.

Akut solunum yetmezliği dönemlerinde hipoksinin derinleşmesi ve hiperkarbi bu koşulları daha da ağırlaştırır. Solunum pompası yetersizliği belirginleşir (8).

Akut solunum yetmezliği döneminde PaCO₂'deki yükselme kortikal alanlarda karbondioksit narkozu oluşturacak kadar yüksek ise ya da daha önce ifade edildiği gibi kan-beyin bariyerinde hidrojen iyonları nötralize edilirse ancak bu koşullarda solunum baskılanır; solunum sayısı ve soluk volümü azalır, dakika ventilasyonu daha da azalır.

Sağlıklı erişkinlerde alveoler oksijen basıncı 60 mmHg seviyesine inene kadar ventilasyonda belirgin bir artış oluşmaz.



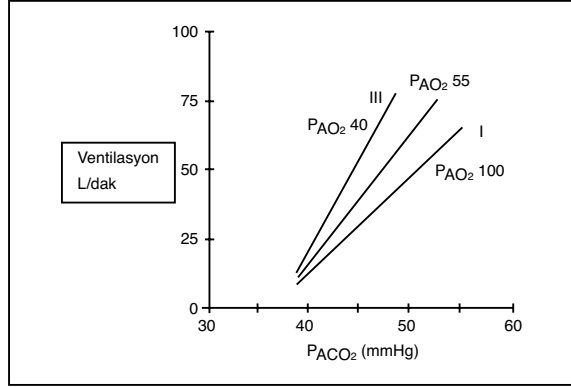
Şekil 4: Sağlıklı erişkinde PAO₂ azaldığında PACO₂ 35-40 mmHg seviyesinde ise PaO₂ 60 mmHg seviyesinde iken VE artmaya başlar(I). PACO₂ , 43.7 mmHg ise VE, PAO₂ 'nin 100 mmHg olduğu seviyede hızla yükselir(II). PACO₂ 48.7 mmHg olması halinde ise VE, PAO₂ 120 mmHg iken dahi artar(III).

KOAH olgularında alveoler CO₂ değeri sağlıklı erişkinlerden daha yüksektir. KOAH olgularında alveoler hipoksi arttıkça, ventilasyonda artmaktadır. Ancak ventilasyondaki artış alveoler karbondioksitin yüksekliğine bağlı olarak alveoler PO₂ değeri 80 mmHg gibi yüksek değerlerde iken de artmaktadır. Alveoler PCO₂'nin 50 mmHg gibi yüksek değerlere eriştiği solunum yetmezliği dönemlerinde ise bu artış daha da erken başlamaktadır. KOAH olgularında artmış alveoler karbondioksit basıncı -ki arteriyel PCO₂'nde yüksek olduğu anlamına gelir- gerek periferik gerekse de santral kemosensitif alanları duyarlı kılmakta ve hipoksik koşulların ağırlaşmasında hipoksi ve hiperkarbi birlikte ventilasyonu hızla arttırabilmektedir (19). KOAH olgularında alveoler PO₂ değeri sağlıklı erişkinden düşüktür. KOAH olgularında alveoler PaCO₂ değeri arttığında ventilasyon artışı daha hızlıdır ve daha yüksek bir ivme ile artar.

KOAH olgularının kemosensitif alanları, PaO₂ azalma, PaCO₂'deki artma ve H⁺'daki yükselmelerde etkilenmektedir.

Akut solunum yetmezliği döneminde olan hastalara hastaneye başvurusunu takiben kontrollü oksijen tedavisi başlanır. Kontrollü oksijen tedavisinden kast edilen; PaO₂ değeri 60 mmHg veya SaO₂ değerinin %90'nın üstünde olacak şekilde ancak PaCO₂ değerinde 10 mmHg'den daha fazla artış yaratmadan ve pH'yi 7.25'in altına indirmeden sürekli oksijen uygulanmasıdır.

KOAH'na bağlı akut solunum yetmezliği olgularında sürekli oksijen uygulamasında PaCO₂ değerinin yükselmesi sık gözlenen bir bulgudur. Bunu hipoksik koşullarda periferik kemosensitif alanlarından kalkan impulslerin, hipoksinin giderilmesi ile birlikte azalması ve santral kemosensitif alanların bu uyarılardan yoksuk kalmasına bağlayan görüşler mevcuttur.



Şekil 5: Sağlıklı erişkinde, PACO₂ arttığında PAO₂ 100 mmHg seviyesinde iken, ventilasyon lineer olarak artar (I). PAO₂ 55 mm Hg ve altında ise, VE artışı daha hızlıdır (II). PAO₂ 40 mm Hg ve altında ise solunumun periferik kemosensitif alanları da hızla uyarıldığı için VE daha da hızlı artar.

Sürekli oksijen verdiğimizde (1-3 litre/dakika ve en az 15-18 saat);

1. Hipoksinin yaratmış olduğu vasokonstriksiyon giderilir. Özellikle alveoller civarındaki damarlar genişler. Ancak eş zamanlı olarak bronkodilatör tedaviye verilen cevap yeterli değildir. Perfüzyon artar ancak ventilasyon perfüzyonun artışına denk artmaz. Ventilasyon (V_E) perfüzyon (Q) denksizliği oluşur; PaCO₂'nin yükselmesi için bu bir nedendir.

2. Hipoksik ve hiperkarbik solunum yetmezliğinin söz konusu olduğu KOAH olgularında hemoglobinin CO₂'e afinitesi artmıştır. Ancak uygun miktarda O₂ verildiğinde hemoglobin CO₂'si bırakır ve tekrar O₂'ni bağlar ve serbest CO₂'in basıncı böylece yükselmiş olur (Haldane etkisi).

3. KOAH olgularında V_T azalmış ve ölü mesafe ventilasyonu (V_D/V_T) artmıştır.

Bilindiği gibi arter kanındaki PCO₂ basıncı bu değerlerdeki değişimle yakından ilgilidir.

$$PaCO_2 = VCO_2 \times \frac{k}{V_E / (1 - V_D / V_T)}$$

Yukardaki formüle göre PaCO₂, organizmanın ürettiği CO₂ (VCO₂), artan V_E ve azalan V_D/V_T ile organizmada

kontrol altında tutulur.

Ancak KOAH'da solunum frekansı (f) artmış ve bu artan hızda çalışan solunum kasları fazla miktarda CO₂ üretirler (VCO₂), bunu karşılayacak alan VE azalmıştır (V_E), ölü mesafe ventilasyonu (V_D/V_T) artmıştır. Tüm bu değerler formülde yerlerine yerleştirildiğinde PaCO₂'nin yükseleceği bellidir.

Kronik solunum yetmezliği döneminde uyanıklıkta soluk volümü azalmış, frekansı artmış ve buna rağmen dakika ventilasyonu ile oksijen ihtiyacı karşılanamayan hipoksik ve hiperkarbik bir kişide uyku esnasında apne ve hipopne olmaksızın soluk volümü azalır, frekans düşer, hipoksi, hiperkarbi ağırlaşır, pulmoner ve sistemik basınçlar yükselir.

Hipoksi ve hiperkarbi inspirasyon esnasında üst solunum yollarında hava yolu açıklığını sağlayan orafarenks, hipofarenks ve nasofarenks çevresindeki kasların kontraksiyon gücünü azaltır. Bu kaslarda da kas liflerinde değişiklikler söz konusudur. Bu kasların etkin kasılmaması inspirasyonda hava yollarında fonksiyonel darlığa sebep olduğunda solunum yollarında direnç artar ve hipopne oluşur (hava akımında %50'ye varan azalma). Hipofarenks çevresindeki kasların inspirasyon esnasında çabasına rağmen havayolunun tam kapanması ile de apneler oluşabilir (20).

KOAH olgularında apne ve hipopne gece boyunca defalarca desatürasyonlara bu ise KOAH'da gözlenen sistemik hastalığın daha ağırlaşmasına sebep olur.

KOAH OLGULARINDA SOLUNUM YETMEZLİĞİ DÖNEMİNDE BÖBREKLER VE SIVI BALANSI

KOAH olgularının geç dönemlerinde ve akut atak evrelerinde ödem olgusuna da rastlanmaktadır. Hipoksi ve hiperkarbi tek tek ya da birlikte su ve tuz retansiyonuna sebep olurlar. KOAH olgularında hipoksi renal fonksiyonları etkileyerek, -böbrek kan akımını azaltarak-, ödeme yol açabilir. Hipoksik ve hiperkarbik KOAH olgularında arginin-vasopressin seviyeleri uygunsuz olabilir, bu su retansiyonuna yol açarak ödemi kolaylaştırır.

Kronik solunum yetmezliğinde kandaki katekolaminler artar, renin anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur, bu ise Na⁺ retansiyonunu kolaylaştırır. Arter kan gazlarındaki değişimler anjiyotensin II, aldosteron ve anjinin-vasopressin seviyesini artırır ve tuz-su retansiyonu gelişir.

Hipoksik KOAH olgularında su ve tuz retansiyonuna sebep olan mekanizmaların aktive olduğu süreçte

kompanstatuar mekanizmalarda devreye girer. Bu olgularda atrial natriüretik peptit (ANP) artar bir yandan sodyum retansiyonunu azalmak üzere böbreklerden Na⁺ atılımını hızlandırır diğer taraftan angiotensin II ve arjinin vasopresin (AVP) seviyesini azaltarak su ve tuz retansiyonuna engel olmaya çalışır.

Hipoksi benzer şekilde dopamin ve digoksine benzer maddeleri artırır, bunlarda tuz ve su retansiyonunun kontrolünde böbreklerden Na⁺ atılımını hızlandırarak etkili olurlar.

Bu etkin mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda ödem oluşur. Kor pulmonaleninde var olduğu hipoksik ve hipoksik-hiperkarbik KOAH olgularında ödem oluşumu tablonun daha da ağırlaşmasına sebep olur (21).

Kronik hipoksik KOAH olgularında ayrıca böbreklerin eritropoezide etkilediği bilinmektedir. Bu olguların hemotokritleri artmıştır.

KAYNAKLAR

- Rodriquez-Roisin R, McNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph 1998;3:107-126.
- Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology pathophysiology and pathogenesis. Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York, McGraw-Hill, Third ed, 1998;659-682.
- Postma DS, O'Byrne PM. The many faces of airway inflammation. Astma and chronic obstructive pulmonary diseases. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:s41-s66.
- DeTroyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. Eur Respir J 1997;10:708-711.
- Campbell JA, Hughes RL, Saghal V et al. Alternation in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 1980;122:679-683.
- Polkey MF, Kyroussiu D, Hamnegard CH et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:807-810.
- Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:807-810.
- Sliwinski P, Macklem P. Inspiratory muscle dysfunction as a cause of death in COPD patients. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:380-384.
- Rochester DF. Effect of COPD on the respiratory muscles. Cherniack NS (ed). Chronic obstructive pulmonary disease, Philadelphia, WB Saunders Compan 1st ed, 1991; 134-156.
- Din-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease N Eng J Med 1991; 324:1535-1546.
- Oswald-Mammoss M, Apprill M, Bachez P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. Respiration 1991; 58:304-310.
- Chaovat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. Eur Respir J 1997;10: 1730-1742.
- MacNee W, Morgan AD, Wathen CG et al. Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 1985;48:206.
- Fishman AP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale Fishman AP (ed), Pulmonary diseases and disorders. New York McGraw-Hill, Third ed, 1998:1297-1330.
- Keller CA, Ohar J, Ruppel G, et al. Right ventricular function in patients with severe COPD evaluated for lung transplantation. Chest 1999;107:1510-1518.
- MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:Part I 883/852, Part II 1158-1168.
- Kohama A, Tanouchi J, Masatuugu H et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale Chest 1990;98:794-799.
- Yonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B et al. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. Chest 1997; 112: 640-644.
- Patakods DA, Christaki PI, Louridas GE, et al. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease and secondary polycythemia after venesection. Respiration 1986; 49:257-259.
- Brancatisano A, Engel LA. Upper airway function in COPD. Cherniack NS (ed). Chronic obstructive pulmonary disease, Philadelphia, WB Saunders Company, 1 st ed, 1991;96-100.
- Chabot F, Mertes PM, Deforme N, et al. Effect of acute hypercapnia on alpha atrial in natriuretic peptide, renin, angiotensin II, aldosterone, and vasopressin plasma levels in patients with COPD. Chest 1995;107:780-786.