

# Kronik Tıkaıcı Akciğer Hastalarında Karotis İntima Mediya Kalınlığı ve Sağ Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of The Relationship Between Carotid İntima Media Thickness and Right Ventricular Function in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease

Muhsin Beyatlı<sup>1</sup>, Cemal Köseoğlu<sup>2</sup>, Ahmet Göktuğ Ertem<sup>1</sup>, Serdal Baştuğ<sup>1</sup>,  
Nihal Akar Bayram<sup>1</sup>, Engin Bozkurt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup> Tokat Devlet Hastanesi

### Öz

**Amaç** Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) nefes darlığıyla ortaya çıkan, hipoksi derecesinin artması sonucunda sağ ventrikül (SaV) fonksiyonlarının kötüleşmesiyle giden kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda KOAH'da hipoksi ve sistemik inflamasyona ikincil olarak Karotis intima media kalınlığının (KİMK) arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın amacı KOAH olan olgularda KİMK ile SaV fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem** Daha önce KOAH tanısı konulmuş olan ve kardiyak şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara rutin olarak ekokardiyografi yapıldı ve SaV fonksiyonları değerlendirildi. Karotis ultrasonografi ile KİMK hesaplandı. Çalışmaya alınan KOAH olan olgular GOLD sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldı.

**Bulgular** Çalışmaya alınan KOAH tanılı hastaların ortalama KİMK değeri 1.34±0.26 saptandı. Ortalama FEV1 (1. saniye zorlu ekspirum volümü) (% predikte edilen) değeri 66±11 olarak saptandı. KİMK ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), triküspit kapağın anüler planda ekskürsiyonu (TAPSE), FEV1, sağ ventrikül sTDI (sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi), SaV çapı, SaV ejeksiyon fraksiyonu korele bulundu (sırasıyla r=0.440, p<0.001; r=-0.555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; r=0.205, p=0.034; 0.335, p=0.007). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE'nin KİMK ile ilişkili olduğu saptandı (RR=-0.230, p=0.001). GOLD sınıflamasına göre yapılan alt gruplamada evre 3-4 olan alt grupta evre 1-2 'ye göre KİMK, TAPSE, sPAB, sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi (sTDI) anlamlı olarak farklıydı (p=0.047, p=0.015, p=0.019, p=0.048, sırasıyla)

**Sonuç** Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KİMK ile SaV fonksiyonları arasında ilişki saptandı. Bu ilişkinin hipoksiye ikincil olduğu düşünüldü. KOAH hastalarındaki SaV fonksiyonları, KİMK, FEV1 'le ilişkili bulundu. ( **Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):183-189** )

**Anahtar Kelimeler** Kronik obstruktif akciğer hastalığı; sağ ventrikül fonksiyonları; karotis intima mediya kalınlığı,

### Abstract

**Aim** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), generally manifests itself with dyspnea, with increasing hypoxia it disturb the right ventricle function also. This study shows the increasing of Carotid intima media thickness (CIMT) because of hypoxia and systemic inflammation due to COPD. The aim of this study was to assess the relationship between CIMT and RV functions in COPD patients. .

**Material and Method** 108 patients with history of COPD patients were included in this study, evaluation of RV by echocardiography was done to all participants in our cardiology clinic. Carotid intima media thickness measured by carotid ultrasonography were performed in all patients. The COPD patient who included in this study was classified according to GOLD classification..

**Results** COPD patients participated in the study. Average value of CIMT 1.34±0.26 is founded. Average value FEV1(Forced expiratory volume in one second) (% tagged predicted) 66±11 detected. We detect the correlation between CIMT and systolic pulmonary artery pressure (sPAP), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion TAPSE, FEV1 StdI (Tissue Doppler Imaging) of the right ventricle (RV), RV diameter, RV ejection fraction (respectively r=0.440, p<0.001; r=-0.555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; r=0.205, p=0.034; 0.335, p=0.007) also. Correlation between CIMT and TAPSE founded according to multivariate adjusted analysis (RR=-0.230, p=0.001). (classification to sub-group) was made according to GOLD classification, the patients who classified as grade 3-4 was different from patient who classified as grade 1-2 in CIMT TAPSE, sPAP (Pulmonary artery systolic pressure) sTDI (respectively p=0.047, p=0.015, p=0.019, p=0.048).

**Conclusion** Antenatal complications, maternal bleeding, premature birth and problems related to prematüre birth are the main causes of morbidity and mortality in cases of placenta previa. Being aware of placenta previa results in elective surgery before the onset of delivery with an experienced team at tertiary hospitals. Thus; the incidence of complications decreases. ( **Sakarya Med J 2016, 6(4):183-189** )

**Keywords** Chronic obstructive pulmonary disease; right ventricular function; carotid intima media thickness

## GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile oluşan ve tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akım kısıtlaması ile karakterize klinik durumdur. KOAH'ta görülen en önemli semptomlar öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Semptomların kronik ilerleyici seyri ve ataklarla şiddetinde artış meydana gelmesi KOAH için tipiktir. Zamanla fiziksel aktivitede kısıtlanma, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış meydana gelir.<sup>1</sup>

Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigara içimi sadece hava yolları ve akciğerde lokal olarak inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik, hücrel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagulan faktörlerde artışa sebep olur.<sup>2</sup> Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon kronik kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve başka kronik hastalıklara da neden olarak KOAH'ın doğal seyri ve klinik belirtilerine katkıda bulunmaktadır.

Komorbidite terimi söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun olarak tanımlanır. KOAH'ta hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastağın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. Komorbiditeler, KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastalardaki mortaliteden kardiyovasküler hastalıklar (%25), kanserler (özellikle akciğer kanseri) (%20-33) ve diğer sebepler (%30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur.<sup>3</sup>

KOAH seyri sırasında ileri dönemlerde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosu ile seyreden kronik kor pulmonale (KKP) gelişebilir.<sup>4,5</sup> Ekokardiyografik değerlendirme, KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül (SaV) fonksiyonlarının ve pulmoner arter basınçlarının değerlendirilmesinde tekrarlanabilir, non-invaziv ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle kullanılagelen bir yöntem olmuştur.<sup>6,7</sup> Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda SaV kontraktıl fonksiyonunda ciddi bozulma olabildiği saptanmıştır. Bunun bir göstergesi olarak bu hastalarda SaV fraksiyone alan değişimi normal kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur.<sup>8</sup> Triküs pit anulusunun

sistolde apikale yer değiştirmesi (TAPSE) pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kateter ile karşılaştırıldığında, SaV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik bilgi verdiği belirlenmiştir.<sup>9</sup>

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçüm metodu non invazif ateroskleroz prediktörü olup literatürde birçok çalışmada kardiyovasküler olay ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir.<sup>10-13</sup> Artmış KİMK KOAH'lı hastalarda artan kardiyovasküler olay ve ölümlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>14,15</sup> Yine ,ARIC ve MESA lung çalışmasında düşük FEV1(Forced expiratory volume in one second) KİMK artışı ile arasında ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>16,17</sup> Bununla birlikte, literatürde daha önce KOAH hastalarında KİMK ile SaV fonksiyonları arasındaki ilişki direkt olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, basit, tekrarlanabilir ve non invazif olan KİMK ile ekokardiyografik olarak SaV fonksiyonları arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

## MATERYAL ve METOD:

Bu Prospektif klinik çalışmaya daha önce KOAH tanısı konulmuş olan ve kardiyak şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran 132 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan KOAH'lı olguların sigara içme durumu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi özgeçmişleri sorgulandı, laboratuvar ve ekokardiyografi ölçümleri kaydedildi. Tüm hastalara rutin olarak ekokardiyografi ile SaV fonksiyonları değerlendirildi. Karotis ultrasonografi ile KİMK hesaplandı. Çalışmaya alınan KOAH olan olgular GOLD sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldı. Ekokardiyografi ile görüntüleme yapılamayan 18 hasta çalışmadan dışlandı. Orta-ileri derece kapak hastalığı bulunan (4 hasta orta-ileri derece mitral yetersizliği, 1 hasta ciddi derece aort darlığı, 1 hasta orta derece mitral darlığı) 6 hasta sağ ventrikül fonksiyonlarının mevcut kapak patolojilerine ikincil olarak artan pulmoner basınca bağlı bozulabileceği düşünülerek dışlandı. Pulmoner emboli öyküsü olan, dekompanse kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmış olup tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Çalışmaya alına tüm KOAH'lı olgular, daha önce göğüs hastalıkları anabilim dalı tarafından tanı almış ve bronkodilatör tedavi alanlardan oluştu. Tüm hastalara Amerikan toraks grubu

klavuzuna uygun şekilde spirometri testi yapıldı.<sup>18</sup> Tüm hastalarda bronkodilatatör verilmesinden sonraki yapılan FEV1/FVC (zorlu vital kapasite) oranı ölçümü <70%'di. Hava yolundaki obstrüksiyon derecesinin ölçümünde FEV1 ana ölçüm değeri olarak kullanıldı.KOAH sınıflaması için GOLD sınıflaması kullanıldı; FEV1>80% derece 1, 80%> FEV1 >50% derece 2, 50%> FEV1 >30% derece 3 ve 30%> FEV1 derece 4.<sup>18</sup>

### KİMK

Karotis arter B-Mode ultrasonografisi Vivid 7 Pro ultrasonografi cihazı (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ile lineer 5-12 MHz transducer prob ile yapıldı. Tüm ultrasonografiler, ekokardiyografi sonuçlarını bilmeyen, aynı operator tarafından yapıldı. Tüm görüntüler elektronik ortamda kayıt edildi daha sonra incelendi.

Karotis arter, hasta supin pozisyonda iken, supraklaviküler düzeyden mandibula köşesine kadar gri skalada transvers planda incelendi Takiben prob 90 derece çevrilerek longitudinal planda incelemeye devam edildi. Longitudinal planda bifurkasyondan 1 cm proksimaldeki segmentte, (otomatik ölçüm programı kullanılarak) uzak duvardan lümeneye bakan ekojen lineer çizgi (intima) ile altındaki hipoekoik alanla (media) birlikte, dıştaki ekojen lineer (adventisya) tabakaya kadar ölçüldü. Her iki ana karotis arter için bu ölçüler kaydedildi.

### SaV fonksiyonları:

Sağ ventrikül fonksiyonları Vivid 7 Pro ultrasonografi cihazı (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ile 3-HHz transducer ile KİMK ölçüm sonuçlarını bilmeyen aynı operatör tarafından yapıldı. Sol lateral dekubit pozisyonda B-mode, M-mode, renkli Doppler, pulse ve sürekli dalga Doppler ve doku Doppler ölçümleri, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, apikal beş boşluk görüntüleri kullanılarak kaydedildi. Ölçümler Amerikan Kalp Cemiyeti kriterlerine uygun şekilde yapıldı<sup>19</sup>.

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için: Doku Doppler ile apikal dört boşluktan kursor sağ ventrikül lateral duvarı ile triküspit kapak anterior leafletin birleştiği yere konularak sistolik dalga (Sm), erken diyastolik dalga (Em) ve geç diyastolik dalga (Am) ölçüldü.

Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (SğVDSÇ) ve sağ ventrikül sistol sonu çapı (SğVSSÇ) apikal 4-boşluk görüntüden ölçümlerle elde edildi. Sağ ventrikül diyastolik alanı (SğVDA) ve sağ ventrikül sistolik alanı (SğVSA) apikal 4-boşluk görüntüden planimetrik olarak ölçüldü. Sağ ventrikülün sistolik (SğVAS) ve diyastolik (SğVAD) uzun aksı subkostal 4-boşluk görüntüden ölçüldü. Sağ ventrikül volümleri biplan alan ve uzunluk yöntemine göre hesaplandı: Sağ ventrikül diyastolik volümü (SğVDV)= SğVDA x SğVAD ve sağ ventrikül sistolik volümü (SğVSV)= SğVSA x SğVAS. Sağ ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunu (SğVEF) (diyastolik volüm-sistolik volüm/diyastolik volüm) x100 formülü ile hesaplandı. Anatomik M mod ile triküspit anulusu ve sağ ventrikülün çıkış yolu ve mid bölgesinden alınan veriler kullanılarak, fraksiyonel kısalması (SğVFK) (diyastolik çap-sistolik çap/ diyastolik çap)x100 formülü ile hesaplandı. Sağ ventrikül doku Doppler ölçümleri apikal dört boşluk görüntülemeye anterior triküspit kapağın sağ ventrikül ile birleştiği yerin 1 cm altından, pulse wave Doppler ile pik sistolik (S'), erken pik (E') ve geç pik (A') diyastolik velositelerin alınmasıyla elde edildi. S' velositenin 11,5 cm/sn'nin altında olması sağ ventrikül sistolik yetersizliği olarak kabul edildi.

TAPSE, kursor triküspid anulus lateraline konularak M-mod ile bakıldı ve sağ ventrikülün sistolü esnasında triküspid kapak anulus lateralinin apikal dört boşluktan apekse doğru hareketi mm olarak ölçüldü.<sup>20</sup>

Triküspid yetersizliği akımı tespit edilebilmiş ise, modifiye Bernolli esitliği  $4v2$  ( $v$ =akım hızı, cm/sn) kullanılarak triküspid kapağa ait sağ ventrikül ile atriyum arası sistolik gradiyent hesaplandı. Bu gradiyente 10 mmHg'lık sağ atriyal basınç Currie ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde sabit olarak ilave edilerek pulmoner arter basıncı hesaplandı.<sup>21</sup>

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler Windows yazılımına uygun SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programıyla analiz edildi. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve kategori (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Anova testi parametrik, devamlı olmayan değişkenlerde daha ileri subanaliz yapabilmek için kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Sürekli de

ğişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Parametrelerin etkilenme dereceleri multivariate logistic regresyon analiz testiyle değerlendirildi. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 hastanın 81'si erkekti (%76,3) ve yaş ortalaması  $66.4 \pm 8.8$  yıl idi. Ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKI)  $27.5 \pm 3,9$  idi. KOAH hastalarından 89'u (%82.4) sigara içiyordu. 108 hastadan 41'inde (38.1%) diabetes mellitus tanısı vardı. Ortalama sistolik kan basıncı  $131.2 \pm 11$ , diastolik kan basıncı  $85.2 \pm 8$  idi. FEV1 (% predikte edilen) ortalama değeri  $66 \pm 11$  idi. Hastaların labratuvar değerleri ve ekokardiyografi parametreleri Tablo-1'da özetlenmiştir.

GOLD sınıflamasına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. GOLD sınıf 1 ve 2 olan hastalar grup 1 (n=45), sınıf 3-4 olan hastalar ise grup 2 (n=63) olarak belirlendi. Her iki grup arasında demografik verilerden sigara kullanma (paket/yıl) ve FEV1 dışında, diğer parametrelerde istatistiksel anlamlılık yoktu. Grup 1 de sigara kullanma  $17 \pm 2.3$  paket/yıl, grup 2 de  $22 \pm 3.1$  paket/yıl idi (p=0,048). Grup 1 in ortalama FEV1 değeri  $74.8 \pm 3$ , grup 2 nin  $64.7 \pm 11.4$  idi (p<0,001). İki grup uygulanan medikal tedavi açısından karşılaştırıldığında sistemik tedavi alan hasta yoktu. İnhaler Beta2 agonist ve antikolinergik kullanım oranı her iki grupta benzerdi (p=0,324, p=0,943, sırasıyla). İnhaler steroid kullanım oranı anlamlı olarak grup 2 de daha yüksekti (20%, 67%, p=0,029).

İki grubun demografik, hematolojik ve ekokardiyografik parametreleri Tablo-1 de özetlenmiştir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda gruplar arasında anlamlı fark olmayıp fraksiyone alan değişimiyle ölçülen SaV ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak grup 2 de daha düşüktü ( $55.8 \pm 10.9$ ,  $52.7 \pm 10.7$ , p=0.170;  $29.8 \pm 10.9$ ,  $22.7 \pm 10.7$  p=0.032, sırasıyla). Diğer SaV fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan parametreler; sPAB, TAPSE, SaV sTDI anlamlı olarak grup 2 de daha kötüydü ( $38.5 \pm 5$ ,  $48.3 \pm 8$ , p=0,019;  $2.33 \pm 0.35$ ,  $1.70 \pm 0.29$ , p=0,015;  $0.11 \pm 0.036$ ,  $0.085 \pm 0.030$ , p=0,048, sırasıyla). Gruplar arasında KİMK açısından anlamlı fark vardı ( $1.27 \pm 0.23$ ,  $1.61 \pm 0.30$ , p<0.001). Gruplara göre KİMK dağılımı Şekil 1'da gösterilmiştir.

Tablo 1.Hastaların demografik verileri

Değişkenler	COPD
	(n=108)
Yaş	66.4±8.8
Cinsiyet (E) (%)	81 (75.0)
Vücutkitleindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.5±3.9
Sigara( %)	89 (82.4)
Diabetes mellitus (%)	41 (38.1)
Sistolikkanbasıncı (mmHg)	131.2±11
Diastolikkanbasıncı (mmHg)	85.2±8
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	116.6±30.2
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	42.0±11.2
FEV1 (% predikte edilen)	66±11
Sol ventrikülEjeksiyonfraksiyonu (%)	55.8±11.9
SağventrikülEjeksiyonfraksiyonu (%)	42.8±9.1
sPAB (mmHg)	40±0.34
TAPSE	14.5±1.33
Hemoglobin (g/L)	14.2±1.4
Hematokrit (%)	43.2±4.1
Beyazkanhücreci (103/μL)	10.45±1.35
İnhaleBeta2agonist, (%)	79 (73%)
İnhaleAntikolinergik ajan, (%)	60 (56%)
İnhaleSteroid, (%)	61 (57%)
KİMK (cm)	1.34±0.26
Fev1: 1. Saniyedekizorluvekspirasyonvolümü, KİMK: Karotisintimamedia kalınlığı,sPAB: Pulmonary artery sistolik basıncı, TAPSE: Tricuspid annuler plane systolic excursion	

Tablo 2a,b'de gösterildiği üzere KİMK sPAB, SaV (cm), SaV ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korele iken (r=0.440, p<0.001; r=0,205, p=0,034; r=0,335, p=0,007; sırasıyla); TAPSE, FEV1, SaV, sTDI ile negatif korelasyon mevcuttu (r=-0,555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; sırasıyla). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE, SVEF, KİMK ile anlamlı ilişki saptandı (β=-230, p=0.001; β=0.231, p=0.019, sırasıyla).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH tanısı olan hastalarda KİMK'de artış saptanmıştır. Karotis intima mediya kalınlığı artışı FEV1 düşük olan hastalarda daha fazla bulunmuştur ve aynı hastalarda SaV fonksiyonlarında bozulmanın da daha fazla olduğu görülmüştür. Hem KİMK'in artması hem de SaV fonksiyonlarında

azalmanın nedeni olarak; FEV1 azaldıkça artan hipoksi düşüldü. Sağ Ventrikül fonksiyonları ile KİMK arasında korelasyon saptandı. TAPSE ve RVEF'nin KİMK artışında bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

**Tablo 2a. Hastaların GOLD sınıflamasına göre yapılan alt grupların demografik verileri**

	Grup 1 GOLD sınıfı 1-2 (n=45)	Grup 2 GOLD sınıfı 3-4 (n=63)	P
Yaş	64.2±8.1	66.6±9.4	0.165
Cinsiyet (E) (%)	38 (79.2%)	58 (74.4%)	0.807
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±3.9	27.5±4.0	0.426
Sigara ( paket/yıl)	17±2.3	22±3.1	0.048
Diabetes mellitus (%)	15 (31.2%)	34 (43.6%)	0.170
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131.5±15.2	130.8±16.2	0.803
Diastolik kan basıncı (mmHg)	85.2±7.5	85.0±8.8	0.882
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	117.6±30.6	116.6±29.9	0.854
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	40.1±10.8	42.0±11.8	0.356
FEV1 (% predikte edilen)	74.8±3	64.7±11.4	<0.001
Sol ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu (%)	55.8±10.9	52.7±10.7	0.170
Sağ ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu (%)	29.8±10.9	22.7±10.7	0.032
sPAB (mmHg)	38.5±5	48.3±8	0.019
Sağ ventrikül (cm)	4.13±0.79	4.83±0.9	0.016
Sağ atrium (cm)	4.64±0.96	4.97±0.85	0.328
TAPSE	2.33±0.35	1.70±0.29	0.015
SaVsTDI	0.11±0.036	0.085±0.030	0.048
KİMK	1.27±0.23	1.61±0.30	<0.001
Hemoglobin (g/L)	14.13±1.35	14.51±1.3	0.133
Hematocrit (%)	41.72±3.4	43.25±4.01	0.032
Beyaz kan hücresi (103/μL)	5.7±2.03	7.1±2.16	0.001
İnhale β <sub>2</sub> agonist, (%)	31 (69%)	56 (89%)	0.324
İnhale Antikolinergik ajan, (%)	24 (54%)	35 (56%)	0.943
İnhale Steroids, (%)	9 (20%)	42 (67%)	0.029

LVEF: Sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, sTDI: sistolik triküspitanulus doku doppler velositesi, TAPSE: triküspit kapağın anüler planda ekssürsizyonu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı

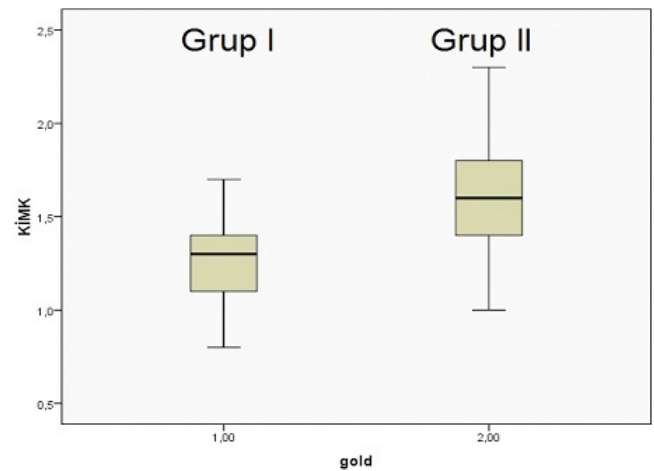
Son yıllarda KOAH'ın akciğerlere sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle sistemik etkilerin olduğu bildirilmiştir<sup>22</sup>. Sistemik etkiler ile KOAH arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konmamıştır, ancak iki farklı görüş vardır. Birincisi, sistemik etkilerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar

durumun akciğer komponentinin ise KOAH olduğudur<sup>23</sup>. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima media kalınlığında (IMK) artmadır.<sup>5</sup> Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Mario Cazzola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; KOAH'ın sistemik etkilerini incelemişler ve meydana gelen aterosklerozun patogeneğinde inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksiyi bulmuşlardır.<sup>24</sup> 2008'de yayımlanan Kenji ve arkadaşlarının obstrüktif uyku apne sendrom (OUAS)'lı hastalarda KİMK artışının aterosklerozun erken bulgusu olup olmadığını ve inflamatuvar markerlarla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında KİMK'nı etkileyen primer faktörün uykudaki hipoksi süresi olduğunu saptamışlardır.<sup>25</sup>

**Tablo 2b. Hastaların GOLD sınıflamasına göre yapılan alt grupların demografik verileri**

KİMK	Korelasyon		Regresyon	
	r	p	B	p
sPAB	0.440	<0.001	0.006	0.093
TAPSE	-0.555	<0.001	-0.230	0.001
FEV1	-0.516	<0.001	-0.004	0.213
SaVsTDI	-0.448	<0.001	-0.119	0.132
SaV (cm)	0.205	0.034	-0.006	0.828
Sağ ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu	0.335	0.007	0.231	0.019

Fev1: 1. Saniyedekizorlu ekspirasyon volümü, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TAPSE: Triküspid annuler plane sistolik excursion, SaVsTDI: Sağ ventrikül doku Doppler görüntüleme, SaV: Sağ ventrikül



Şekil 1. Gruplara göre KİMK



Eickhoff ve arkadaşları çalışmalarında stabil KOAH hastalarında sigara içen veya içmeyen sağlıklı kişilere göre daha yüksek KİMK'ler ölçmüşlerdir.<sup>26</sup> Kim ve arkadaşları da yeni tanı alan ve tedavisine başlanmamış KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre KİMK'yi anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır.<sup>27</sup> Biz de çalışmamızda KOAH olan hastalarda KİMK'i artmış olarak bulduk. Bu da KOAH'ta hipoksi ve inflamasyona ikincil KİMK artışını destekler niteliktedir. Ayrıca GOLD sınıflamasına göre yapılan subgruplamada hipoksi şiddetinin daha fazla olduğu grup 2 hastalarında KİMK artışı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda KİMK değerinin normal değerlerden anlamlı olarak daha yüksek bulunması KOAH patogenezinde rol oynayan ve KİMK artışından sorumlu diğer nedenlerden biri olan hipoksiye ikincil olabileceği düşünüldü. Eickhoff ve arkadaşları bizim de daha önce yaptığımız 'KOAH'lı hastalarda FEV1 ile KİMK arasındaki ilişki' isimli çalışmamıza paralel olarak KOAH'lı hastalarda KİMK artışıyla FEV1 arasında ters korelasyon saptamışlardır.<sup>26,15</sup>

Pulmoner hipertansiyonun gelişme hızı ve derecesi oldukça geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu istenmeyen klinik durumun ve ağır pulmoner hipertansiyonun hangi hasta grubunda gelişebileceği önceden çok iyi bilinmemektedir. Pulmoner hipertansiyonun gelişme hızı ve derecesi oldukça geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ağır pulmoner hipertansiyon ve KKP gelişmeden önce sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.<sup>27</sup> Ancak KOAH evrelendirmesi ve bu evrelere göre hastaların değerlendirildiği çalışmalar daha azdır. Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalar GOLD sınıflamasına göre evre 1-2 olan hastalar grup 1, evre 3-4 olan hastalara ise grup 2 olarak ayrılmıştır. Daha sonra KOAH'ın evresi ile SaV ve SoV sistolik fonksiyon parametreleri, pulmoner arter basınçları ve KİMK ile korelasyonlarına bakıldı. Grup 2 de SaV ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ayrıca sPAB, SaV sTDI ve TAPSE gibi SaV fonksiyonlarını gösteren parametrelerde yine grup 2 de anlamlı olarak daha fazla bozulma saptanmıştır. Bu ilişkinin hipoksi şiddetine bağlı olabileceği düşünüldü çünkü GOLD sınıflamasına göre evre arttıkça hastaların FEV1 düzeylerinde dolayısı ile hipoksi şiddetlerinde artış olmaktadır.

Çalışmamızda KİMK'in FEV1 ile negatif korele olduğu fakat

yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında KİMK'nin bağımsız bir risk faktörü olmadığı, KİMK'i sadece TAPSE ve RVEF'nin ciddi bir şekilde etkilediği saptandı. TAPSE ve SaVEF'nin KİMK ile bu ilişkisi hipoksi düzeyi (FEV1) ile açıklanabilir. Azalan FEV1 neticesinde hipoksiye ve hipoksiye ikincil olarak meydana gelen sistemik infiltrasyon sonucunda KİMK artmıştır, hipoksiye ikincil artan pulmoner vasküler dirence bağlı ve oluşan sistemik inflamasyon neticesinde SaV fonksiyonları etkilenmiştir.

### SONUÇ

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KİMK'nin arttığı, SaV fonksiyonu azalmış olan hastalarda bu artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında hipoksinin ikincil etkilerine bağlı olarak KOAH hastalarında SaV fonksiyonlarında bozulma ve KİMK kalınlığının artmış olduğunu ve bu ilişkinin korele olduğunu göstermiş olduk.

### Çalışmanın Kısıtlıkları:

Hasta sayısının azlığı çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır. Daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
2. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
4. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagiolo G, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:970-976.
5. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001;17:350-355
6. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, amaguchi K, Nishimura-Shirono E, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42:483-493
7. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S, Kang SH, Barasch E. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001;95:96-100
8. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479
9. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174:1034-41.
10. Nambi V, Chambless L, He M, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Common carotid artery intima-media thickness is a good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012 Jan;33:183-90.
11. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010 Aug;31:2041-8.
12. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive Protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007 Jul 3;116:32-8.
13. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007 Jan 30;115:459-67.
14. Van Gestel YR, Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Bax JJ, Sin DD, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med*. 2010 May;104:712-6.
15. Köseoğlu C, Kurmus O, Ertem AG, Colak B, Kirbas O, Bilen E, et al. FEV1 can predict SYNTAX score in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiol Pol*. 2015 Dec 1. doi: 10.5603/KP.a2015.0236.
16. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005 Jun;180:367-373.
17. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J* 2012 Apr;39:846-54.
18. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
19. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7
20. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic in-dices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8
21. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfa DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6
22. Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005; 366:1667-1671.
23. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
24. Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(10):544-50.
25. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005:625-630.
26. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211-8.
27. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1265-70.

# Kaynaklar

