

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Pulmoner Hipertansiyon

## *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension*

Nesrin Kırıl

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) sık görülen bir komplikasyonudur. KOAH'a bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon genellikle hafif-orta derecededir. Buna karşılık, şiddetli KOAH'lı hastaların %5-10'unda ciddi pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. KOAH'lı hastaların küçük bir bölümünde, ortalama pulmoner arter basıncının >35-40 mmHg olması şeklinde tanımlanan "orantısız" pulmoner hipertansiyon ve belirgin dispne ile yorgunluğu açıklayamayan nispeten korunmuş akciğer fonksiyonu vardır. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon kötü prognoz ile ilişkilidir.

KOAH'taki pulmoner hipertansiyonun nedeni genellikle hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olarak görülmektedir. Son yıllarda, KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun sellüler ve moleküler patofizyolojisi konusuna duyulan ilgi artmıştır. En çarpıcı bulgular vasküler endotelial hücreler ve bu hücrelerden salınan endojen mediatörlerdir. KOAH'ta vasküler yeniden yapılanma (*remodelling*) pulmoner arter basıncındaki artışın başlıca nedenidir.

Günümüzde KOAH'ta pulmoner hipertansiyon için spesifik ve etkili bir tedavi yoktur. Etkili tedavide uzun süreli oksijen tedavisine başlama zamanı önemlidir. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonun etkili tedavisi için terapötik ajanlar üzerinde yapılacak araştırmalara hâlâ ihtiyaç vardır. Bu derlemede, KOAH'taki pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi ve tedavisi konuları güncel bilgiler ışığında yeniden gözden geçirilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, uzun süreli oksijen tedavisi, vasküler *remodeling*

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The increase in pulmonary artery pressure (PAP) is often mild to moderate. However, 5-10% of patients with advanced COPD may suffer from severe pulmonary hypertension. A small proportion of COPD patients may present with "out-of-proportion" PH, defined by a mean PAP >35-40 mmHg and a relatively preserved lung function that can not explain prominent dyspnea and fatigue. In patients with of COPD, PH is associated with bad prognosis.

The cause of pulmonary hypertension in COPD is generally assumed to be hypoxic pulmonary vasoconstriction. Recently, interest in the cellular and molecular aspects of the pathophysiology of PH in COPD has increased. The most striking finding is the role of vascular endothelial cells and endogenous mediators released by these cells. Pulmonary vascular remodelling in COPD is the main cause of increase in pulmonary artery pressure.

At the present, there is no specific and effective treatment for this condition in COPD. The timing of initiation of long-term oxygen therapy is important for the effective management of PH in COPD. Research on therapeutic agents for the effective treatment of PH is still needed in the management aspect of patients with COPD. This review focuses on the recent advances in our understanding of the pathophysiology and treatment of PH in COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, hypoxic pulmonary vasoconstriction, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, vascular remodelling

Alındığı tarih: 24 Mart 2010; Revizyon sonrası alınma: 26 Mart 2010; Kabul tarihi: 03 Temmuz 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Nesrin Kırıl, Kocayol Cad. Kozyatağı Mah. Atılım Sitesi No: 39 D: 30 Kozyatağı/Kadıköy, İstanbul, Tel: 0 (216) 441 3900; E-posta: drnesrinkiral@yahoo.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(3): 101-111

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), son yıllar içinde artan prevalansı ile tüm dünyada önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'ın bilinen bir komplikasyonu pulmoner hipertansiyon gelişimidir. Pulmoner hipertansiyon, korpulmonale gelişiminden önce ortaya çıkmakta ve zaman içinde sağ ventrikül yetmezliği ile de sonuçlanabilen sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonuna neden olmaktadır.<sup>1</sup>

KOAH'a bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon genellikle hafif-orta derecededir (ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg civarında) ve yavaş ilerler (~1 mmHg/yıl). Ancak egzersizde, gece boyunca olan desatürasyonlar sırasında ve alevlenmelerde, pulmoner arter basıncında (PAB) dramatik yükselmeler gözlenebilir. Pulmoner arter basıncının KOAH'ta önemli bir prognostik belirleyici olduğu unutulmamalıdır.<sup>2,3</sup>

## TANIM

Pulmoner hipertansiyon, deniz seviyesinde ve istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'yi aşması olarak tanımlanmaktadır.

Birçok kronik akciğer hastalığı pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir. Ancak en sık rastlanılan neden KOAH'tır.<sup>4</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bunun en temel nedeni, sağ kalp kateterizasyonunun yaygın olarak uygulanmamasıdır. Sadece ekokardiyo-grafiye dayalı pulmoner arter basıncı ölçümleri ise, özellikle KOAH'lı hastalarda görüntünün hava hapsine bağlı olarak iyi elde edilememesi yüzünden, önemli sapmalara yol açmaktadır. Buna karşılık indirekt bulgular, KOAH'ta pulmoner hipertansiyon prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Otopsi çalışmalarında, KOAH'lı hastaların %40'ında sağ ventrikül hipertrofisi olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının direkt ölçümleri yalnızca küçük hasta serilerinden elde edilmiştir. Weitzenblum ve arkadaşları, ortalama FEV<sub>1</sub>/FVC oranının %40 olduğu 175 hastayı kapsayan bir grupta pulmoner hipertansiyon prevalansını %35 olarak belirlemişlerdir.<sup>6</sup> Scharf ve arkadaşları ise, şiddetli amfizemli 120 hastanın %91'inde ortalama PAB'ı 20 mmHg'nin üzerinde bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların sadece %5'inde ortalama PAB 35 mmHg'yi aşmıştır.<sup>7</sup>

Thabut ve arkadaşları, şiddetli KOAH'lı (FEV<sub>1</sub> öngörülenin %24'ü), aralarında akciğer hacim küçültme cerrahisi ve akciğer transplantasyonu adayları da bulunan 215 hastanın %36.7, 9.8 ve 3.7'sinde sırasıyla, hafif (ortalama

PAB 26-35 mmHg), orta (36-45 mmHg) ve şiddetli (>45 mmHg) düzeyde pulmoner hipertansiyon bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>8</sup>

## KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun prognoza etkisi

Pulmoner hipertansiyonun KOAH için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. 1981'de Weitzenblum ve arkadaşları, 175 KOAH'lı hastadan PAB'ı >20 mmHg olanlarda sağkalımın, PAB'ı normal olanlara göre daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Bu çalışma, uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) KOAH'ta kronik solunum yetmezliğinin olağan tedavisi olarak kullanıma sunulmasından önce yapılmıştır.

USOT'un hipoksemik KOAH hastalarının sağkalım süresini uzattığı ve bu hastalarda ortalama PAB'ın çok iyi bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir.<sup>9,10</sup>

Oswald-Mammoser ve arkadaşları, USOT alan 84 hastada, mortaliteyi en iyi belirleyen tek faktörü PAB olarak saptamışlardır. Ortalama PAB'ı >25 mmHg olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %36 iken, PAB'ı <25 mmHg olan hastalarda sağkalım oranı %62 bulunmuştur. Bu çalışmada FEV<sub>1</sub>'in ve hipoksemi derecesinin ya da hiperkapninin prognostik değeri görülmemiştir.<sup>9</sup> Daha önemlisi, Kessler ve arkadaşlarının çalışmasında, orta-ciddi hava akımı sınırlılığı bulunan hastalarda alevlenme riskindeki artış ile PAB'ın 18 mmHg'den yüksek oluşu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. İlginç bir nokta, bu seride hastalık şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan parametrelerin (FEV<sub>1</sub> ve PaO<sub>2</sub>) hastaneye yatış riski ile ilişkisinin saptanmamış olmasıdır.<sup>11</sup>

## Şiddetli ve orantısız pulmoner hipertansiyon

KOAH'taki pulmoner hipertansiyon genellikle hafif-orta derecededir. Şiddetli pulmoner hipertansiyonu olan KOAH'lılarda ilişkili veya ilişkisiz başka bir hastalık varlığının araştırılması gerektiği önerilmektedir. KOAH'taki şiddetli pulmoner hipertansiyon üzerine yapılmış bir çalışmada, 11 hastada (%1.1) şiddetli pulmoner hipertansiyonun tek nedeni olarak KOAH saptanmıştır.<sup>12</sup> Bu hastalar daha az şiddetli hava yolu kısıtlılığı ancak daha şiddetli hipoksemi, hipokapni ve düşük DL<sub>CO</sub> ile ayırt edici bir patern göstermiştir. Thabut ve arkadaşları, 16 KOAH hastasından oluşan başka bir grupta da benzer özellikler bulmuşlardır.<sup>8</sup> Bu tür bir durum için orantısız pulmoner hipertansiyon terimi kullanılabilir (ortalama PAB değerinin >35-40 mmHg ve hava akımı kısıtlılığının hafif-orta derecede olması). Bu durumda hipokseminin alveoler hipoventilasyondan çok ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu ya da sağ-sol şanta bağlı olup olmadığının belirlenmesi önem kazanmaktadır.<sup>2</sup> Şiddetli pulmoner hipertansiyon stabil KOAH hastalarında seyrek görülen bir durumdur ve aslında farklı bir hastalık olup olmadığı henüz tartışmalıdır.<sup>13</sup>

## PATOLOJİ

KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun patogenezi açıklayan ana mekanizmalar; damarsal yapıların yeniden yapılanması (vasküler *remodeling*), pulmoner damarların toplam sayısında azalma ve pulmoner trombozis'dir. Aslında, bu mekanizmalardan en iyi araştırılmış olanı pulmoner arter ve arteriyollerdeki vasküler yeniden yapılanmadır. Vasküler yeniden yapılanma, kısaca orta büyüklükteki vasküler arter ve arteriyollerini içeren, intimal proliferasyon, medial hipertrofi ve adventisyal kalınlaşma olarak da tanımlanabilir.<sup>2,14,15</sup>

Pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale bulunan son evre KOAH'luların postmortem çalışmalarında, longitudinal kas birikimi, fibrozis ve pulmoner arterlerde intima kalınlaşmasına neden olan elastozis gözlemlenmiştir. Ancak arteriyollerde, dairesel düz kaslarda yeni elastik bir lamina ile sınırlı medial tabaka gelişimi de vardır.<sup>2,14</sup>

Pulmoner arterlerdeki yapısal değişiklikler KOAH tanısı konan hastalar ile sınırlı değildir. Aslında, hafif KOAH'lı hastalarda görülenden farklı olmayan intimal kalınlaşma, normal akciğer fonksiyonlu aşırı sigara içen bireylerde de oluşabilmektedir.<sup>15</sup>

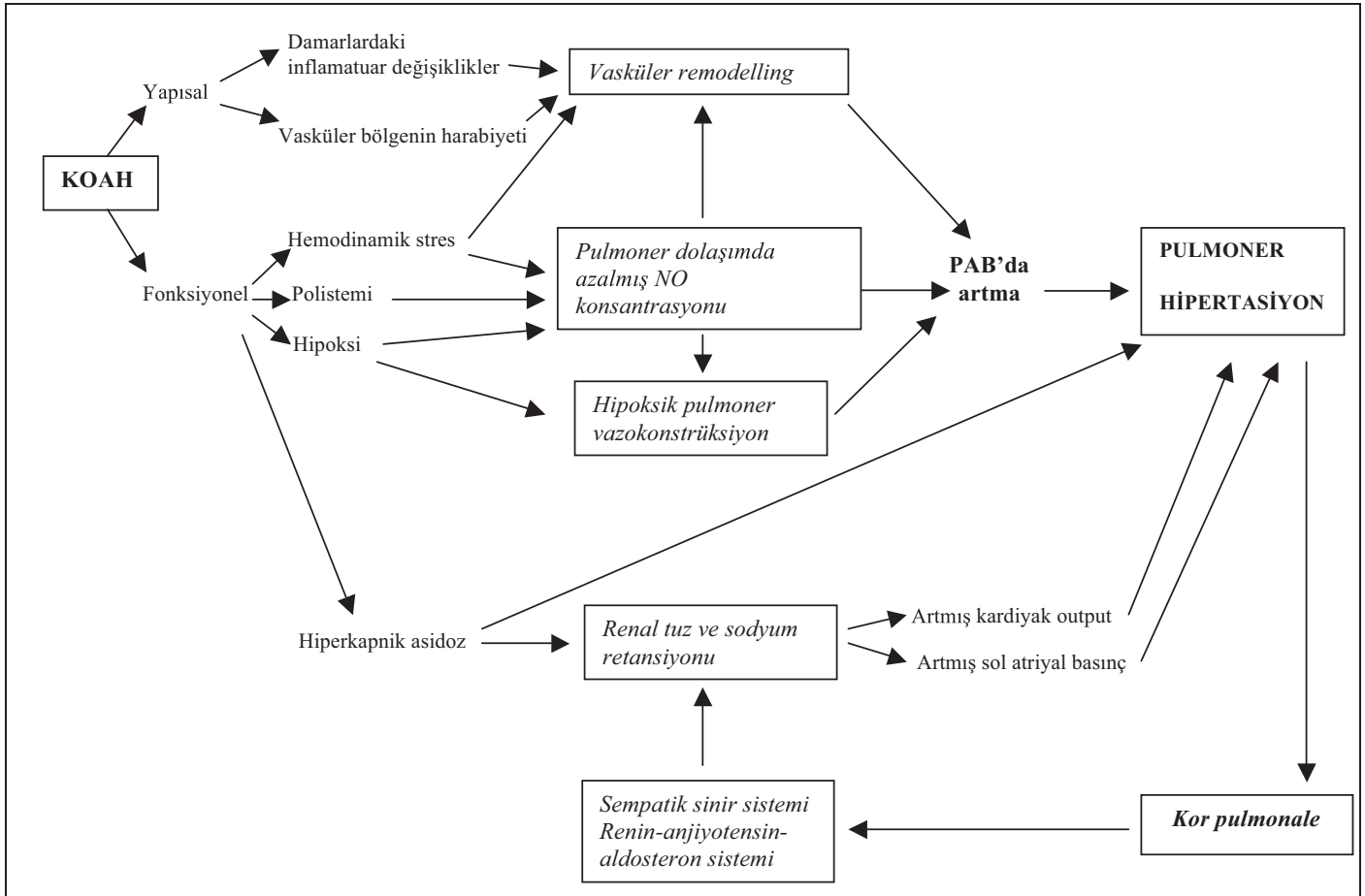
## PATO FİZYOLOJİ

KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişimi için önerilen pek çok mekanizma vardır. Bu konudaki çalışmaların çoğu, pulmoner vasküler ağacın fonksiyonel ve anatomik görüntüsü üzerine odaklanmıştır. *Şekil 1*'de KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişim mekanizması özetlenmektedir.<sup>15,16</sup>

**Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon**

Hipoksi, sistemik ve pulmoner dolaşımda zıt etki gösterir; sistemik arterleri dilate ederken pulmoner arterleri daraltır. Hipoksiye yanıt olarak gelişen pulmoner arteriyoller vazokonstriksiyon, yetersiz havalandırılan ya da havalandırılmayan akciğer birimlerinde perfüzyonu azaltır ve kanı daha iyi havalandırılan birimlere doğru yönlendirir. Böylece, bozulmuş ventilasyon-perfüzyon ( $V_A/Q$ ) dengesini yeniden kurarak  $PaO_2$  düzeyini artırır. Hipoksik vazokonstriksiyon, özellikle KOAH'ta pulmoner arter kan akımını alveoler ventilasyona uyumlamada önemli rol oynar.<sup>5,14,15</sup>

Alveoler hipoksi pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artışa yol açan en önemli faktördür. Akut hipoksi pulmo-



Şekil 1. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale patogenezi. NO: Nitrik oksit, PAB: Pulmoner arter basıncı

ner vazokonstrüksiyondan (HPV) sorumlu PVR ve PAB artışına neden olur. Meydana gelen vazokonstrüksiyon özellikle pulmoner arterlerde lokalizedir.<sup>2</sup> Kronik hipoksinin pulmoner vasküler yeniden yapılanma ve pulmoner hipertansiyona neden olduğu ve akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişimi için majör mekanizma olduğu iyi bilinen bir durumdur.<sup>17</sup> Kronik solunum yolu hastalıklarında PVR artışına yol açan diğer faktörler **Tablo I**'de gösterilmektedir.<sup>1</sup>

Normal insanlarda olduğu gibi KOAH hastalarında da akut hipoksiye karşı pulmoner dolaşımın verdiği tepki kişiden kişiye değişiklik göstermektedir.<sup>2</sup> KOAH'ın akut alevlenmelerinde, uykudaki hipoksemide ve egzersizde, HPV rol oynayabilir. Akut HPV hızla başlar ve kaybolur ve çoğunlukla küçük pulmoner arterlerin düz kas hücrelerindeki kontraksiyondan kaynaklanmaktadır.<sup>2</sup> Hipoksinin pulmoner dolaşım üzerindeki kronik etkileri hakkındaki bilgiler, çoğunlukla hayvan modellerinden ve *in vitro* çalışmalardan elde edilmiştir. Bu bilgilere göre, pulmoner vasküler duvarın tüm hücrelerinde ve matriksinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Örneğin, kronik hipoksi endotel hücrelerinden endotelin sentez ve salınmasını artırarak hipoksinin voltaja bağımlı potasyum kanalları (Kv) üzerindeki etkisini güçlendirir ve uzatır. Nitrik oksit ve prostasiklin endotel hücreleri tarafından sentez edilen iki potent vazodilatördür ve kronik hipoksiden etkilenmektedir. Bu da pulmoner vasküler tonüsün artışı ve vasküler duvardaki hücrelerin proliferatif durumu lehine dengeleşlik oluşturur.<sup>2</sup>

Hücresele "mekanizmanın" Kv kanalları, G-protein-bağlı reseptörleri, 5-hidrotriptamin taşıyıcısı, büyüme faktörleri, pro-inflamatuar sitokinler ve RhoA/Rho kinaz sinyal yolağı gibi birçok bileşeni, kronik hipoksi altında pulmoner arterlerde yeniden modellenme sürecindeki karmaşık etkileşimlere katkıda bulunmaktadır.<sup>2</sup> Pulmoner ve sistemik inflamasyon, kronik hipoksi, pulmoner kapiller kaybı ve belki de hiperinflasyon nedeniyle oluşan mekanik hasarın, karmaşık etkileşimlerle, KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmüştür.<sup>5</sup>

**Tablo I.** Kronik solunum yolu hastalıklarında PVR artışına neden olan faktörler

Anatomik faktörler	Fonksiyonel faktörler
- Tromboembolik lezyonlar	- Alveoler hipoksi*
- Fibrozis	- Asidoz, hiperkapni
- Amfizem	- Hiperviskozite
	- Hipervolemi
	- Mekanik faktörler (alveoler duvarların kompresyonu)

\*En önemli faktördür.

### Noktürnal hipoksemi

Orta ve ağır KOAH'lı hastalarda hipoksemi, gün boyu veya yalnızca gece boyunca belirgin olabilir. Noktürnal hipoksemi, hipoventilasyondan kaynaklanır ve KOAH'lı hastalarda REM uykusu sırasında daha belirgindir. KOAH ile uyku apne sendromu ilişkisi "overlap sendromu" olarak adlandırılır ve gece hipoksemisi nispeten daha derindir. Tek başına gece hipoksemisi, KOAH'lı hastalarda geçici pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Oksijen inhalasyonu ile pulmoner arter basıncındaki geçici yükselme hafifletilebilir.<sup>15,18</sup> Pulmoner arter basıncındaki bu episodik artışlar gün boyu pulmoner hipertansiyon devamını progrese edebilir. Gündüz normoksemik olup noktürnal hipoksemisi olan KOAH'lı hastalarda, istirahatte normal pulmoner arter basıncına karşılık egzersiz sırasında pulmoner arter basıncında artış olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup>

### Sağ ventrikül fonksiyonları

Hipoksemisi olmayan ve orta-ciddi düzeyde hava yolu obstrüksiyonu olan stabil KOAH hastalarında, istirahat sırasındaki sağ ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştur. KOAH'lı ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, PAB genellikle çok yüksek değildir. Pulmoner hipertansiyonun ilerleme hızı yavaş olduğundan, böylesi bir ılımlı basınç artışına alışmak için sağ ventrikülün zamanı vardır. PAB kronik olarak yükseldiğinde, sağ ventrikül genişler ve hem diyastol hem de sistol sonu volüm artar. Sağ ventrikül atım volümü genellikle korunurken, ejeksiyon fraksiyonunda azalma gözlenir.<sup>5,14</sup>

Vizza ve arkadaşları, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (RVEF) %45'in altında olmasının sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterdiğini ve KOAH'lı hastaların %59'unda ve  $\alpha_1$ -AT amfizemli hastaların %61'inde bu yönde sağ ventrikül disfonksiyonu olduğunu gözlemlemişlerdir. Ortalama RVEF değerleri bu gruplarda sırasıyla, %45±9 ve %43±10 (normal aralığın en alt sınırında) olarak saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ise, çok yüksek PAB göz önüne alındığında, RVEF çok düşük (%27±11) bulunmuştur.<sup>19</sup>

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda görülen azalma gerçek ventrikül disfonksiyonu olduğu anlamına gelmez. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun pre-load, after-load ve sağ ventrikül kontraktilesi arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucu olduğu akıldaki tutulmalıdır. Sağ ventrikül fonksiyonunu incelemenin en iyi yolu, sistol sonu basınç-hacim ilişkisini belirlemektir. Bu yöntem uygulanarak yapılmış olan çalışmalar, sağ ventrikül kontraktilesinde azalmanın sadece belirgin periferik ödemin bulunduğu alevlenme sırasında gözlendiğini ortaya koymaktadır. KOAH hastalarında, hatta hastalığı en ileri evrelerde olanlarda bile, sağ kalp yetmezliği belirtileri alevlenmeler dışında nadir gözlenir.<sup>2,14</sup>

### Periferik ödem

KOAH'ta periferik ödem, ödemi artıran ve ödem koruyan mekanizmalar arasındaki denge ile hemodinamik değişiklikler arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Kronik solunum yetmezliğine bağlı pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, hipoksemi ve hiperkapni sağ atriyal distansiyon ile zaten uyarılmış olan sempatik sinir sistemini daha fazla aktive ederek venöz konjesyonu şiddetlendirir. Sempatik aktivasyon renal plazma akımını azaltırken, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır ve bikarbonatın, sodyumun ve suyun tübüler absorpsiyonunu kolaylaştırır. Ayrıca, vazopresin de ödem oluşumuna katkıda bulunurken, plazma düzeyi hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda yükselir. **Şekil 1**'de KOAH'ta korpulmonalenin patogeneğinde artmış sağ kalp dolma basıncı ve hiperkapninin rolü gösterilmektedir.<sup>5,14,16</sup>

Atriyal natriüretik peptid, şişmiş atriyal duvarlardan salgınır ve vazodilatör, diüretik ve natriüretik etkileri nedeniyle ödem gelişmesini önleyici mekanizmada yer alır. Bununla birlikte, tek başına bu etkiler, ödemi teşvik eden mekanizmaları dengelemede genellikle yetersizdir.

Periferik ödem, alevlenme dönemlerinde gelişebilir veya şiddetlenebilir. Alevlenmeler sırasında pulmoner hipertansiyonun kötüleşmesinin ödem oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>5,14</sup>

### Egzersiz

Egzersiz özellikle istirahat halinde pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda PAB'da anormal artışa neden olur. Pulmoner hipertansiyon gelişimine daha yatkın olan hastalar, pulmoner hipertansiyonun istirahat halinde belirgin olmasından yıllar önce, egzersiz sırasında PAB'da anormal bir artış gösterebilirler. KOAH'ta egzersize bağlı pulmoner hipertansiyon için hipoksik vazokonstriksiyon, kapiller yatağın amfizemle azalması, artan alveoler basınç ile ekstramural kompresyon veya endotelial kaynaklı gevşeme faktörlerinin bozulmuş salınması dahil, çok sayıda mekanizma saptanmıştır. KOAH'ta egzersiz sırasında ölçülen PAB genellikle PVR denklemi ile öngörülenden daha yüksektir ve bu da egzersiz sırasında aktif pulmoner vazokonstriksiyon oluştuğunu düşündürmektedir.<sup>5,14</sup>

Kessler ve arkadaşları, ortalama FEV<sub>1</sub> değeri %45±16 ve hafif hipoksemisi (71±13 mmHg) olan 131 KOAH hastasını ortalama 7±3 yıl boyunca izlemişlerdir.<sup>20</sup> En başta bu hastaların hiçbirinde istirahatte pulmoner hipertansiyon saptanmış olmalarına rağmen (ortalama PAB 15±3 mmHg), 76 hastada ortalama PAB değerinin ≥30 mmHg olması ile tanımlanan egzersiz sırasında pulmoner hipertansiyon saptamışlardır. Bu çalışmada, başlangıçta egzersiz sırasında PAB değeri yüksek olan hastalar zaman içinde istirahat sırasında pulmoner hipertansiyon geliştirmeye daha fazla eğilimli bulunmuştur. Kessler ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama PAB'ın zaman içinde yavaş progresyon göstermesi (+0.4 mmHg yıl<sup>-1</sup>) başka bir önemli bulgu olmuştur.

İleri evre KOAH'ta istirahatte pulmoner hipertansiyonu olan hastaların sabit egzersiz sırasında ortalama PAB değerleri belirgin şekilde yükselir. Ortalama PAB değeri ılımlı derecede yüksek (25-30 mmHg) olan bir KOAH hastasında, orta düzeyde (30-40 W) egzersiz sırasında şiddetli pulmoner hipertansiyon (50-60 mmHg) gelişebilir. Bu durum, ileri KOAH hastalarında pulmoner vasküler rezistansın, sağlıklı kişilerdekinin tersine düşmemesi ile açıklanmaktadır. Bu düzeydeki bir egzersiz için kalp debisinin iki kat artması nedeniyle ortalama PAB değeri iki kat artmaktadır. Pratik açıdan bakıldığında bunun anlamı, merdiven çıkmak, hatta yürümek gibi günlük faaliyetlerin belirgin pulmoner hipertansiyon oluşturabilmesidir.<sup>2</sup>

## PATOBİYOLOJİ

### Pulmoner vasküler endotelial disfonksiyon

KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişiminde endotelial disfonksiyon gösterilmiştir.<sup>21</sup> Vasküler endotelial hücreler pulmoner dolaşımın kontrolünde temel bir role sahiptir. Endotelial hücreler potent vazodilatörler salgırlar. Bu vazodilatasyon yapıcı maddeler endotelial bağımlı relaksasyon faktörleri olarak da bilinirler (EDRF). Bu faktörlerden biri nitrik oksittir (NO). KOAH'lı hastalarda, EDRF'nin aracılık ettiği bozulmuş vasküler relaksasyon ve pulmoner vasküler rezistansta artışla birlikte endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunda azalma vardır. NOS ekspresyonu, endojen NO üretiminde azalmaya ve pulmoner vazokonstriksiyona yol açar. NO aynı zamanda antiproliferatif özelliklere sahiptir. NO düzeyinin azalması pulmoner damarlarda hücre proliferasyonuna izin verir.<sup>14,15,22</sup>

Endotelin 1 (ET-1) arteriyel düz kas hücrelerine mitojenik etkisi olan güçlü bir vazokonstriktördür. ET-1, hipoksemisi ve pulmoner hipertansiyonu olan KOAH'lı hastalarda, istirahatin yanı sıra egzersiz boyunca artmıştır. ET-1'in pulmoner konsantrasyonu ile PVR arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, ET-1'in artmış lokal üretiminin pulmoner hipertansiyonda vasküler anormalliklere katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. Çelik-Karabıyıkoğlu'nun çalışması da, pulmoner hipertansiyonda ET-1'in lokal salındığını desteklemektedir.<sup>15,23</sup>

Endotelden salınan başka bir olası madde de, hipoksiye cevapta vasküler endotel hücrelerinden salınan ve güçlü bir vazodilatör olan adenozin. Pulmoner hipertansiyonu olan KOAH'lı hastalarda, plazma adenozin düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin, bozulmuş vazodilatasyon olduğu, bozulmuş vazodilatasyonun da PVR'de ek artışlara yol açtığı düşünülmektedir.<sup>15</sup>

### İnflamasyon

KOAH'ta pulmoner arterlerde yapısal ve fonksiyonel anormallikler gelişmesinin vasküler duvardaki inflamatuvar hücreler ile

ilişkili olduğu varsayımında bulunulmuştur.<sup>2,24</sup> Peinado ve arkadaşları, bir tarafta pulmoner arterlerin duvarını infiltrate eden inflamatuvar hücre sayısı ile diğer tarafta intima tabakasının genişlemesi ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, hafif-orta derece KOAH'lı hastalarda, pulmoner arterlerin adventisya tabakasını infiltrate eden CD8+T lenfosit sayısı artmıştır.<sup>25</sup> Son yıllarda yapılan KOAH'ta sistematik inflamasyonun pulmoner hipertansiyon gelişme riskini artırdığını gösteren bir çalışmada, C-reaktif protein ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin pulmoner arter basıncı seviyesi ile korele olduğu bulunmuştur.<sup>26</sup> Ancak KOAH'ı komplike eden pulmoner hipertansiyonda inflamasyonun rolü hâlâ tartışmalıdır.<sup>27</sup>

### Sigara

Sigara dumanındaki toksik maddeler, pulmoner damar yapısına ve fonksiyonuna doğrudan etki edebilirler. Normal akciğer fonksiyonlu sigara içenler, pulmoner arterlerde düz kas hücre proliferasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu, eNOS ekspresyonunda azalma, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunda artış ve CD+8 T hücre infiltrasyonu gibi belirgin değişiklikler gösterirler. Sigara dumanına maruz kalmanın, prekapiller damarların mükülarizasyonuna ve PAB artışına yol açtığı bilinmektedir.<sup>14</sup>

## TANI

KOAH'lı olgularda gelişen pulmoner hipertansiyonun prognozu belirleyen önemli bir parametre olması nedeniyle, özellikle ağır klinik sonuçların önlenmesi, yavaşlatılması ve kısmen de olsa geriletilebilmesi için tanının erken dönemde konması önem taşımaktadır.

### Klinik bulgular

KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun farkına varılması, özellikle en hafif formunda zordur. Dispne veya yorgunluk gibi pulmoner hipertansiyona bağlı semptomları klinik KOAH tablosundan ayırt etmek güçtür. Genellikle şüphe uyandıran ilk bulgu, periferik ödemin varlığıdır. Ancak önceden de belirtildiği gibi, KOAH'ta sağ ventrikül yetmezliğinin bazen hiçbir belirtisi olmayabilir. Bronşiyal raller veya aşırı havalanan akciğerler nedeniyle kalp sesleri net duyulmayabilir. Dolayısıyla, pulmoner hipertansiyonun tipik oskültasyon bulgularını (ejeksiyon kliği veya ikinci kalp sesinin pulmoner kompenentinde şiddetin artması ve pansistolik üfürüm veya triküspit regürjitasyonu) KOAH hastalarında duymak zor olabilir.<sup>14,5</sup>

### Arter kan gazı

KOAH'lı hastalarda hipoksi, pulmoner arteriyel hipertansiyonun başlıca nedenidir. Alveol PO<sub>2</sub>'sinin 55-60 mmHg'nin altında olmasıyla hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon oluşmaktadır, böylece PaO<sub>2</sub> azalmaktadır. PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> azalma-

ıyla pulmoner hipertansiyon arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Hiperkapnide ise asidoz nedeniyle PAB etkilenmektedir. pH'nın 7.2'nin altında olmasının pulmoner hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon oluşumunda insanda asidoz, hipoksi ile sinerjik etki gösterir.<sup>28</sup>

### Hematokrit değeri

KOAH'taki pulmoner hipertansiyon patogeneğinde önemli bir faktör de, kronik hipoksemi ve kan viskozitesinin artmasıdır. Polistemi ve kan viskozitesinin artması, akciğerlerde kan akımına karşı rezistansın artmasına neden olmakta, sonuçta preload artmakta, sağ kalbin işinin artmasıyla sağ kalp yetmezliği ve kor pulmonale oluşmaktadır. Uzun süreli oksijen tedavisi ile ortalama PAB'da düzelmenin yanı sıra, hematokrit değerinde düşme görülür. Tekrarlanan flebotomilerin arter kan gazlarını, kardiyak output'u ve "wedge" basıncını etkilemeden pulmoner vasküler rezistansı ve PAB'ı azalttığı bildirilmektedir.<sup>28</sup>

### Akciğer grafisi

Pulmoner hipertansiyonun en karakteristik görüntüsü, periferik akciğer alanlarında oligemi ile birlikte vasküler hilus çapının artmasıdır. Hilus genişlemesi, transhiler genişliğin (sağ ve sol ana pulmoner arterlerin dallara ayrılma noktaları arasındaki mesafenin) toraksın transvers çapına oranı olarak tanımlanan hiler torasik indeks ile ölçülebilir. Oranın 0.36'dan büyük olması, pulmoner hipertansiyonu düşündürür. Diğer bir potansiyel gösterge, inen pulmoner arter çapının (genellikle 16 mm'nin altındadır) 18 mm'nin üstüne çıkmasıdır.<sup>1,4,14,15</sup>

Karabıyıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 118 KOAH olgulu bir çalışmada, sağ inen pulmoner arter çapının 16 mm'den fazla olmasının pulmoner hipertansiyon varlığını tahmin etmede önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar, KOAH'ta pulmoner hipertansiyon varlığının sağ inen pulmoner arter ölçümü ile yapılabileceğini, ancak bunun, tam PAB değerini tahmin etmede kullanılamayacağını ortaya koymuşlardır.<sup>28</sup>

Ciddi KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül silueti sıklıkla lobüler bir görünüm kazanmıştır. Sağ ventrikül genişlemesi, kardiyotorasik oranın 0.5'in üstüne çıkmasına ve yan grafide retrosternal havalı alanın kaybına neden olabilir. Ancak yine de sadece akciğer grafisi kullanılarak pulmoner hipertansiyonun ciddiyetini tahmin etmek doğru değildir.<sup>1,4,14,15</sup>

### Elektrokardiyografi

Pulmoner hipertansiyonun saptanmasında EKG, spesifik bir yöntem olmasına karşın, duyarlılığı oldukça düşüktür. Sağ ventrikül hipertrofisi gösterilmiş hastaların sadece %25-40'ında tanısaldır. Genellikle EKG'de saptanan değişiklikler altta yatan pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti ile paralel değildir. Pulmoner hipertansiyona bağlı elektrokardiyografik değişiklikler **Tablo II**'de gösterilmektedir.

**Solunum fonksiyon testi**

Pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili spesifik bir pulmoner fonksiyon bozukluğu yoktur. Bununla birlikte, solunum fonksiyon testleri KOAH tanısı için gereklidir.<sup>14</sup>

Pulmoner hipertansiyonu tahmin etmede akciğer fonksiyon eğrilerinin önemli sınırlamaları olmasına rağmen, orantısız pulmoner hipertansiyona vurgu yapan iki çalışmada olağandışı paternlerin tarif edildiğinden söz etmek gerekir.<sup>8,12</sup> İki çalışmada da en yüksek ortalama PAB değerine sahip hastaların çoğunda akciğer mekanikleri nispeten korunmuş olup, arteriyel oksijen basıncı çok düşük, alveoler-arteriyel oksijen basınç farklılığı büyük ve hipokapniye eğilim vardır. Bu çalışmalardan biri ayrıca akciğer amfizeminde DL<sub>CO</sub> değerinin olağandan daha düşük olduğunu göstermiştir.<sup>12</sup> Bundan dolayı, şiddetli dispne beraberindeki bu tür bir akciğer fonksiyon testi paterni klinisyene orantısız pulmoner hipertansiyondan şüphe edilmesinde rehberlik edebilir.<sup>2</sup>

Çelik ve arkadaşlarının KOAH'lı olguların pulmoner arter basınçları ile fonksiyonel parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaları, hava yolu obstrüksiyonu arttıkça, hava yolu rezistansında artma ile pulmoner hipertansiyonun oluştuğunu desteklemektedir. KOAH'ta hava yolu rezistansı arttığında ekspiryumda periferik hava yolları daha kolay kollabe olur. Bu, intraalveoler basınçta artışa ve dolayısıyla pulmoner vasküler yatakta kollapsa yol açarak, pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır.<sup>29</sup> Yetkin-Karabıyıkoglu'nun çalışmasında PAB, hafif ve orta dereceli obstrüktif olgularda ileri obstrüktif gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. KOAH'lı hastalarda FEV<sub>1</sub>'deki azalma ile ortalama PAB arasında önemli negatif korelasyon bulunduğu unutulmamalıdır.<sup>28</sup>

**Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, zararsız, tekrarlanabilen, noninvazif ve kateter sonuçları ile iyi korelasyon göstermesi nedeniyle rutinde en çok yararlanılan yöntem olmakla birlikte, aşırı havalanma ve soluk alıp vermenin intratorasik basınçta

yarattığı büyük dalgalanmalar nedeniyle kullanımı KOAH'lı olgularda sınırlı olabilmektedir.<sup>4</sup> KOAH'lı hastalarda aşırı havalanma ve kalbin sağa doğru rotasyonu, yeterli EKO görüntüsü almayı engeller. Bu yüzden, triküspid kapak ve vena kavanın görülmesi çok daha zordur. Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında, ağır amfizemi olan hastalarda, ekokardiyografi ile pulmoner arter basıncı ölçümü sıklıkla hatalı bulunmuştur. Bu çalışmada Doppler ekokardiyografinin pulmoner hipertansiyonu saptamadaki sensitivitesi %60, spesifitesi %74, pozitif prediktif değeri %68, negatif prediktif değeri %67 idi.<sup>30</sup> Bu vakalarda transözofageal ekokardiyografinin, kalp ile özefagus arasında hava olmadığı için, ana pulmoner arteri ve sağ pulmoner arteri daha iyi gösterebildiği belirtilmektedir.<sup>15</sup>

İki boyutlu ekokardiyografi, kardiyak pulmoner arter, atriyum ve ventriküllerin genişliği, duvarlarının kalınlığı ve ventrikül performansının (sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) değerlendirilmesinde kullanılır. Sağ ventrikül genişlemesinin tanısında sağ ventrikül diyastol sonu çapı önemli bilgi verir. Sağ ventrikül performansının ekokardiyografi ile saptanması güçtür. Bununla birlikte, interventriküler septumun konumu önemlidir ve özellikle sol ventriküle doğru bombeleşmenin saptanması, sağ ventrikül yüklenmesi göstergesidir.<sup>4,5,14,15,31</sup>

Triküspid yetersizliği (*tr*) varsa, pulmoner arter sistolik basıncı (PASP), dolayısıyla sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP) aşağıdaki formülle ölçülebilir.

$$PASP = RVSP \text{ (mmHg)} = 4x(Vtr)^2 + 14 \text{ (Bernoulli denklemi)}$$

Bununla birlikte, triküspidte rejürjitasyon KOAH'ta her zaman görülmez (prevalansı %24-66).<sup>2,3,4,14,15,32</sup> Doppler yöntemi, aynı zamanda ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP) ile çok iyi bir korelasyonu olduğu bilinen pulmoner arter akserelasyon zamanı (P<sub>act</sub>) ölçümüne de aşağıdaki formül aracılığı ile olanak tanır.<sup>4,33</sup>

$$MPAP = 79 - 0.45x(P_{act})$$

Dobutamin, dipridamol gibi ajanlarla farmakolojik stres veya izometrik/izotonik egzersiz uygulanarak ekokardiyografik sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner arter basıncı hakkında bilgi edinilebilir.<sup>4</sup>

**B-tipi natriüretik peptid**

B-tipi natriüretik peptid (BNP) salınması, atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilim artmasından kaynaklanmakta olup, KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyonun tanımlanmasında nispeten iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir.<sup>34,35</sup> Ancak, KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun tanı prosedürü için BNP plazma düzeyinin yararını belirleme amacıyla, daha fazla ve geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekir.<sup>2</sup>

**Tablo II.** Pulmoner hipertansiyona bağlı elektrokardiyografik değişiklikler

i.	II., III. ve AVF derivasyonlarında sağ atriyal yüklenmeyi düşündüren P-pulmonale
ii.	S1S2S3 paterni
iii.	S1Q3 paterni
iv.	İnkomplet sağ dal bloğu
v.	Sağ ventrikül hipertrofisi; +120 derece ya da daha fazla QRS eksen, V1'de dominant R dalgası veya V5 ve V6'da R/S amplitüd oranının <1 olması (Bu üç kriterden en az ikisi sağ ventrikül hipertrofisinden kuşkuyla kullanılması için yeterlidir.)
vi.	Düşük QRS voltajı

### **Radyonükleid ventrikülografi**

Sağ ventrikül performansının belirlenmesi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde yararlı olmasına rağmen, pulmoner arter basıncı hakkında bilgi vermez. Normal kişilerle karşılaştırıldığında, stabil hastalık durumunda olan KAOH hastalarında pulmoner hipertansiyon tanısına olanak tanımamaktadır.<sup>2,4,36</sup>

### **Manyetik rezonans görüntüleme tekniği**

Sağ boşlukları en iyi görüntüleyebilen tetkik olması nedeniyle sağ ventrikül, sağ atriyum ve pulmoner arter çaplarının ve sağ ventrikül performansının ölçümünde referans tetkik olma yolundadır. Yeni jenerasyon cihazlar, kalp hareketlerinden etkilenmemektedir. Bu yöntem ile ölçülen sağ ventrikül hipertrofi indeksinin ortalama pulmoner arter basıncı ile yüksek korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ancak KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun tanı stratejisindeki rolünün belirlenmesi gerekir.<sup>2,15,29</sup>

### **Egzersiz testleri**

Fonksiyonel kapasite değerlendirmesi, hekim gözetiminde uygulanan kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET) ile yapılabilir. CPET özellikle orantısız düşük egzersiz kapasiteli hastaları saptayarak, gizli pulmoner hipertansiyonu olanlarda pulmoner hipertansiyon varlığını da akla getirmesi bakımından önemlidir.<sup>2</sup>

Altı dakikalık yürüyüş mesafesi genellikle tam CPET çalışmasının tekrarlanabilir, kolay ve düşük maliyetli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kırk beş KOAH hastasını kapsayan bir çalışmada, ortalama PAB değeri >35 mmHg olan hastalarda, altı dakikalık yürüyüş mesafesinin, daha düşük ortalama PAB değerine sahip hastalara göre anlamlı şekilde daha kısa olduğu gösterilmiştir. KOAH'ta, klinik olarak anlamlı pulmoner hipertansiyonun tanısında egzersiz testinin yararının belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.<sup>2</sup>

### **Ekspire edilen hava analizi**

Endojen NO, vasküler tonusun regülasyonunda önemli bir rol oynar. KOAH'lı hastalarda pulmoner arterlerde NO salınması bozulmuştur. Akciğerlerden üretilmiş NO'nun ekspire edilen havada kolayca analiz edilebilmesi önemli bir avantajdır. Pulmoner hipertansiyonun varlığı, hem egzersizde hem de istirahat halinde, daha düşük NO üretimi ile ilişkili bulunmuştur. Clini ve arkadaşları, KOAH'lı 34 hastada, ekspire edilen NO ile sağ ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen PAB ve sağ ventrikül fonksiyonunun ekspire edilen NO konsantrasyonu ile önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir.<sup>5,37</sup>

### **Diğer testler**

Şiddetli pulmoner hipertansiyon hastalarında kronik pulmoner tromboembolizmi dışlamak için, ventilasyon-perfüzyon

sintigrafileri ve spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografileri yararlı olabilir. Benzer şekilde KOAH olgularında uyku apneleri de şiddetli pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Pulmoner hipertansiyonun orantısız olarak şiddetli olduğu KOAH hastalarında, uyku çalışması yapılması faydalı olabilir.<sup>2</sup>

### **Sağ kalp kateterizasyonu**

Sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısında altın standarttır. Sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçlarının doğrudan ölçülmesine ve *wedge* pozisyonunda sol kalp dolma basınçlarının hesaplamasına olanak tanır. Sağ kalp kateterizasyonu genellikle Swan-Ganz tipinde kateter kullanılarak uygulanmaktadır.<sup>2,5</sup> Sağ kalp kateterizasyonu uzman ellerde güvenli bir işlemdir. İnvazif özelliği nedeniyle, KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, seçilmiş olgularda sağ kalp kateterizasyonu endike olabilir. Spesifik tedavi için uygun olabilecek şiddetli pulmoner hipertansiyonlu (ölçülen sistolik PAB>50 mmHg) hastalar, sağ ventrikül yetmezliği alevlenmeleri sık olan hastalar ve akciğer nakli veya akciğer hacim azaltıcı cerrahi adaylarının pre-operatif değerlendirmesi bu endikasyonlar arasındadır.<sup>5,14</sup>

Yukarıda tarif edilen tüm kanıtlar, KOAH'ta pulmoner hipertansiyon tanısının kolay olmadığını, pulmoner hipertansiyonu doğrulamak ya da dışlamak için tek bir basit testin bulunmadığını göstermektedir. Daha da önemlisi, KOAH'ta pulmoner hipertansiyon tanısının, akciğer transplantasyonu veya akciğer hacim azaltma cerrahisi adayı olan hastaların pre-operatif değerlendirilmesi dışında, KOAH hastalarının tedavisinde klinik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak bazı araştırmacılar, tanı konmamış veya tedavi edilmemiş şiddetli pulmoner hipertansiyon veya orantısız pulmoner hipertansiyonun zararlı etki yaratabileceğini önemle vurgulamaktadır.<sup>2</sup>

## **TEDAVİ**

Sağ ventrikül basınç yükünün azaltılmasında en etkili yol, altta yatan akciğer hastalığının tedavisidir. Dolayısıyla KOAH'ta pulmoner hipertansiyon tedavisinin ana amacı pulmoner arter basıncını düşürmek, gaz alışverişini düzenlemek ve semptomları azaltmanın yanı sıra altta yatan KOAH'ın tedavi edilmesidir.<sup>4</sup>

Bu amaçla;

- Sigaranın bırakılması
- Hava yolu obstrüksiyonunun azaltılması
  - Bronkodilatörler (antikolinergikler, teofilin, sempatomimetikler)
  - Antiinflamatuvar ajanlar (kortikosteroid)
- Biriken sekresyonların atılması
  - Ekspektoranlar, mukolitikler
  - Drenaj



- Enfeksiyon varsa tedavisi
- **Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT):** Alveoler hipoksi, KOAH hastalarında PVR ve PAB'daki yükselmenin belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. USOT'un amaçlarından biri, kronik alveoler hipoksinin neden olduğu pulmoner hipertansiyonu düzeltmektir. USOT ile tedavi edilen hastalarda sağkalım yararlarını gösteren iki klasik çalışma olan Tıbbi Araştırma Kurulu (MRC) ve Noktürnal Oksijen Tedavisi çalışmalarında (NOTT), USOT'a başlamadan önce ve uzun süreli izleme sonrasında pulmoner hemodinamik ölçümler yapılmıştır.<sup>38,39</sup> Bu iki kapsamlı çalışma, USOT'un KOAH'ta yaşam süresini ve kalitesini artırdığını göstermesi bakımından bir temel oluşturmaktadır. Weitzenblum ve arkadaşları, 16 hastada, oksijen tedavisine başlanmasından önce ve sonra pulmoner hemodinamik gelişimini karşılaştırmışlardır. USOT altında pulmoner hipertansiyon progresyonunun tersine döndüğü gözlemlenmiştir. PAB'daki değişiklikler yıl başına düşen değişiklikler şeklinde ifade edildiğinde aradaki fark anlamlı olup, USOT başlanmasından önce PAB ortalama 1.5 mmHg/yıl artarken, USOT uygulanan hastalar PAB'da gittikçe belirginleşen azalma (-2.2 mmHg/yıl) göstermişlerdir. Ancak PAB değerinin ender olarak normale döndüğü saptanmıştır.<sup>40</sup> Özet olarak, USOT genellikle pulmoner hipertansiyonu stabil hale getirmekte veya en azından azaltmakta ve bazen ilerleyişini tersine çevirmekte ancak nadiren normale döndürmektedir. USOT'un günlük süresi uzadıkça (en az 15 saat/gün) pulmoner hemodinamik sonuçlar daha iyi olmaktadır.<sup>2</sup>
- **Vazodilatörler:** Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürme ve kalp debisini artırma amacıyla kullanılırlar.
- **Ca antagonistleri:** Kalsiyum kanal blokerleri, KOAH'taki pulmoner hipertansiyon tedavisinde derinlemesine değerlendirilmiştir. Akut nifedipin uygulamasının, istirahat halinde ve egzersiz sırasında incelenen KOAH hastalarında PAB'ı azalttığı ve kalp debisini artırdığı gösterilmiştir.<sup>41</sup> Bununla birlikte, nifedipinin, hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe ederek KOAH'lı hastalarda  $V_A/Q$  ilişkisinin bozulmasına ve arteriyel  $PO_2$  değerinin daha fazla düşmesine neden olabileceği unutulmamalıdır.<sup>41,42</sup> Amlodipin ve felodipin, vazoselektif etkileri daha fazla olan yeni ilaçlardır. Amlodipin ve felodipin ile yapılan klinik çalışmalarda kısa dönemde hipoksiye sekonder olarak gelişen pulmoner hipertansiyonda anlamlı düşüşler saptanmıştır.<sup>43,44</sup> Oksijen ve bronkodilatör tedavileri ile birlikte verilecek amlodipinin PAB basıncını düşürmede anlamlı bir katkısı olup olmayacağını belirlemek için yapılan başka bir çalışmada, amlodipin grubunda daha fazla düşüş görülmesine karşılık fark anlamlı bulunmamıştır.<sup>45</sup> KOAH'ta kalsiyum kanal blokerleri ile uzun süreli tedavi çalışmalarının klinik sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Birkaç hafta veya birkaç ay süren tedaviden sonra, bazı çalışmalarda hafif hemodinamik iyileşme gözlenirse de, diğer hastalarda pulmoner hemodinamik ve klinik kötüleşme devam etmiş veya değişmeden kalmıştır.<sup>46</sup>
- **Nitrik oksit:** Diğer vazodilatörlere göre avantajı, pulmoner damarları, sistemik arter basıncını etkilemeden gevşetmesidir. İnhalasyon yoluyla verilebilir olması, kısa etkisi ve sistemik dolaşımda hemen inaktive olması yüzünden kullanımı kısıtlı ve uzun dönemde zordur.<sup>4</sup> İnhal NO düşük konsantrasyonlarda uygulandığında, gaz değişimi üzerinde belirgin etki göstermemekte, buna karşılık, yüksek konsantrasyonlarda genel olarak  $PaO_2$ 'yi azaltmaktadır. Gaz değişimi üzerindeki bu zararlı etkisi, düşük  $V_A/Q$  oranlı yetersiz havalanan akciğer birimlerinde perfüzyonun artması, dolayısıyla  $V_A/Q$  dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>5</sup> Vonbank ve arkadaşlarının çalışmasında, tek başına oksijene göre, kombine NO ve oksijen inhalasyonunun arteriyel oksijenasyonu azaltmadan PAB ve PVR'de anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup>
- **Diüretikler:** Genellikle sodyum ve su tutulumunu ve dolayısıyla sağ ventrikül yüklenmesini azaltma amacıyla periferik ödemli KOAH hastalarına uygulanmaktadır. Bununla birlikte diüretikler dikkatli kullanılmalıdır, çünkü arteriyel hiperkapniyi şiddetlendirebilen metabolik alkalozu neden olabilirler. Ayrıca, aşırı intravasküler volüm azalması polistemik hastalarda aşırı yüklü sağ ventrikülün yeterli dolumunu önleyebilir ve kanın viskozitesini daha da artırabilir.<sup>5,14</sup>
- **Kardiyak glikozidler:** Digitalisler kor pulmonale tedavisinde sıklıkla kullanılmakla birlikte, pulmoner hipertansiyona sekonder olarak gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin tedavisinde, sol ventrikül yetersizliği veya atriyal fibrilasyon bulunmadığında, yararlarını destekleyecek yeterli veri yoktur. Ayrıca, kardiyak glikozidler pulmoner vazokonstrüksiyona neden olabilmekte ve arteriyel hipoksemili veya diüretiğe bağlı hipokalemili hastalarda digitalis toksisitesi riski artmaktadır.<sup>5,14</sup>
- **ACE inhibitörleri (enalapril, lisinopril, ramipril vs.):** pulmoner hipertansiyonda kullanımları halen tartışılmaktadır.
- **AT1 reseptör blokerleri (losartan, valsartan, irbesartan vs.):** rutin kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur.
- **Flebotomi:** hematokrit seviyesi 55'in üzerinde olan hastalarda önerilmektedir.
- **Hemodilüzyon:** Flebotomi + heparin ya da sadece antiagregasyon/antikoagülasyonun sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.
- **Pulmoner hipertansiyon için hedefe yönelik yeni tedaviler:** Son birkaç yıl içinde özellikle primer pulmoner hipertansiyon tedavileri dramatik bir değişiklik göstermiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda sentetik prostasiklin (epoprostenol), prostasiklin analogları (iloprost), endote-

lin-1 reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafil) denenmiştir.<sup>5,48,49</sup> KOAH'ı komplike eden pulmoner hipertansiyonun tedavisinde de bu ilaçların kullanılması düşüncesi çekicidir. Plasebo kontrollü, 213 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bosentanın pulmoner hipertansiyonu azalttığı, egzersiz kapasitesini belirgin olarak artırdığı ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği saptanmıştır.<sup>4</sup> Bununla birlikte, KOAH hastaları üzerinde yapılan yeni bir randomize çalışmada, bosentanın gaz değişimi üzerine zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup> Bu nedenle pulmoner arteriyel hipertansiyon ilaçlarının, bilimsel çalışmalar dışında, KOAH hastalarının tedavisi için kullanılmaması kuvvetle önerilmektedir. Yeni hedefe yönelik tedavinin etkinliği ve güvenliliği randomize kontrollü çalışmalarla belirlenmelidir.<sup>14,5,2</sup>

## KAYNAKLAR

- Gülbay BE, Kaya A, Acıcan T, ve ark. KOAH'da pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale. In: Saryal B, Acıcan T (Eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi; 2003;20:309-320.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
- Higham M.A, Dawson D, Joshi J, et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350-355.
- Koldaş L. KOAH'ta Pulmoner Hipertansiyon. In: Umüt S, Yıldırım N (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.; 2005;18:201-214.
- Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducloux A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-758.
- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-322.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005 ;127:1531-1536.
- Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. Importance of Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 1995;107:1193-1198.
- Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, et al. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991;100:1522-1527.
- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
- Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.
- Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005;127:1480-1482.
- Barbera JA . KOAH'ta Pulmoner Vasküler Yapılar. In: Rennard SI, Rodriguez-Roisin R, Huchon G, Roche N. Türkçe çeviri editörü: Sayner A, (eds ). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Klinik Tedavisi. İkinci baskı. İstanbul: 121 Medikal Yayıncılık Eğitim ve İletişim Hizm. Tic. Ltd. Şti; 2009;10:189-210.
- Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002;7:3-13.
- Naeije R. Pulmonary Hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20-22.
- Presberg KW, Dincer E. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:131-138.
- Boysen P G, Block A J, Wynne J W, et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;76:536-542.
- Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113:576-583.
- Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-224.
- Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:908-913.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
- Çelik G, Karabiyikoğlu G. Local and peripheral plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998;65:289-294.
- Sin DD, Man SF. Is systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? *Chest* 2006;130:310-312.
- Peinado VI, Barberá 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;159:1605-1611.
- Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-333.
- Hoepfer MM, Welte T. Systemic inflammation, COPD, and pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:634-635.
- Yetkin Ö, Karabiyikoğlu G. KOAH'lı olgularda pulmoner hemodinamik ve spirometrik parametrelerin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004;52:159-163.
- Çelik GE, Karabiyikoğlu G, Akkoca Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında pulmoner hemodinami, solunum foksasyonları ve hava yolu rezistansı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1996;50:187-192.
- Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914-921.
- Miguéres M, Escamilla R, Coca F, et al. Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension in COPD. *Chest* 1990;98:280-285.
- Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J*. 1995;8:1445-1449.
- Marchandise B, Bruyne B De, Delaunois L et al. Noninvasive prediction of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease by Doppler echocardiography. *Chest* 1987;91;361-365.
- Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005;33:537-544.
- Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ;173:744-750.

36. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988;94:1169-1175.
37. Clini E, Cremona G, Campana M, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with echo-Doppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:446-450.
38. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-686.
39. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
40. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
41. Agustí AG, Barberá JA, Roca J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-275.
42. Naeije R, Mélot C, Mols P, et al. Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. *Chest* 1982;82:404-410.
43. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ, et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993 ;103:1354-1361.
44. Sajkov D, Wang T, Frith PA, et al. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997;111:1622-1630.
45. Yurt S, Kiyık M, Tigin C, et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda bronkodilatör ve oksijen tedavisine ek olarak verilen amlodipinin pulmoner arter basıncına etkisi. *Solunum* 2001;3:45-50.
46. Sturani C, Bassein L, Schiavina M, et al. Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1983;84:135-142.
47. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003;58:289-293.
48. Maloney JP. Advances in the treatment of secondary pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:139-143.
49. Valerio G, Bracciale P and D'Agostino AG. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:15-21.
50. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-628.