

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyonlarının ve Pulmoner Arter Basıncının Sağ ve Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkisi

The Effect of Respiratory Functions and Pulmonary Artery Pressure on Right and Left Ventricular Diastolic Function

Şeref Alpsoy¹, Aydın Akyüz¹, Dursun Çayan Akkoyun¹, Mustafa Oran²,
Levent Cem Mutlu³, Birol Topçu⁴, Hasan Değirmenci¹, Banu Çiçek Yalçın²

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

¹ Clinic of Cardiology, Tekirdag Namik Kemal University Training and Research Hospital, Tekirdag, Turkey

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

² Clinic of Internal Medicine, Tekirdag Namik Kemal University Training and Research Hospital, Tekirdag, Turkey

³ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

³ Clinic of Chest Diseases, Tekirdag Namik Kemal University Training and Research Hospital, Tekirdag, Turkey

⁴ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İstatistik Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁴ Department of Statistics, Tekirdag Namik Kemal University Training and Research Hospital, Tekirdag, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografiyle sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmeyi, solunum fonksiyonları ve pulmoner arter basıncının diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: KOAH'lı 60 hasta ve 40 sağlıklı birey iki boyutlu, M-mode, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografiyle değerlendirildi. Tüm bireylere solunum fonksiyon testleri (SFT) ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm [forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)] ve zorlu vital kapasite [forced vital capacity (FVC)] tayini yapıldı. FEV₁, FEV₁/FVC ve ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ile diyastolik fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon ve regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: KOAH grubunda sağ ventrikül çapı ve serbest duvar kalınlığı daha fazla, triküspit E ve E/A, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' değerleri daha düşük, mitral E/mitral annulus septal E' değeri daha yüksekti (p değerleri < 0.05). FEV₁ ile triküspit

Yazışma Adresi/
Correspondence

Dr. Şeref Alpsoy

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Tekirdağ-Türkiye

e-posta
serefalpsoy@gmail.com

lateral annulus E' ve E'/A' arasında pozitif korelasyon vardı. Triküspit E/A, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' değerleriyle FEV₁/FVC arasında pozitif, OPAB arasında negatif korelasyon vardı. Mitral E/mitral annulus septal E' değeriyle FEV₁/FVC arasında negatif, OPAB ile pozitif korelasyon vardı. FEV₁/FVC, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' için belirleyiciydi.

Sonuç: KOAH hastalarında sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır. Bu hastalarda, kronik hipoksi ve pulmoner basınç artışı sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmesinde etkili faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hastalık, kronik obstrüktif, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, kalp yetersizliği; diyastolik.

Geliş Tarihi: 05.06.2013 • **Kabul Tarihi:** 25.07.2013

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study was to evaluate of biventricular diastolic function and to investigate the effect of pulmonary function and pulmonary artery pressure on diastolic functions in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and Methods: Sixty patients with COPD and 40 healthy individuals were assessed by echocardiography and pulmonary function tests (PFTs). Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were determined. Correlation and regression analysis were performed to investigate the relationship between FEV₁, FEV₁/FVC, mean pulmonary artery pressure (MPAB) and diastolic function parameters.

Results: Right ventricular diameter and free wall thickness and mitral E/mitral septal annulus E' were higher whereas tricuspid E and E/A, tricuspid lateral annulus E' and E'/A', mitral septal annulus E' and E'/A' values were lower in the COPD group (all p values of < 0.05). FEV₁ was positively correlated with lateral tricuspid annulus E' and E'/A'. Tricuspid E/A, tricuspid lateral annulus E' and E'/A', mitral septal annulus E' and E'/A' values were positively correlated with FEV₁/FVC, whereas negatively correlated with MPAB. Mitral E/mitral annulus septal E' was negatively correlated with FEV₁/FVC, and positively correlated with MPAB. FEV₁/FVC was decisive for tricuspid lateral annulus E' and E'/A', mitral annulus septal E' and E'/A' values.

Conclusion: Right and left ventricular diastolic function are impaired in patients with COPD. Chronic hypoxia and increased pulmonary pressure are important factors in the development of diastolic dysfunction in patients with COPD.

Key Words: Pulmonary disease, chronic obstructive, echocardiography, respiratory function tests, heart failure; diastolic.

Received: 05.06.2013 • **Accepted:** 25.07.2013

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akciğere hava giriş-çıkışının kısıtlandığı, nefes darlığının ön planda olduğu, kısmen geri dönüşümlü bir akciğer hastalığı olup, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽¹⁾. KOAH'ın kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu, KOAH'lı olgularda kardiyovasküler hastalıkların sıklığının arttığı belirtilmektedir^(2,3). Kardiyovasküler sistemle ilgili en yaygın komplikasyonu pulmoner hipertansiyon gelişmesi sonucunda sağ ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ve sağ kalp yetmezliğiyle karakterize kor pulmonale gelişimidir^(4,5). Ayrıca aritmi, akut miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme ve pulmoner emboli gibi kardiyovasküler olay sıklığının ve kardiyovasküler mortalite için risk oranının arttığı gösterilmiştir⁽⁶⁾. KOAH semptom ve bulguları kalp yetmezliği semptom ve bulgularıyla örtüşmekte, solunum fonksiyon testi (SFT) ve ekokardiyografiyle ayırıcı tanı yapılabilmektedir⁽⁷⁾. Kalp hastalıklarının çoğunda önce diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmekte, bunu sistolik fonksiyon bozukluğu takip etmektedir. Doku Doppler ekokardiyografiyle asemptomatik safhada diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir⁽⁸⁾. KOAH hastalarında kötü akustik pencere ve akciğerlerin artmış hava-

lanması nedeniyle ekokardiyografik değerlendirme bazen tatmin edici olmayabilir; ancak uygun akustik pencere elde edildiğinde iki boyutlu, M-mode, konvansiyonel ve doku Doppler görüntüleme yöntemlerinin kombine edilmesiyle daha fazla bilgi edinilebilir^(9,10).

KOAH'da sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma olmasına rağmen pulmoner fonksiyon testleriyle diyastolik fonksiyonların ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı azdır⁽¹¹⁻¹⁸⁾. Biz bu yazımızda doku Doppler görüntülemeyle bilinen klinik kalp yetersizliği bulguları olmayan KOAH'lı hastalarda, sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve bunun yanı sıra solunum fonksiyon parametreleri ve pulmoner arter basıncının doku Doppler parametreleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma Aralık 2010-Kasım 2012 arasında göğüs hastalıkları ve kardiyoloji kliniklerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya toplam 60 KOAH hastası ve yaş ve cinsiyet olarak farklı olmayan 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 73'ü erkek, 27'si kadın, yaş ortalaması 48.8 ± 7.3 olan, 100 olgu alındı. Sağ veya sol kalp yetmezliği, koroner arter hastalı-

ğı, atriyal fibrilasyon, diyabet, orta-ileri derecede kalp kapak hastalığı olanlar, ekokardiyografide triküspit yetersizlik akımı görülmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılardan yazılı onam ve yerel etik kurul onayı alındı.

Çalışma Protokolü

Hastaların göğüs hastalıkları polikliniğinde ilk muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) gibi antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi ve kayıtları alındı.

Biyokimyasal Analiz

On iki saatlik açlık venöz kan örneği alınarak standart oto-analizörle (AU680 auto-analyzer [Beckman Coulter, Brea, CA]) enzimatik metod kullanılarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (YYL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K) ve trigliserid ölçümleri yapıldı. C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ölçümü için 0.1 mg/L duyarlılığa sahip standart nefelometri metodu kullanıldı (Cobas 311, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Solunum Fonksiyon Testleri

Bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim [forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)], zorlu vital kapasite [forced vital capacity (FVC)] ve FEV₁/FVC'yi içeren solunum fonksiyon testleri spirometri (Jaeger MasterScope spirometer, VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany) ile ölçüldü. Testler oturur pozisyonda en az üç kez tekrarlandıktan sonra spirometre yazılım programı tarafından verilen uygun sonuçlar değerlendirmeye alındı. KOAH tanısı; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)] kriterlerine göre konuldu⁽¹⁾. Akciğer fonksiyonları için ölçümler Amerikan Toraks Derneği tavsiyeleri doğrultusunda standardize edildi⁽¹⁹⁾. Göğüs hastalıkları polikliniğinde incelemeler bittikten sonra hastalar kardiyak fonksiyonlar açısından ekokardiyografi laboratuvarında değerlendirmeye alındı.

Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi deneyimli bir kardiyolog tarafından Esaote My Lab 50, (3.5 mHz, Florence, Italy) cihazıyla yapıldı. İki boyutlu, M-mode, nabız dalga Doppler ve doku Doppler ile boyutlar, sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri için ölçümler yapıldı.

İki Boyutlu ve M-Mode Ölçümleri

Sol ventrikül ve sağ ventrikül boyutları Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre parasternal uzun eksende ölçüldü⁽²⁰⁾. Çalışmaya alınan olgular sol yana yatırılarak parasternal uzun akstan aort, sol atriyum, sol

ventrikül sistol ve diyastol çapları, interventriküler septum (İVS) ve arka duvar kalınlıklarının (ADK) yanı sıra Teicholtz yöntemiyle sol ventrikül fırlatma yüzdesi (SVFY) ölçüldü. Ayrıca, sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı ölçüldü.

Konvansiyonel Diyastolik Parametreler

Apikal 4 boşluk görüntüde mitral kapak uçları seviyesinden nabız dalga Doppler ile transmitral akımlar ölçüldü. Mitral giriş akımının erken (E) ve geç (A) faz pik hızları ve bunların oranı (E/A), deselerasyon zamanı (DZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) ve ejeksiyon zamanı ölçüldü. Sol ventrikül miyokart performans indeksi (MPİ)= (İVGZ + İVKZ)/sol ventrikül ejeksiyon zamanı formülüyle hesaplandı. Sağ ventrikül için aynı ölçümler yapıldı. Ancak sağ ventrikül İVGZ ve İVKZ ölçümü zor olduğu için nabız dalga dopplerde triküspit kapağın kapalı olduğu zamandan sağ ventrikül ejeksiyon zamanı çıkarılarak sağ ventrikül İVGZ + İVKZ değeri elde edildi. Bu değer sağ ventrikül ejeksiyon zamanı değerine bölünerek sağ ventrikül MPİ elde edildi. Doppler ile saptanan triküspit yetmezliği (TY) akımının maksimal hızından "Bernoulli" formülü kullanılarak sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki sistolik basınç gradiyenti hesaplandı. Bu basınca ortalama sağ atriyum basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) bulundu⁽²¹⁾. Ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB)= 0.61 x SPAB + 2 formülüyle hesaplandı⁽²²⁾. OPAB'ın 25 mmHg üzerinde olması pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi⁽²³⁾.

Doku Doppler Ekokardiyografi

Ekokardiyografi cihazının doku Doppler modunda mitral annulus septal, lateral bölgelerden ayrıca anterior ve inferior bölgelerden diyastolik E', A' ve sistolik S' dalgaları ölçüldü. Her bölge için E'/A' oranları hesaplandı. Ayrıca, mitral E/septal E' ve mitral E/lateral E' oranları hesaplandı. Triküspit kapak lateral annulustan diyastolik E', A' ve sistolik S' dalgaları ölçüldü ve triküspit kapak lateral annulus E'/A' oranı hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler PASW istatistik Windows 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) programında analiz edildi. Verilerin dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Parametrik sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, nonparametrik sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı ve oran olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ki-kare testiyle analiz edildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılılan veriler için student-t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. FEV₁, FEV₁/FVC ve OPAB ile

doku Doppler parametreleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için Sperman rank korelasyon analizi ve lineer regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Parametreler

Bu çalışma 60 KOAH hastası ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 kişi üzerinde yapıldı KOAH grubunun yaş ortalaması 49 ± 7.4 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 48.5 ± 7.2 idi ($p=0.134$). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik karakteristikleri, solunum fonksiyon testleri ve biyokimyasal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. KOAH süresi 9 ± 3.3 (4-15) yıl idi. Hasta grubunda GOLD sınıflamasına göre evre 1'de 15 (%25) kişi, evre 2'de 28 (%46.7) kişi, evre 3'te 13 (%21.7) kişi, evre 4'de 4 (%6.7) kişi vardı. Hastaların 16 (%26.7)'sini kontrol grubundaki bireylerin 11 (%27.5)'i sigara kullanıyordu ($p=0.745$). Hastaların tümü kısa etkili inhaler B_2 agonist, 20 (%33.3)'si uzun etkili B_2 agonist, 15 (%25)'i antikolinergik bronkodilatör ve 15 (%25)'i inhale steroid kullanıyordu. Hasta grubunda 22 (%36.7) kişide, kontrol grubunda ise 14 (%35) kişide hiperlipidemi vardı ve statin tedavisi almaktalardı ($p=0.728$).

Hasta grubunda 10 (%16.7) kişide, kontrol grubunda ise 6 (%15) kişide hipertansiyon vardı ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve anjiyotensin reseptör antagonisti tedavisi almaktalardı ($p=0.635$).

KOAH grubunda hematokrit ve kalp hızı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti [sırayla %52 (36-65)'ye karşılık %38 (35-46) ve 86 (63-115)'ya karşılık 75 (55-95) vuru/dakika; her ikisi için $p<0.001$, Tablo 1]. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, BKİ, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, DYK, YYL-K, ürik asit ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$, Tablo 1).

Solunum Fonksiyon Testleri

Kontrol grubuna kıyasla KOAH grubunda FEV_1 , FVC ve FEV_1/FVC değerleri anlamlı olarak düşüktü [sırayla %67 (24-92)'ye karşılık %93 (89-120); $p<0.001$, %87 (45-138)'ye karşılık %93 (85-110); $p=0.003$ ve %59.2 (35-69)'ye karşılık %89.5 (81-95); $p<0.001$, Tablo 1].

İki Boyutlu, M-mode, Konvansiyonel Doppler Ölçümleri ve OPAB

Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSÇ),

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik karakteristikleri, solunum fonksiyon testleri ve biyokimyasal değerleri

Değişkenler	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p [#]
Yaş, yıl*	49 ± 7.4	48.5 ± 7.2	0.134
Cinsiyet, kadın (n, %)	16 (%26.7)	11 (%27.5)	0.831
BKİ, kg/m ²	26 ± 5	25.8 ± 2.6	0.647
Sistolik KB	126 ± 12	128 ± 17	0.848
Diyastolik KB	80 (60-90)	78 (60-90)	0.281
Sigara, (n, %)	16 (%26.7)	11 (%27.5)	0.745
Hipertansiyon, (n, %)	10 (%16.7)	6 (%15)	0.635
Hiperlipidemi, (n, %)	22 (%36.7)	14 (%35)	0.728
Hastalık süresi, yıl	9 ± 3.3	-	-
Hematokrit %*	52 (36-65)	38 (35-46)	< 0.001
Kalp hızı*	86 (63-115)	75 (55-95)	< 0.001
FEV_1 , %*	67 (24-92)	93 (89-120)	< 0.001
FVC, %*	87 (45-138)	93 (85-110)	0.003
$FEV_1/FEVC$ *	59.2 (35-69)	89.5 (81-95)	< 0.001
AKŞ, g/dL	92 (53-113)	93 (77-114)	0.821
Total kolesterol, mg/dL	200 (115-318)	195 (121-260)	0.100
Trigliserid, mg/dL	130 (43-368)	143 (52-288)	0.838
DYL-kolesterol, mg/dL	133 (34-231)	130 (63-191)	0.314
YYL-kolesterol, mg/dL	44 (18-64)	42 (30-56)	0.642
Ürik asit, mg/dL	5 (3-9)	5.2 (4-8)	0.980
CRP	3.5 (1-10)	3 (2-12)	0.134

* Bu değişkenler çoklu regresyon analizine alınmıştır.

Ki-kare, Student t testi ve Mann Whitney U testi.

AKŞ: Açlık kan şekeri, BKİ: Beden kitle indeksi, DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, KB: Kan basıncı, FEV_1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (Forced expiratory volume in one second), FVC: Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity), YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

IVS, ADK, SVFY, sol atriyum, aort kökü, mitral E, mitral A, mitral E/A, triküspit A, sol ve sağ ventrikül MPI, deselesasyon zamanı, İVGZ, İVKZ ve ejeksiyon zamanı değerleri açısından anlamlı fark yoktu (hepsi için $p > 0.05$, Tablo 2). KOAH grubunda sağ ventrikül çapı ve sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı [sırayla 26 (20-28) mm'ye karşılık 21 (18-25) mm ve 4 (2.8-4.6) mm'ye karşılık 3 (2.3-3.5) mm]; her ikisi için $p < 0.001$, Tablo 2]. Triküspit E ve triküspit E/A değerleri KOAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü [sırayla 52.5 (42-66)'e karşılık 71 (40-95) cm/sn ve 0.83 (0.5-1.7)'e karşılık 1.15 (0.6-1.9)]; her ikisi için $p < 0.001$, Tablo 2]. KOAH grubundaki 40 (%66.7) kişide pulmoner hipertansiyon tespit edildi; hesaplanan tahmini SPAB değeri 41.5 (30-65) mmHg, OPAB değeri ise 27.3 (20.3-41.6) mmHg idi. Kontrol grubunda tahmini SPAB değeri 22.3 (18-29) mmHg, OPAB ise 15.4 (13-19.7) mmHg idi. Her iki grubun SPAB ve OPAB değerleri arasında anlamlı fark vardı (her ikisi için $p < 0.001$, Tablo 2).

Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Doku Doppler ekokardiyografide, septal A', septal S', lateral E', lateral A', lateral S', lateral E'/A', anterior E',

anterior A', anterior S', anterior E'/A', inferiyor E', inferiyor A', inferiyor S', inferiyor E'/A', triküspit lateral annulus A', triküspit lateral annulus S', mitral E/lateral E' değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p > 0.05$).

KOAH grubunda, septal E' ve septal E'/A' değerleri anlamlı olarak düşükken [sırayla 9.35 (4-15)'e karşılık 11 (7-18) cm/sn; $p = 0.001$ ve 0.81 ± 0.26 'ya karşılık 1.1 ± 0.39 ; $p = 0.004$, Tablo 3] mitral E/septal E' oranı anlamlı olarak yüksekti [8.2 (5.7-14)'ye karşılık 6.8 (5-12), $p = 0.001$, Tablo 3].

Triküspit lateral annulus E' ve triküspit lateral annulus E'/A' değerleri KOAH grubunda anlamlı olarak daha düşüktü [sırayla 7.5 ± 2.2 'ye karşılık 11.4 ± 3.3 cm/sn ve 0.8 (0.4-1.74)'e karşılık 1.2 (0.75-2.24)]; her ikisi için $p = 0.001$, Tablo 3].

Diyastolik Fonksiyon Parametreleri ile Akciğer Fonksiyon Testleri ve OPAB Arasındaki Korelasyon ve Regresyon Analizi Sonuçları

FEV₁ ile triküspit lateral annulus E' ve triküspit lateral annulus E'/A' arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0.436$, $p < 0.001$ ve $r = 0.441$, $p < 0.001$, Tablo 4). Triküspit E/A, triküspit lateral annulus E' ve triküspit lateral annulus

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun iki boyutlu, M-mode ve konvansiyonel Doppler bulguları

Değişkenler	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p#
SVDC (mm)	47 (40-56)	46 (41-53)	0.525
SVSC (mm)	30 ± 3.67	29 ± 3.21	0.053
İVS (mm)	11 (8-13)	11 (8-13)	0.211
Arka duvar (mm)	11 (9-13)	11 (9-13)	0.189
SVFY, %	66 ± 4.2	66.4 ± 3.9	0.165
Sol atriyum (mm)	31.5 (25-41)	31 (26-40)	0.882
Aort kökü (mm)	32 ± 3.2	30.5 ± 4	0.520
Mitral E (cm/sn)	70.5 (60-110)	79 (46-108)	0.145
Mitral A (cm/sn)	65 (35-98)	70 (45-89)	0.406
Mitral E/A	1.12 (0.6-2.3)	1.13 (0.6-2.12)	0.936
Mitral E DZ, mm	171 (115-204)	182.5 (95-226)	0.486
Mitral E İVGZ, mm	89 (68-114)	85.5 (70-108)	0.148
Sol ventrikül MPI	0.45 ± 0.08	0.44 ± 0.037	0.124
Sağ ventrikül çapı (mm)	26 (20-28)	21 (18-25)	< 0.001
Sağ ventrikül SDK (mm)	4 (2.8-4.6)	3 (2.3-3.5)	< 0.001
Triküspit E (cm/sn)	52.5 (42-66)	71 (40-95)	< 0.001
Triküspit A (cm/sn)	64.5 (55-90)	63 (40-80)	0.418
Triküspit E/A	0.83 (0.5-1.7)	1.15 (0.6-1.9)	< 0.001
Sağ ventrikül MPI	0.43 ± 0.07	0.43 ± 0.04	0.364
SPAB (mmHg)	41.5 (30-65)	22.3 (18-29)	< 0.001
OPAB (mmHg)*	27.3 (20.3-41.6)	15.4 (13-19.7)	< 0.001

* Bu değişkenler çoklu regresyon analizine alınmıştır.

Student t-testi ve Mann Whitney-U testi.

DZ: Deselasyon zamanı, İVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, İVS: İnterventriküler septum, OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, SaV: Sağ ventrikül, SaV MPI: Sağ ventrikül miyokart performans indeksi, SDK: Serbest duvar kalınlığı, SV MPI: Sol ventrikül miyokart performans indeksi, SVDC: Sol ventrikül diyastolik çapı, SVSC: Sol ventrikül sistolik çapı, SVFY: Sol ventrikül fırlatma yüzdesi.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler bulguları

	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p#
Septal E' (cm/sn)	9.35 (4-15)	11 (7-18)	0.001
Septal A' (cm/sn)	11 (6-18)	11 (8-17)	0.843
Septal S' (cm/sn)	9 (6-13)	9 (7-12)	0.752
Septal E'/A'	0.81 ± 0.26	1.1 ± 0.39	0.004
Mitral E/Septal E'	8.2 (5.7-14)	6.8 (5-12)	< 0.001
Lateral E' (cm/sn)	11.2 (6-18)	11 (8-20)	0.761
Lateral A' (cm/sn)	8.9 (4-16)	9 (5-14)	0.682
Lateral S' (cm/sn)	9 (6-14)	8.9 (8-15)	0.061
Lateral E'/A'	1.26 (0.6-2.2)	1.29 (0.7-2.33)	0.894
Mitral E/Lateral E'	6.9 (4-14)	7.2 (4-9.9)	0.612
Anteriyör E' (cm/sn)	11 (4-18)	11 (7-16)	0.368
Anteriyör A' (cm/sn)	10 (6-16)	10.5 (6-16)	0.601
Anteriyör S' (cm/sn)	9 ± 1.7	9 ± 1.6	0.734
Anteriyör E'/A'	1.02 (0.67-2.14)	1.04 (0.56-1.83)	0.789
İnferiyör E' (cm/sn)	9 (5-14)	9.2 (6-17)	0.060
İnferiyör A' (cm/sn)	9 (4-14)	8.9 (4-13)	0.348
İnferiyör S' (cm/sn)	9 (6-18)	8 (6-17)	0.326
İnferiyör E'/A'	1.0 (0.5-2)	1.09 (0.6-1.85)	0.091
Triküspit E' (cm/sn)	7.5 ± 2.2	11.4 ± 3.3	< 0.001
Triküspit A' (cm/sn)	9.3 (4.6-11.5)	9.3 (8.4-14.5)	0.203
Triküspit S' (cm/sn)	12.8 ± 2.5	12.9 ± 2	0.438
Triküspit E'/Triküspit A'	0.80 (0.4-1.74)	1.2 (0.75-2.24)	< 0.001

* Student-t testi ve Mann Whitney-U testi.

E'/A', mitral annulus septal E' ve mitral annulus septal E'/A' değerleriyle FEV₁/FVC arasında pozitif korelasyon varken [sırasıyla r= 0.256; p= 0.049, r= 0.666; p< 0.001, r= 0.615; p< 0.001, r= 0.41; p= 0.001, r= 0.349; p= 0.006, Tablo 4], OPAB arasında negatif korelasyon vardı (sırasıyla r= -0.282; p= 0.029, r= -0.374; p= 0.003, r= -0.634; p< 0.001, r= -0.563; p< 0.001 ve r= -0.292; p= 0.024, Tablo 4, Şekil 1, 2). Ayrıca, mitral E/mitral annulus septal E'değeri ile FEV₁/FVC arasında negatif korelasyon varken OPAB ile pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r= -0.347; p= 0.007, r= 0.283; p= 0.029, Tablo 4, Şekil 3).

Doku Doppler parametreleri için belirleyici olan parametreleri bulmak için yapılan çoklu lineer regresyon analizinde, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' için belirleyici olarak sadece FEV₁/FVC bulundu (sırasıyla β ± SE=0.146 ± 0.021; p< 0.001, β ± SE= 0.016 ± 0.003; p< 0.001, β ± SE= 0.087 ± 0.027; p= 0.002, β ± SE= 0.038 ± 0.015; p= 0.012, Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada; iki boyutlu ve M mode ekokardiyografide sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül serbest duvar kalınlığının KOAH'lı hastalarda arttığını; konvansiyonel Doppler parametrelerinden triküspit E dalgası ve triküspit E/A oranının KOAH grubunda azaldığını; doku

Doppler parametrelerinden mitral annulus septal E' dalgası, mitral annulus septal E'/A' oranı, triküspit lateral annulus E' dalgası ve triküspit lateral annulus E'/A' oranının azaldığını, mitral E/mitral annulus septal E' oranının ise arttığını; FEV₁/FVC ve OPAB ile triküspit E/A, triküspit lateral annulus E', triküspit lateral annulus E'/A', mitral annulus septal E', mitral annulus septal E'/A', mitral E/mitral annulus septal E' arasında, FEV₁ ile triküspit lateral annulus E' ve triküspit lateral annulus E'/A' arasında korelasyon olduğunu; sadece FEV₁/FVC'nin, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' için belirleyici olduğunu tespit ettik.

KOAH'da kronik alveoler hipoksi sonucunda küçük pulmoner arterlerin musküler mediasında hipertrofi, pulmoner arteriollerin muskularizasyonu ve intimal fibrozisle karakterize akciğer damar yatağında yeniden yapılanma olmaktadır. Bu yeniden yapılanma sonucunda pulmoner damar direnci artmakta ve pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon sağ ventrikülün iş yükünü artırarak hipertrofi, dilatasyon ve sağ ventrikül sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır⁽⁵⁾. Pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle sağ ventriküldeki volüm değişiklikleri septumun sola kayması sonucunda sol ventrikül doluşunu bozmaktadır^(24,25). Kronik olarak sağ

Tablo 4. KOAH grubunda FEV₁/FVC, FEV₁ ve OPAB ile doku Doppler parametreleri arasında korelasyon ve regresyon analizi tablosu

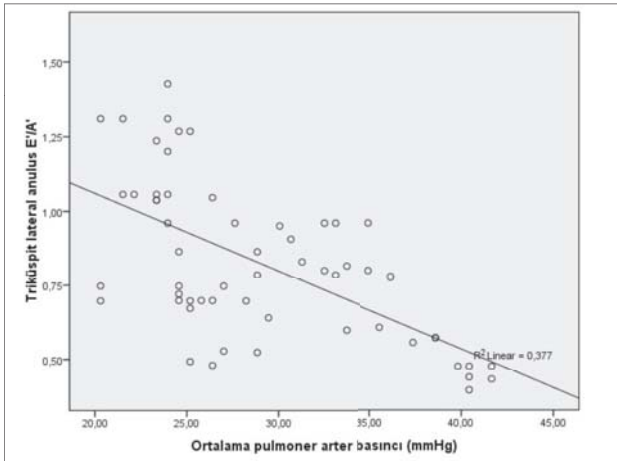
Bağımsız	Bağımlı	r	β ± SE	CI (%95)	p [#]
FEV ₁ /FVC	Triküspit E	0.096	0.130 ± 0.446	-0.765-1.024	0.772
	Triküspit E/A	0.256*	-0.001 ± 0.014	-0.028-0.030	0.948
	Triküspit lateral annulus E'	0.666**	0.146 ± 0.021	0.104-0.188	< 0.001
	Triküspit lateral annulus E'/A'	0.615**	0.016 ± 0.003	0.010-0.023	< 0.001
	Mitral annulus septal E'	0.419**	0.087 ± 0.027	0.032-0.142	0.002
	Mitral annulus septal E'/A'	0.349**	0.038 ± 0.015	0.009-0.068	0.012
	Mitral E/Mitral annulus septal E'	-0.347**	-0.305 ± 0.180	-0.666-0.055	0.095
FEV ₁	Triküspit E	0.027	-0.053 ± 0.169	-0.393-0.286	0.772
	Triküspit E/A	-0.215	0.006 ± 0.005	-0.004-0.17	0.240
	Triküspit lateral annulus E'	0.436**	-0.015 ± 0.047	-0.109-0.079	0.749
	Triküspit lateral annulus E'/A'	0.441**	-0.005 ± 0.007	-0.019-0.009	0.489
	Mitral annulus septal E'	0.136	-0.006 ± 0.059	-0.125-0.113	0.921
	Mitral annulus septal E'/A'	0.155	-0.004 ± 0.007	-0.018-0.011	0.619
	Mitral E/Mitral annulus septal E'	-0.137	0.055 ± 0.068	-0.082-0.191	0.427
OPAB	Triküspit E	-0.127	0.084 ± 0.657	-1.401-1.233	0.899
	Triküspit E/A	-0.282*	0.022 ± 0.021	-0.020-0.065	0.293
	Triküspit lateral annulus E'	0.634**	-0.175 ± 0.188	-0.202-0.552	0.356
	Triküspit lateral annulus E'/A'	-0.563**	0.043 ± 0.028	-0.014-0.100	0.137
	Mitral annulus septal E'	-0.374**	0.335 ± 0.238	-0.144-0.814	0.166
	Mitral annulus septal E'/A'	-0.292*	0.055 ± 0.028	-0.001-0.112	0.055
	Mitral E/Mitral annulus septal E'	0.283*	-0.316 ± 0.265	-0.846-0.214	0.237

* < 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

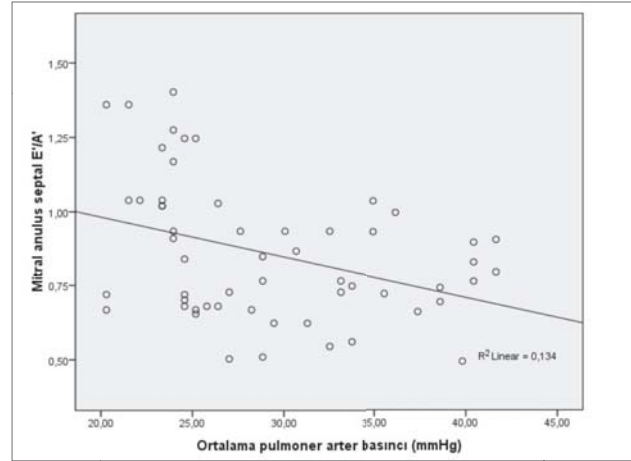
** Spearman rank korelasyon < 0.01 ve

Lineer regresyon analizi,

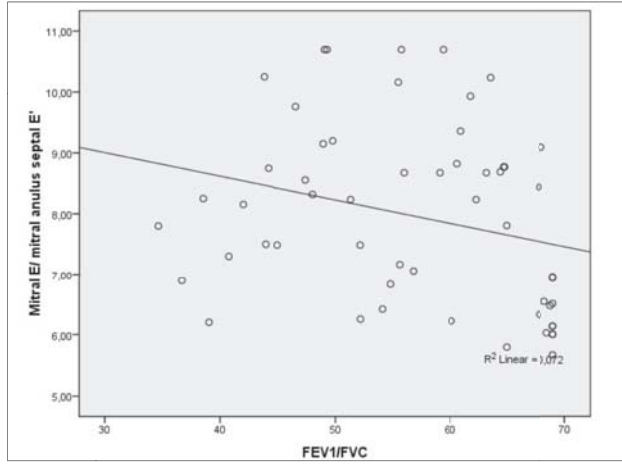
CI: Confidence interval.



Şekil 1. Triküspit lateral annulus E'/A' ile OPAB arasında korelasyon grafiği (r= -0.634; p< 0.001).



Şekil 2. Mitral annulus septal E'/A' oranı ile OPAB arasında korelasyon grafiği (r= -0.292; p= 0.024).



Şekil 3. Mitral E'/mitral annulus septal E' oranı ile FEV₁/FVC oranı arasında korelasyon grafiği (r = -0.347; p = 0.007).

ventrikül basınç yükselmesi sonucunda sol ventrikül diyastolik geometrisi bozulmakta, diyastolik doluş fazları gecikmektedir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu pulmoner hipertansiyon düzeyiyle ilişkili bulunmuştur⁽²⁶⁾. KOAH'da intratorasik basınç artışı aortanın dış çeperine yansiyarak artıyük artışına yol açmakta, bu da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulmasının neden olmaktadır⁽²⁷⁾. Ayrıca, hipoksi ve asidoz sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Miyosit hipoksisi sonucunda hücre içi kalsiyum taşınması ve ventrikül relaksasyonu bozulmaktadır⁽²⁸⁾. Hipoksiye bağlı olarak polisitemi ve hiperviskozite gelişmekte bu da pulmoner ve sistemik arter basıncının artmasına katkıda bulunmaktadır⁽²⁹⁾. Daha önce KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada, artmış pulmoner arter basıncı sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının bozulmasıyla, artmış aort sertliği ise bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonuyla ilişkili bulunmuştur⁽¹¹⁾. Biz aort sertliği ölçümü yapmadık ancak hasta grubumuzda pulmoner hipertansiyon oranı %66.7 idi ve 30 (%50) hastada hafif, 10 (%16.7) hastada orta derecede pulmoner hipertansiyon vardı. Kontrol grubuna kıyasla sağ ventrikül boyutları ve serbest duvar kalınlıkları artmıştı. KOAH'ta sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Çalışmamızda konvansiyonel ve doku Doppler parametreleri açısından sağ ventrikül fonksiyonlarının etkilendiğini, sol ventrikülün ise sadece mitral annulus septal bölgesinde etkilendiğini tespit ettik. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının bir göstergesi olduğu kabul edilen mitral E'/mitral annulus septal E' oranı hasta grubunda yüksekti. Bizim bulgularımız hipoksi ve pulmoner arter basıncının artması sonucu oluşan sağ ventrikül yapı ve fonksiyonundaki bozuklukların IVS'yi sola kaydır-

ması sonucu mitral annulus septal bölgede diyastolik fonksiyonun bozulduğunu düşündürmektedir.

Hasta grubunun çoğu KOAH evre 1 ve 2 olması ve pulmoner hipertansiyonun hafif derecede olması sadece septal bölgenin etkilenmesini açıklayabilir. Çünkü ileri evre KOAH hastalarında intratorasik basınç artışı sonucu aortik sertlik artışı daha fazladır. Ancak bu KOAH evrelemesiyle uyumlu aortik sertlik ve diyastolik disfonksiyonu eş zamanlı olarak inceleyen çalışmalarla daha iyi ortaya konulabilir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak KOAH'ta sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır⁽¹²⁻¹⁷⁾. Bu çalışmaların çoğunda sağ ve sol ventrikül konvansiyonel ve/veya doku Doppler diyastolik fonksiyon parametreleriyle pulmoner arter basıncı arasında korelasyonlar tespit edilmiştir^(12,13,15-17). Açık ve arkadaşlarının çalışmasında mitral E/A ve mitral annulus septal E' değerleri pulmoner hipertansiyonlu KOAH grubunda daha düşük bulunmuş, sadece mitral annulus septal E' için PAB belirleyici olarak bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise hastaların %66.7'sinde pulmoner hipertansiyon vardı. Konvansiyonel diyastolik fonksiyon parametrelerinden triküspit E ve triküspit E/A oranı, doku Doppler parametrelerinden ise triküspit lateral annulus E' ve triküspit lateral annulus E'/A' oranı, mitral annulus septal E' ve mitral annulus septal E'/mitral annulus septal A' oranı ve mitral E'/mitral annulus septal E' oranı gibi bütün parametreler ile OPAB ve FEV₁/FVC arasında korelasyon vardı. Ancak sadece FEV₁/FVC, triküspit lateral annulus E' ve E'/A', mitral annulus septal E' ve E'/A' için belirleyici olarak bulundu. Bu bulgularla KOAH'da sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmesine kronik hipoksi ve basınç artışının katkı yaptıklarını, ancak diyastolik disfonksiyon gelişmesinde başlıca etkenin hipoksi olduğunu düşünebiliriz. KOAH evresinin indirekt göstergesi olan FEV₁/FVC azaldıkça, hipoksi ve OPAB arttıkça sağ ventrikülün sırasıyla önce doku Doppler diyastolik fonksiyon parametrelerinin sonra konvansiyonel diyastolik fonksiyon parametrelerinin bozulduğunu, daha sonra sol ventrikül doku Doppler parametrelerinin septal bölgeden başlayarak bozulduğunu düşünebiliriz.

Çalışmanın ana kısıtlılığı KOAH grubunda kalp hızının fazla olmasıdır. Çünkü yüksek kalp hızlarında İVGZ kısalmakta buna bağlı olarak sol ventrikül MPI ve sağ ventrikül MPI değerleri azalmakta ve hasta ve kontrol grubu arasında fark olmamasını sağlamaktadır. İkincisi, KOAH evrelerine göre korelasyonlar yapılabildi, ancak Evre 3 ve 4 grubu çalışma hasta sayımız oldukça azdı. Üçüncüsü aort sertliğini ölçerek sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile korelasyon ve regresyon analizi yapmadık.

Sonuç olarak, kalp yetersizliği bulguları olmayan KOAH hastalarında sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmesinde başlıca etken kronik hipoksidir. Konunun daha iyi aydınlatılması için, ileri evre KOAH hastalarının daha fazla olduğu çalışma grupları ile başka çalışmalar yapılabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:37-49.
3. Gürgün A, Gürgün C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler sistem Tuberk Toraks 2008;56:64-71.
4. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20-2.
5. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003;89:225-30.
6. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.
7. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-9.
8. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006;113:396-8.
9. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17-23.
10. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuihthoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;10;331(7529):1379.
11. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010;04:1171-8.
12. Karabulut A, İltümür K, Durak D, Toprak N. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının kronik obstrüktif akciğer hastalığının evrelerine göre değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32:145-8.
13. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, Yamaguchi K, Nishimura-Shirono E, Yamasa T, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42:483-93.
14. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.
15. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008;133:1354-9.
16. Ozer N, Tokgözoğlu L, Cöplü L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:557-61.
17. Suchoń E, Tracz W, Podolec P, Pieculewicz M, Płazak W, Prokop A, et al. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:26-30.
18. Acikel M, Kose N, Aribas A, Kaynar H, Sevimli S, Gurlertop Y, et al. Erol MK. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: a tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol* 2010;33:13-8.
19. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
21. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to non-invasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-92.
22. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-21.
23. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219-63.
24. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576-83.
25. Jessup M, Sutton SG, Weber K, Janicki JS. The effect of chronic pulmonary hypertension on the left ventricular size, function, and interventricular septal motion. *Am Heart J* 1987;113:1114-22.
26. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996;109:1446-51.
27. Sietsema K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:656-61.
28. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:833-52.
29. Matthay AR, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 1990;74:571-615.