

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı: Bir Prospektif Klinik Çalışma

Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Clinical Study

Gökhan Perincek¹, Şeref Kul², İbrahim Kara³, Osman Ufacık⁴

¹Kars Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kars, Türkiye; ²Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ³Hakkari Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Hakkari, Türkiye; ⁴Hakkari Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Hakkari, Türkiye

ABSTRACT

AIM: To determine the prevalence and the stage of pulmonary hypertension according to stages of chronic obstructive pulmonary disease.

METHODS: Eighty patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in 2010 and without an additional disease were included to the study. The patients were randomly selected in order of application to the clinic. Pulmonary function tests and echocardiographic examinations were performed during attack free routine controls. The patients were divided into four groups depending on the severity of the results of respiratory function tests. Each group consisted of 20 patients. The patients with abnormal left ventricular function demonstrated during echocardiographic examination were excluded. The obtained data were loaded to SPSS 15 program and statistical analysis was performed.

RESULTS: There were 18 (22.5%) female and 62 (77.5%) male patients. The mean age of patients was detected as 58.6±13.9. The mean pulmonary artery pressure of all the participants was 31.1±11.8 mmHg. The mean pulmonary artery pressure was 18.6±4.5 in stage 1, 26.7±5.2 in stage 2, 32.3±6.8 in stage 3 and 46.8±6.5 mmHg in stage 4 chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary hypertension was diagnosed in 5 patients with stage one, 15 patients with stage two, 18 patients with stage three and all 20 patients with stage four. The pulmonary artery pressures in stage two, three and four were significantly higher in comparison with the pressure in stage one ($p<0.001$).

CONCLUSION: Risk of pulmonary hypertension significantly increases in patients with advanced stage of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic obstructive; hypertension; pulmonary disease; pulmonary wedge pressure; pulmonary

ÖZET

AMAÇ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında evrelere göre pulmoner hipertansiyon sıklığını ve düzeyini belirlemek.

YÖNTEM: Çalışmaya, 2010 yılında kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alan ve ek hastalığı olmayan 80 hasta alındı. Hastalar polikliniğe başvuru sırasına göre rastgele seçildi. Hastaların atak dışındaki rutin poliklinik kontrollerinde, solunum fonksiyon testleri ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Hastalar solunum fonksiyon testine göre dört evreye ayrıldı. Her evrede 20 hasta olacak şekilde düzenlendi. Yapılan ekokardiyografik incelemede, sol kalp fonksiyonlarında bozukluk saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen veriler SPSS 15 programına yüklendi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

BULGULAR: Hastaların 18'i (%22,5) kadın, 62'si (%77,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 58,6±13,9 yıl olarak saptandı. Tüm hastalar ele alındığında ortalama pulmoner arter basıncı 31,1±11,8 mmHg olarak tespit edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı evrelemesine göre ortalama pulmoner arter basıncı evre birde 18,6±4,5 mmHg, evre ikide 26,7±5,2 mmHg, evre üçte 32,3±6,8 mmHg ve evre dördte 46,8±6,5 mmHg olarak saptandı. Evre birde 5 hastada, evre ikide 15 hastada, evre üçte 18 ve evre dördte tüm hastalarda pulmoner hipertansiyon saptandı. Evre iki, üç ve dört kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner arter basıncı evre birdeki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

SONUÇ: İleri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon görülme riski belirgin olarak artmaktadır.

Anahtar kelimeler: kronik obstrüktif; hipertansiyon; akciğer hastalığı; pulmoner kama basıncı; pulmoner

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yıllar içinde artan prevalansı ile tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Birçok kronik akciğer hastalığı pulmoner hipertansiyona (PH) neden olabilmektedir. Ancak en sık rastlanılan neden KOAH'tır. KOAH'ta PH'nin gerçekte

prevalansı bilinmemektedir. Bunun nedenleri PH'nın tanımının, altta yatan akciğer hastalığının fizyolojik karakteristiklerinin ve PH'yı belirlemek için kullanılan metodların farklı olmasıdır. Birçok çalışmada sıklığın %30–70 arası olduğu bildirilmektedir¹⁻⁴.

KOAH'ın, genelde hafif-orta derecede pulmoner arter basıncı (PAB) artışına sebep olduğuna ve ileri derecede PAB artışının pek olağan olmadığına dair literatürde yazılar mevcut olsa da bu konu tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu çalışmada solunum fonksiyon testine göre evrelediğimiz stabil dönemdeki KOAH hastalarına, ekokardiyografi uygulayarak pulmoner arter basınçlarını saptamayı ve bu basınçlarla KOAH arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamız Hakkari Devlet Hastanesi'ne başvuran ve Hakkari ilinde yaşayan katılımcılar ile gerçekleştirildi. 2010 yılı içerisinde KOAH tanısı ile düzenli tedavi alan ve ek hastalığı olmayan stabil dönem KOAH hastaları yer aldı. Çalışmaya alınan her hasta için yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uygun olarak katılımcıların bireysel haklarına saygı gösterildi.

KOAH hastaları, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ölçütlerine göre evrelere ayrıldılar. FEV1/FVC<%70 olup, FEV1≥%80'in üstünde olanlar Evre 1, %50≤FEV1<%80 arasında olanlar Evre 2, %30≤FEV1<50 arasında olanlar Evre 3 ve FEV1<%30'un altında olanlar Evre 4 olarak kabul edildiler. Her grupta 20 hasta olacak şekilde, polikliniğe başvuru sırasına göre, rastgele seçilerek gruplar oluşturuldu⁵.

Hastaların akut atak dışındaki rutin poliklinik kontrollerinde, istirahat halinde postbronkodilatör

solunum fonksiyon testleri, bilgisayarlı toraks tomografileri ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sol lateral dekubitus pozisyonunda, ekokardiyografi cihazı (MyLab50 Xvision, Esaote S. p. A, Genoa, Italy) ile parasternal kısa eksen görüntülerde, pulmoner arter yetmezliğinde renkli doppler akımı sayesinde ortalama PAB'ı hesaplandı. Ortalama PAB'ın 25 mmHg'nin üstünde olması, PH varlığı olarak kabul edildi⁶.

Pulmoner tromboemboli hastalığı veya öyküsü olanlar, uyku ve uyku ile ilişkili hastalığı bulunanlar, istirahat halinde yapılan ekokardiyografik incelemelerinde sol kalp fonksiyonlarında bozukluk, kalp kapak hastalığı gibi organik kalp hastalığı ve geçirilmiş sağ ventrikül miyokard enfarktüsü saptananlar çalışmadan dışlandılar.

Katılımcıların yaş, sigara kullanma şiddet ve süreleri ve ortalama pulmoner arter basınçları belirlendi. Elde edilen veriler SPSS 15 programına yüklendi ve uygun istatistiksel yöntemlerle analizleri yapıldı. KOAH evrelerine göre elde edilen değerler birbirleriyle kıyaslandılar. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı sayıldı.

Bulgular

Çalışmada toplam 80 hasta yer aldı. Hastaların 18'i (%22,5) kadın, 62'si (%77,5) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 58,6±13,9 yıl olarak saptandı. Ortalama 41,4±29,5 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu.

Sigara kullanım süresi ile PH varlığı karşılaştırıldığında; PH saptanmayan grupta 19,2±5,2 paket/yıl sigara kullanımı varken, PH saptanan grupta 47,3±3,6 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p≤0.001). Evrelere göre hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı evrelerine göre çalışmada yer alan hastaların özellikleri. Veriler katılımcı sayısı, yüzdesi ve ortalama±sapma değerleriyle sunulmuştur

	Kadın		Erkek		Yaş (yıl)	Sigara (paket/yıl)
	n	(%)	n	(%)		
Evre 1	0	(0)	20	(100)	45,0±11,7	19,8±11,3
Evre 2	5	(25)	15	(75)	55,4±12,2	36,6±31,5
Evre 3	5	(25)	15	(75)	67,8±9,6	44,5±23,4
Evre 4	8	(40)	12	(60)	66,3±8,4	64,5±29,2
Tüm Hastalar	18	(22,5)	62	(77,5)	58,6±13,9	41,4±29,5

Tüm hastalar ele alındığında ortalama PAB $31,1 \pm 11,8$ mmHg olarak tespit edildi. Ortalama PAB'ı Evre 1 hastalarda $18,6 \pm 4,5$ mmHg, Evre 2 hastalarda $26,7 \pm 5,2$ mmHg, Evre 3 hastalarda $32,3 \pm 6,8$ mmHg ve Evre 4 hastalarda $46,8 \pm 6,5$ mmHg olarak saptandı. Evre 1'de 5 hastada, Evre 2'de 15 hastada, Evre 3'te 18 ve Evre 4'te tüm hastalarda PH saptandı (PAB > 25 mmHg). Hastaların evresi arttığında PAB'nın arttığı saptandı ($p < 0.001$).

Tartışma

Çalışmamızın temel bulgusu KOAH'ın evresinin artmasının PH görülme ihtimalini artırmasıydı. KOAH'lı hastalarda PH varlığı, hastaların hem takibinde, hem de tedavisinin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. PAB ölçümleri invaziv ve noninvaziv yöntemlerle yapılmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu yapılamayan hastalarda PH değerlendirilmesine noninvaziv yöntemlerden elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve radyonüklid tekniklerden de yararlanılmaktadır. Biz de kateterizasyon uygulayamadığımız KOAH'lı hastalarda noninvaziv yöntemlerden EKO uygulayarak PH varlığını değerlendirdik.

KOAH ile ilişkili PH, genel olarak dinlenme halindeki ortalama PAB'nın 25 mmHg üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır⁶. Genç sağlıklı bireylerde normalde 10–15 mmHg arası olan PAB, 10 yılda yaklaşık 1 mmHg artarak devam eder¹. Ancak yaşlı bireylerde dahi 20 mmHg üzerinde olması daima anormal kabul edilir². Patofizyoloji tam olarak anlaşılammakla beraber, periferik vasküler direnç (PVD) artışı, pulmoner kapiller kama basıncı (PKB) artışı ve akciğer parankiminin destruksiyonu gibi faktörler PH'dan sorumlu tutulmaktadır.

KOAH'da, alveoler hipoksi ile PAB ve PVD artışının paralel olması sebebiyle, alveoler hipoksinin PH gelişiminde majör rol oynadığı düşünülmektedir^{2-4,7}. Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona yol açarken, kronik hipoksi intimal kalınlaşma, mediyal hipertrofi ve küçük arteriollerin muskularizasyonu ile prezente olan "vasküler remodeling" (VM) oluşumuna sebep olmaktadır⁸.

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonuna sahip bireylerde de pulmoner muskuler arterlerde intimal kalınlaşma olması, sigaranın da direkt olarak VM oluşumuna sebep olduğunu düşündürür⁹. Son olarak PH patofizyolojisinde diğer bir etkenin de inflamasyon

ve amfizeme bağlı kapiller arter destruksiyonu olduğu belirtilmektedir⁴. KOAH'ı olan hastaların üçte ikisinde dinlenme halindeki PAB normal olmasına rağmen, egzersiz halinde orantısız biçimde PAB artışı olmaktadır^{10,11}. Bu hastaların ileri dönemde dinlenme halinde PH gelişimi için risk altında olduğu düşünülmektedir¹².

Literatür ve güncel kılavuzlarda KOAH ile PH ilişkisi çok açık olmakla birlikte, ileri PH gelişiminde KOAH'ın rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İleri PH, ortalama PAB'nın 40 mmHg üzerinde olmasıdır ve KOAH'a çok sık eşlik etmediğine dair makaleler mevcuttur^{7,13-15}. Stevens ve arkadaşları tersiyer bir PH kliniğinde takip edilen 600 hastadan yalnızca 5 KOAH'lı hastada ileri derecede PAB (59 ± 7 mmHg) ve PVR artışı saptamışlardır¹³. Thabut ve arkadaşları ise 215 ileri KOAH hastasının %50,2'sinde ortalama PAB'nı 25 mmHg ve üzeri, tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama PAB'nı 26,9 mmHg olarak bulmuşlardır¹⁴. Bu hastalardan yalnızca %9,8'inde ortalama PAB 35–45 mmHg arası, %3,7'sinde ise 45 mmHg üzeri saptamışlardır.

Chaouat ve arkadaşları, kronik respiratuar hastalık nedeniyle sağ kalp kateterizasyonu yapılan 998 hasta içerisinde 27'sinin ortalama PAB'nı 40 mmHg üzeri saptamışlar, ancak bunların 16'sında PH'ü açıklayacak sekonder nedenler bulmuşlar ve yalnızca 11'inde (%1,1) KOAH'ın ileri PAB artışına sebep olduğu kanısına varmışlardır¹⁵. Bizim takip ettiğimiz toplam 80 KOAH'lı hastanın ortalama PAB'ı $31,1 \pm 11,8$ mmHg olarak bulundu. Diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak Evre 3'te 18 (%90) ve 4'te tüm hastalarda (%100) PH saptandı ve Evre 4'te ortalama PAB $46,8 \pm 6,5$ mmHg bulundu. Genel olarak hastaların ileri evrede doktora başvurması, tedavilerinin takipsiz olması, düzensiz ilaç kullanımı ve 1700 metre gibi yüksek bir rakımda yaşamaları, ileri evre KOAH'daki ortalama PAB değerlerinde diğer çalışmalarla bu derece farklı olmasının nedeni olabilir. Bununla birlikte, yapmış olduğumuz çalışmamızın prospektif bir çalışma olması nedeniyle literatüre ek bir katkısı olabileceğinin kanısındayız.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda PH, KOAH evrelerine paralel olarak artmaktadır. İleri evre KOAH'lı tüm hastalarda ileri PH saptanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışma, bölgede konuyla ilgili yapılan ilk çalışma olup, durumun daha net anlaşılabilmesi için daha fazla hasta popülasyonuna sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:55–66.
2. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549–55.
3. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:543–8.
4. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371–85.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009 (update) www.goldcopd.com
6. oşkun B, Kırkıl G, Muz MH, ve ark. Submasif pulmoner tromboemboli olgularında sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada beyin natriüretik peptid ve kardiyak troponin I'nin tanı değeri. *Türk Toraks Derg* 2012;13:163–8.
7. 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;166:314–22.
8. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD. National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992;170:109–24.
9. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002;19:632–8.
10. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991;58:304–10.
11. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, et al. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;24:580–6.
12. 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;164:219–24.
13. Stevens D, Sharma K, Szidon P, et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD. *Ann Transplant* 2000;5:8–12.
14. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6.
15. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94.