T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

KOAH'A BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON VARLIĞININ HASTALARIN FONKSİYONEL KAPASİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fikriye KALKAN

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **VII**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **VIII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IX**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **X**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. KOAH Tanımı 2
2.1.1. Epidemiyoloji 2
2.1.2. Mortalite 2
2.1.3. Morbidite 3
2.1.4. Prevelans 3
2.1.5. Ekonomik Yük 3
2.1.6. KOAH Risk Faktörleri 4
2.1.7. KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme 4
2.1.8.KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon 5
2.2. KOAH Fonksiyonel Değerlendirme 6
2.1.1. Solunum Fonksiyon Testleri 6
2.1.2. Dispne skalaları 6
2.2.3 Altı Dakika Yürüme Testi 8
2.2.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi 9
3. GEREÇLER VE YÖNTEM **15**
3.1. Hasta Seçimi 15
3.2. Fizik Muayene 16
3.3. Solunum Fonksiyon Testleri 16
3.4. Dispne Skalaları 16
3.5. Yaşam Kalitesi Değerlendirme 16
3.6. Altı Dakika Yürüme Testi 17

3.7. Ekokardiyografi 17
3.8. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi 17
3.9. İstatistik 18

4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 35
KAYNAKLAR 36

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının 19.08.2013 tarih ve 195 sayılı yazısı ile "**KOAH'a Bağlı Pulmoner Hipertansiyon Varlığının Hastaların Fonksiyonel Kapasitesine Etkisinin Değerlendirilmesi**" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Fikriye KALKAN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 41 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 21.08.2013 tarih ve 4 sayılı oturumunun 34 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimim süresince sonsuz özveriyle bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, başta Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Leyla SAĞLAM'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan KAYNAR'a, Prof. Dr. Mehmet MERAL'e, Prof. Dr. Metin AKGÜN'e, Yrd. Doç. Dr. Ömer ARAZ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, tezimin her aşamasında büyük bir sabırla yardım ve desteğini esirgemeyen, değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR'a

Tezimi çalışmamda bana büyük yardımı olan değerli arkadaşım SFT personelimiz Süreyya DEMİR'e

Göğüs Hastalıkları servisinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Asistanlığım boyunca zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatı birlikte paylaştığım, zor günlerimde desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Kamuran KALKAN'a ve biricik yavrularıma sonsuz teşekkür ederim…

Dr. Fikriye KALKAN

KOAH'A BAĞLI PULMONER HİPERTANSİYON VARLIĞININ HASTALARIN FONKSİYONEL KAPASİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tedavinin amacı semptomları azaltmak, akut atakları önlemek, solunum fonksiyonlarının kötüleşmesini önlemek ve mümkünse iyileştirmek, yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini arttırmaktır. Pulmoner hipertansiyonu olan ve pulmoner hipertansiyonu olmayan KOAH'lı hastaların fonksiyonel değerlendirmesi tedavi ve takipte büyük önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda KOAH'lı hastalarda gelişen pulmoner hipertansiyonun fonksiyonel kapasite üzerine etkisini ve altı dakika yürüme testi (6 DYT) solunum fonksiyon testi (SFT), *Modified Medical Research Council anketi* (mMRC), *COPD Assesment Test* (CAT) anket skoru ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine ve polikliniğine başvuran, GOLD 2014 rehberine göre solunum fonksiyon testi ile orta veya ağır derecede KOAH saptanan 64 hasta prospektif olarak alındı. Yeterli süre ve kalitede kardiyopulmoner egzersiz testi yapabilen ve son 4-6 hafta içinde atak öyküsü olmayan stabil hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara istirahat halinde ekokardiyografi yapılıp ortalama pulmoner arter basıncına (PAB) göre hastalar Grup 1: PAB < 30 mmHg (n= 34), Grup 2: PAB > 30 (n= 30) mm Hg olarak ayrıldı. Hastaların altı dakika yürüme mesafesi ölçüldü. Solunum fonsiyon testi yapıldı. mMRC skorları hesaplandı. CAT skor anketi uygulandı. Kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Bu testler sonucunda oluşan bulgular aşağıda verilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada KOAH'lı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda; 1 yılda hastaneye yatma oranı, pretibial ödem varlığı ve periferik siyanoz varlığı pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre daha fazla saptandı. Pulmoner hipertansiyonu olan grupta 6DYT mesafesinin daha az olduğu (354 metreye,325 metre ve $p < 0.05$) fakat CAT skor ve mMRC evrelemesi açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Kardiyopulmoner egzersiz parametreleri açısından karşılaştırıldığında

pulmoner hipertansiyonu olan grupta; daha düşük zirve saturasyon değerleri, maksimum yük değerleri, maksimum dakika ventilasyon değerleri ve daha yüksek end tidal karbondioksit basıncı değerleri bulundu.

Sonuç: KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığı hastaların hastaneye yatış oranını arttırmakta, 6 DYT mesafesini kısaltmakta ve egzersiz kapasitesini kötüleştirmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Pulmoner hipertansiyon, 6 DYT, SFT, KPET, Egzersiz kapasitesi

EVALUATION OF EFFECT OF PULMONARY HYPERTENSION DUE TO COPD ON FUNCTIONAL CAPACITY OF THE PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment aims are; to reduce the symptoms, to prevent acute exacerbations and worsening of lung function and to prolong life, to improve the quality of life and to slow the development of pulmonary hypertension. Functional assesment is very important in COPD patients with or without pulmonary hypertension. The purpose of this study was to determine whether abnormal pulmonary artery pressure impairs exercise capacity in patients with COPD and to show relation between six minutes walking test (6 MWT), pulmonary function test (PFT), Modified Medical Research Council survey (m MRC), COPD Assesment Test (CAT) survey score, cardiopulmonary exercise test (CPET).

Methods: 64 patients with moderate to severe COPD were included who were admitted to Atatürk University Faculty of Medicine, Pulmonary Medicine and Tuberculosis Department Clinic and were eligible for symptom-limited incremental cardiopulmonary exercise testing. According to mean pulmonary artery pressure with echocardiograpy at rest, patients were divided into two groups; Group 1: PAB < 30 mmHg (n= 34), Group 2: PAB > 30 (n= 30). 6MWT distances were noted. PFT were done. And mMRC scores were calculated. Furthermore CAT survey score were applied. CPET performed to all patients.

Results: İn this study we found that hospitalization ratio, pretibial edema, peripheral cyanosis and 6MWT distances were significantly lower in the PH group (354 meters to 325 meters and $p < 0.05$). No difference between two groups was seen in mMRC and CAT scores. Peak saturations values, maximum load and maximum minute ventilation values were significantly lower in PH group. Addiotionally higher end tidal pressure of carbondioxide values were detected in PH group.

Conclusion: Pulmonary hypertension in patients with COPD increases the hospitalization rate, shorten the 6 minutes walk distance and worsen exercise capacity.

Keywords: COPD, Pulmonary hypertension, 6MWD, PFT, CPET, Exercise capacity

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AE: Anaerobik Eşik

ATS: American Thoracic Society

BR: Solunum Rezervi

FEV 1: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm

FEV1/FVC: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı

FVC: Zorlu Vital Kapasite

HR: Kalp Hızı

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HRR: Kalp Hızı Rezervi

MMRC: Modified Medical Research Council

MVV: Maksimum İstemli Ventilasyon

KOAH (**COPD)**: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KPET (CPET): Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PETCO2: End Tidal Pressure of Co2

PETO2: End Tidal Pressure of O2

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

SFT (PFT): Solunum Fonksiyon Testi

TV: Tidal Volüm

VCO2: Karbondioksit Outputu

VD/VT: Fizyolojik Ölü Boşluğun Tidal Volüme Oranı

VE: Dakika Ventilasyonu

VE/VCO2: Karbondioksit İçin Ventilatuar Ekivalanı

VO2: Oksijen Tüketimi

6DYT (6MWT) : Altı dakika yürüme testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. CAT Anketi 7
Şekil 2. GOLD Rehberine göre KOAH Evrelemesi 8
Şekil 3. Gruplar Arasındaki Bir Yılda Hastaneye Yatma Oranı, Pretibial Ödem ve Periferik Siyanoz Varlığı Oranı Gösteren Grafik. 20
Şekil 4. Gruplar Arasındaki mMRC Evreleri Dağılımı. 21
Şekil 5. Grupların 6DYT Mesafesini ve VO2 max Değerlerini Gösteren Grafikler. 23
Şekil 6. Ortalama PAB Değerleri ile FEV1,lt ve 6DYT arasındaki Negatif İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafikler 24
Şekil 7. Ortalama PAB Değerleri ile VO2 max ve PETCO2 Arasındaki Pozitif İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafikleri 25

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. KOAH Risk Faktörleri. 4
Tablo 2. GOLD'un Postbronkodilatör FEV1' göre KOAH Şiddetinin Sınıflaması. 7
Tablo 3. MRC Modifiye Dispne Skalası. 7
Tablo 4. KPET Endikasyonlar/ Kontrendikasyonlar 11
Tablo 5. Maksimum KPET için Normal Değerler. 14
Tablo 6. Pulmoner Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Grupların Klinik Özellikleri 19
Tablo 7. Pulmoner Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Grupların Fonksiyonel Değerlendirmesi 21
Tablo 8. Pulmoner Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Grupların Kardiyopulmoner Egzersiz Parametreleri. 22
Tablo 9. CAT Skoru, mMRC Evrelemesi ve mPAB ile SFT-6DYT Arasındaki İlişki . 23
Tablo 10.CAT Skoru, mMRC Evrelemesi ve mPAB ile KPET Parametreleri Arasındaki İlişki. 25
Tablo 11. 6DYT Mesafesi ile KPET Parametreleri Arasındaki İlişki. 26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1,2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılında güncellenmiş 2002 raporuna göre KOAH 2001 yılında dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri içinde beşinci sırada yer almaktadır (3). Önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artacağı ve 2020 yılında üçüncü sırada ölüm nedeni olacağı beklenmektedir (4).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda alveolar hipoksinin olması pulmoner hipertansiyonun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (5-6). Orta ağırlıklı hastalıkta sıklığı daha fazladır ve hastalığının ağırlığıyla artış göstermektedir (7). Pulmoner hipertansiyon gelişmesinde pulmoner kapiler yatağın amfizematöz daralması, tromboembolik hastalık ve pulmoner vasküler yapıların daralması ile yeniden şekillenmesi rol oynamaktadır (8). Yüksek pulmoner vasküler direncin oluşmasının fonksiyonel düzeyde mekanizması; alveolar hipoksi etkisiyle oluşan hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olarak düşünülmektedir (6).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tedavinin amacı semptomları azaltmak, akut atakları önlemek ve solunum fonksiyonlarının kötüleşmesini önlemek, mümkünse iyileştirmek, yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini arttırmaktır ve pulmoner hipertansiyon gelişmesini yavaşlatmaktır. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan KOAH olan hastalarda fonksiyonel değerlendirme tedavi ve takipte büyük önem taşır.

Pulmoner hipertansiyonu olan ve pulmoner hipertansiyonu olmayan orta ve ağır derecede KOAH'ı olan hastaları solunum fonksiyon testi, ekokardiyografi, altı dakika yürüme testi, Modified Medical Research Council anketi, COPD Assesment Test anket skoru ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirmek ve pulmoner hipertansiyonu olan ve pulmoner hipertansiyonu olmayan gruplarda SFT, ekokardiyografi, mMRC anketi, CAT anket skoru, 6DYT ve KPET arasındaki korelasyonu göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı

2014 yılında yayınlanan GOLD rehberindeki tanıma göre KOAH: zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve ek hastalıklar hastalığın şiddetine katkıda bulunur (9). Bu tanımlama hastalığın şiddetini ve yaşam kalitesine etkisini değerlendirme ve uygun tedaviyi belirlemede KOAH' a bağlı sistemik etkilerin ve eşlik eden hastalıkların dikkate alınması gerektiğini işaret etmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı genellikle ek hastalıklarla birliktedir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri en sık eşlik eden hastalıklardır. Genellikle kış aylarında oluşan semptomlarda artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösteren alevlenmeler, ek hastalıklar gibi hastalığın sonuçları üzerinde büyük etkiye sahiptirler. Hastalık genellikle yavaş bir ilerleme gösterir ve bu nedenle KOAH'lı hastalar erken dönemdeki semptomlarını genellikle sigara içiminin veya yaşlanmanın doğal sonucu olarak görürler. Ancak semptomları; (özellikle nefes darlığı) çok belirgin hale gelince hastalığın ileri evrelerinde doktora başvururlar (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Enfeksiyon hastalıkları giderek azalırken, günümüzde kronik hastalıklar en büyük mortalite ve morbidite nedeni haline gelmişlerdir (10-11). Bugün tüm dünyada ölümlerin %66'sı kronik hastalıklar nedeniyle gerçekleşmektedir. Kalp damar hastalıkları, kanserler, kronik solunum hastalıkları ve diyabet tüm kronik hastalıkların %80'ini oluşturmaktadır (12).2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAH'tır.(9)

2.1.2. Mortalite

ABD'de yaşa uyarlanmış KOAH mortalite hızları 1970-2002 arasında ikiye katlanırken, son çalışmalar bazı gelişmiş ülkelerde (Avustralya, İspanya) KOAH mortalite hızlarında azalma başladığını göstermektedir (14-16). Bu durumun, sigara içme prevalansında ve hava kirliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Küresel Hastalık Yükü (KHY) Çalışması verilerine göre (2010), KOAH yılda 2.9 milyon ölüme neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen

KOAH, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur (12). KOAH; erken mortaliteden, yüksek ölüm hızlarından ve sağlık sistemine ciddi maliyetten sorumludur.

2.1.3.Morbidite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede "Years of healty life lost due to disability" "(YLD)" ve "Disability Adjusted Life Years" "(DALY)" ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLLs) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır.(17)

2.1.4.Prevalans

Yapılan KOAH prevalans çalışmaları, kullanılan metoda, tanısal yönteme ve analitik yaklaşımlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. En düşük prevalans tahminleri, hasta ifadesine göre veya doktor tanılı KOAH prevalans değerleridir. Bunun da temel nedeni, hastalığın yeterince bilinmemesi ve yetersiz tanısıdır. Oniki ülkede yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör FEV1/FVC<%70) kullanıldığında %25'lere ulaştığını, GOLD evre II+ ölçütü (post bronkodilatör $FEV_1/FVC<\%70$ ve $FEV_1<$ bekleninin %80'i) kullanıldığında ise bu oranın %10.1 olduğu (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5) gösterilmiştir (18). KOAH tanısında sabit oranın kullanılması, bu oranın yaşla paralel azalması nedeniyle, yaşlı nüfusta yanlış tanıya neden olabilmektedir. Bu nedenle, tanıda spirometrinin yanı sıra, risk faktörlerine maruziyet ve solunumsal semptomların varlığına dikkate almak gerekir.

2.1.5.Ekonomik Yük

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında doğrudan maliyet (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı maliyet (sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları vb.) oldukça yüksek düzeylerdedir. KOAH alevlenmeleri doğrudan maliyetin yaklaşık %60'ına neden olmaktadır. KOAH'ın neden olduğu küresel ekonomik maliyet günümüzde 2.1 trilyon

Amerikan doları düzeyindedir ve bu maliyetin 2030 yılına kadar 4.8 trilyon Amerikan dolarına yükselmesi beklenmektedir (19).

2.1.6.KOAH Risk Faktörleri

Aktif sigara içimi hastalığın en önemli nedenidir. Ancak, mesleki maruziyet ve iç ortam hava kirliliği de önemli risk faktörlerindendir. Diğer risk faktörleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. KOAH Risk Faktörleri

Çevresel faktörler	**Konakçı ile ilgili faktörler**
-Sigara İçimi	-Cinsiyet
Aktif sigara içimi	-Alfa-1 antitripsin eksikliği
Pasif sigara içimi	-Genetik faktörler
Annenin sigara içimi	-Aile öyküsü
-Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	-Etnik faktörler
-Diyetle ilgili faktörler	-Yaş
Yüksek tuzlu diyet	-Hava yolu aşırı cevaplılığı
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	-Atopi
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	-Düşük doğum ağırlığı
-Solunumsal enfeksiyonlar	
-Beslenme	
-Mesleki maruziyet (organik ve inorganik tozlar)	
-Ev içi hava kirliliği (havalandırması az olan ortamlarda ısınma veya yemek pişirmek için biyomas kullanımı)	
-Açık havada hava kirliliği	
-Akciğer büyüme ve gelişimi	
-Oksidatif stres	

2.1.7.KOAH' ta Tanı ve Değerlendirme

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalığa özgü semptomlar günlük değişkenlik gösteren kronik progresif nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. KOAH'ta semptomlar gün içinde ve günden güne değişkenlik gösterebilmekte ve gün içinde en fazla sabah saatlerinde daha yoğun hissedilmektedir (20,21). Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde kronik öksürük ve balgam çıkarma, hava akım kısıtlanması gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu semptomlarla başvuran, özellikle KOAH

için risk faktörlerine maruziyeti olan kişilere spirometre yapılması gerekir. Kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olmaksızın da hava akım kısıtlanması olabilir. Çoğunlukla hastalar günlük yaşamlarında etkili olan semptomlar nedeniyle doktora başvurmaktadır. Bu hastaların bir kısmında kronik yakınmalar varken, bazı hastalar ilk akut alevlenmeye bağlı yakınmalarla gelebilmektedir (9).

2.1.8. KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner Hipertansiyon

PH, dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥25 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır (22).

KOAH Hastalarında Hipoksinin Sonuçları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon gelişmesi yavaş olur. Alevlenme dönemlerinde ise pulmoner arterdeki basınç önemli ölçüde artış gösterebilir (23). Olguların az bir kısmında sağ kalp yetmezliği gelişir ve periferik ödem ile birlikte ‘cor pulmonale’ adı verilen durumu oluşturur. Cor pulmonalenin olması hastada kötü prognozu temsil eder (24). Buna katkıda bulunan faktör ise kötüleşen nokturnal hipoksidir. Bu durumda periferik ödem yavaş yavaş aşağıdan yukarıya doğru yer değiştirir. Dolayısıyla alveolar hipoventilasyona ve üst hava yolu fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (25).

Hipoksi hücre içine kalsiyum akışını indükte ederek pulmoner arterler düz kas hücrelerinde depolarizasyona neden olur ve aynı şekilde hipoksiye bağlı oluşan Rho-kinaz aktivasyonu da yüksek vasküler tonusun oluşmasına sebep olmaktadır (26). Bununla beraber mitokondriyal NADPH oksidaz fonksiyonu ve buna bağlı oluşan reaktif oksijen türlerin oluşması da önemli rol oynamaktadır (27). Endoteliyal disfonksiyonun gelişmesinde de hipoksi önemli rol oynamaktadır, çünkü vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında fizyolojik düzeyde denge kaybolmaktadır. Endotelyum tarafından sağlanan vazodilatasyonu yapan ana faktör Nitrik Oksit (NO) dir. Ağır KOAH hastalarında ise meydana gelen hipoksi endotelyuma bağlı oluşan pulmoner arter relaksasyonu etkilediği için NO’nun salgılanmasını da etkiler (28). Tersine, hipoksiye bağlı vazokonstrüksiyonda rol alan mediatörlerin, endotelin-1 gibi maddelerin salgılanmasına da sebep olmaktadır ve dolayısıyla yükselmiş vasküler tonusa neden olmaktadır (29).

2.2.KOAH'IN FONKSİYONEL DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1.Solunum Fonksiyon Testi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında SFT; tanı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi gibi farklı amaçlarla kullanılmaktadır. KOAH'ta en belirgin fonksiyonel bulgu diffüz hava yolları obstrüksiyonudur ve zorlu ekspirasyon testleri ile ortaya konur. En belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır. Ekspiratuar akımda kısıtlanma zorlu vital kapasite (*FVC*) manevrası ile ortaya konulabilir. *FVC* ve akım hızları hem volüm - zaman hem de akım – volüm eğrilerinden elde edilebilirler. Obstrüktif hastalıklar arasında obstrüksiyonun lokalizasyonu bakımından farklılıklar vardır. KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik hava yollarıdır. Bu yüzden periferik hava yolları hakkında bilgi veren düşük volüm seviyelerindeki akımlar düşük saptanır (30). Fakat standart sapmaları kişiden kişiye göre değiştiği için yaygın kullanılmaz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı ve değerlendirmesinde spirometre gereklidir. KOAH düşünülen hastada bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı; FEV1/FVC <%70 ise hastada hava akımı kısıtlanmasının varlığı doğrulanır ve hasta KOAH olarak değerlendirilir (9). Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık ağırlığının derecelendirilmesinde gereklidir, GOLD 2014 KOAH rehberine göre KOAH şiddeti sınıflandırılması Tablo 2' de gösterilmiştir (9,31).

2.2.2.Dispne Skalaları

Yaşam kalitesi değerlendirmesi ilk kez 40 yıl önce, solunum hastalıklarında "*Medical Research Council* (MRC)" anketinin kullanılmasıyla başlamıştır. 1978 yılından itibaren ise Amerikan Toraks Derneği (ATS), anketlerin kullanımı ve standardizasyonu için kılavuz oluşturmuştur (32). 1980'li yıllardan sonra, KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisinin, bronkodilatör ilaç ve pulmoner rehabilitasyon, aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon desteği etkinliklerinin, maliyet ve yan etki açısından farklılık gösteren tedavi yöntemlerinin, akciğer transplantasyonunun etkisinin değerlendirilmesinde, astım, interstisyel akciğer hastalıkları ve kistik fibroziste yaşam kalitesi anketleri kullanılmaya başlanmıştır (33).

GOLD 2014 KOAH rehberinde KOAH ağırlık derecesi sadece FEV 1 ile değil semptomlar ve atak riski ile ilişkilendirilmiştir. Semptomları değerlendirmede mMRC dispne skalası ve CAT anket skoru kullanılmaktadır.(Tablo 3 ve Şekil 1)

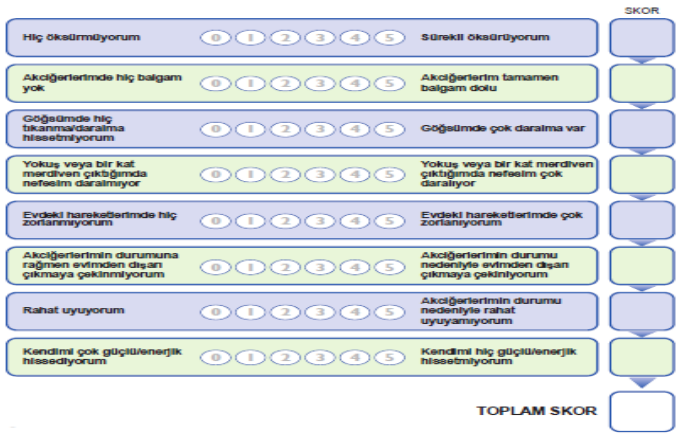
Tablo 2. GOLD'un postbronkodilatör FEV1' göre KOAH şiddetinin sınıflaması

Evreler	FEV1	FEV1/FVC
Evre 1: Hafif	≥%80	<%70
Evre 2:Orta	%50-80	<%70
Evre 3:Ağır	%30-50	<%70
Evre 4:Çok ağır	<%30 veya FEV1<%50 ve kronik solunum yetmezliğinin olması	<%70

FVC: Zorlu Vital Kapasite; **FEV1**: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm

Tablo 3. mMRC Modifiye Dispne Skalası

Evre 0: Nefes darlığı yok
Evre 1: Ağır egzersiz ile nefes darlığı
Evre 2: Düz yolda hafif yürürken veya hafif eğimde nefes darlığı
Evre 3: Düz yolda yaşıtlarına göre daha yavaş yürür veya eğimli yolda nefes darlığı
Evre 4: 30 metre yürüdükten sonra nefes darlığı
Evre 5: Evden dışarı çıkmak veya giyinip soyunma sırasında nefes darlığı



Şekil 1. CAT anketi

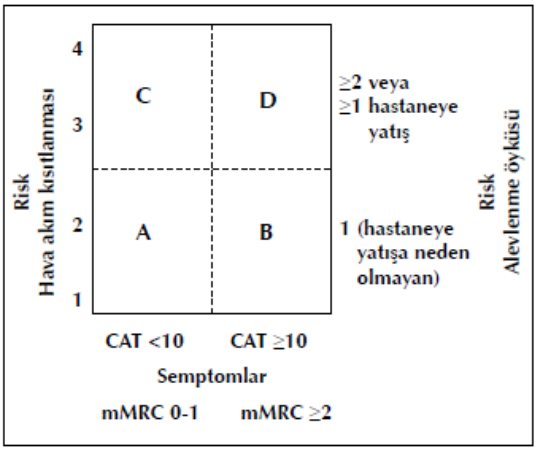
2014 GOLD rehberinde A,B,C ve D olmak üzere 4 grupta tanımlanmıştır (9).

Grup A Hasta- Düşük risk, az semptom: GOLD 1 veya GOLD 2 yani hafif orta hava akım kısıtlanması olan hastalardan yılda 1 den az atak geçirmiş olan ve semptom skoru düşük olan hastaları (MMRC < 2 veya CAT skor < 10) içermektedir

Grup B Hasta - Düşük risk, çok semptom: Yine GOLD 1 veya GOLD 2 (hafif / orta hava akım kısıtlaması) olan yıllık atak sayısı az olan ve semptomatik olan(MMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10) hasta grubunu içermektedir

Grup C Hasta- Yüksek risk, az semptom: GOLD 3 veya GOLD 4 yani ağır / çok ağır hava akım kısıtlaması olan yıllık atak sayısı ≥ 2 olan semptom skoru düşük olan (MMRC < 2 veya CAT skor < 10) hastalardan oluşur.

Grup D Hasta- Yüksek risk, çok semptom: GOLD 3 veya GOLD 4 olan atak sayısı yılda 2 veya daha fazla olan semptom skoru artmış olan (MMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10) hasta grubu olarak tanımlanmıştır.



Şekil 2. GOLD rehberine göre KOAH evrelemesi ve tedavi yaklaşımı

2.2.3. Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi, KOAH' lı hastaların fonksiyonel kapasitelerini belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmek, morbidite ve mortalite tayini yapmak amacıyla kullanılan bir testtir. 6DYT, ATS rehberi tarafından standardize edilmiştir (34). Yürüyüş testleri önceleri 12 dakikalık yapılırken 12 dakika ve 6 dakika yürüyüş testi sonuçlarının çok iyi korele olduğu gösterilmiş ve hastayı 12 dakika yürütmenin gerekli olmadığı, 6DYT'nin solunumsal hastalığı olan olguları değerlendirmek için uygun olduğu görüşü bildirilmiştir (35). 6DYT koridor boyunca (20, 30,40, 50 metre koridorda) yürüyebildiği en yüksek hızda yürüyen hastanın altı dakika içinde

maksimum yürüme mesafesinin metre cinsinden ölçümüne dayanır. 6DYT, yürüme bandında *(treadmill)* uygulanabilmekle beraber koridora göre % 14 daha az mesafe yürünebildiği gösterilmiş ve bu sonuç yürüme bandına uyumun daha kötü olması ile açıklanmıştır. Egzersiz öncesi ve bitişinde *visual analog skale* (VAS) veya modifiye BORG skalası kullanılarak dispne derecesi skorlanır. Öncesinde hasta adaptasyonunu arttırmak açısından deneme testi yapılması önerilir. Tekrarlayan testler ile daha iyi ve doğru sonuçlar alınmaktadır. İki test arasında en az 30 dakika süre olması tavsiye edilir (36). Test sırasında ihtiyacı olan hastaya taşınabilir oksijen desteği sağlanır. Günümüzde en önemli endikasyonu bronkodilatasyon, pulmoner rehabilitasyon, volüm küçültücü cerrahi, akciğer transplantasyonu gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğini araştırmaktır. Egzersiz sırasında önemli görevleri olan pulmoner, kardiyovaskuler, nöromuskuler sistem ve kas metabolizması hakkında genel bilgi verirken, tek tek sistemlerin mekanizması hakkında bilgi vermez. Testi değerlendirmek için kabul edilmiş bir ölçü olmasa da, kabul görmüş bir çalışma da 6DYT' de tedavi yanıtının iyi olduğunun söylenebilmesi için yürüyüş mesafesinin tedavi öncesi değerlere göre en az 54 m artmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir (37). Fonksiyonel kapasitenin submaksimal düzeyini yansıtır. 6DYT icin mutlak kontrendikasyon bir ay öncesine kadar geçirilmiş miyokard infarktusu ve anstabil anjina öyküsü olmasıdır. Basit, ucuz, kolay uygulanan ve tekrar edilebilen bir test olarak 6DYT KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

2.2.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) egzersiz toleransının mekanizmasını ve intoleransının nedenlerini araştırmak için kullanılan önemli testlerdir. Egzersizde rolü olan bütün organların fonksiyonel rezervini saptamanın yanısıra egzersizi sınırlayan faktörleri de ortaya çıkarmaya yardım eder (38). Egzersiz intoleransi yapılması istenen bir fiziksel görevi başarıyla tamamlayamama olarak tanımlanabilir.

Egzersiz sırasında iskelet kaslarının artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oksijenin atmosferden alınıp mitokondrilere taşınması sırasında oluşan olayların koordine bir şekilde birbirini takip etmesiyle egzersiz normal bir şekilde tamamlanır. Kronik akciğer hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalar, egzersizdeki aerobik kapasite ve fonksiyonel rezervin istirahat solunum fonksiyon testleri ve difüzyon kapasitesinden doğru olarak tahmin edilemeyeceğini göstermektedir. Bu nedenle KPET egzersiz

intoleransına neden olan faktörleri belirlemenin yanı sıra fonksiyonel bozukluğun derecesini de verecek ve tedaviye cevabı değerlendirmekte yararlı olacaktır (39,40).

Maksimal şiddette egzersiz için gerekli olan O2 miktarı, O2 transport zincirinin O2 taşıma kapasitesini aşarsa veya fonksiyonları bozulmuş organlar bu strese cevap vermekte yetersiz kalırlar ve semptom verirlerse egzersiz intoleransından söz edilir. Sonuç da ekstremite güçsüzlüğü, nefes darlığı, anjina veya kladikasyo gibi semptomlar ortaya çıkacaktır (41). Egzersize cevapta en önemli rolü olan sistemler solunum sistemi, dolaşım sistemi ve kaslardır. Bu testlerin değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında kullanılan birçok parametre özellikle bu organların fonksiyonlarını yansıtmaktadır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi, verilerin kaydedilip değerlendirilmesini ve saklanmasını sağlayan bir dijital bilgisayar, egzersizin yapılacağı treadmill veya bisiklet ergometresi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi icin metabolik analizör, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için flow sensorlar, elektrokardiyografinin (EKG) monitörizasyonu için monitörler ve oksijen saturasyonunun takip edilebilmesi için pulse oksimetriden oluşur (42).

Genellikle iki tip egzersiz modu kullanılır. Bunlar bisiklet ve treadmill (koşu bandı). Treadmill egzersiz tipinde motor gücü ile hızı ve yüksekliği kombine olarak arttırarak hastaya progresif artan egzersiz stresi oluşturabilir. İki tip bisiklet ergometresi mevcuttur. (Mekanik ve elektrik fren sistemi olanlar). Elektrik fren sistemi olanlarda iş yükünün net olarak tespitine imkan verdiği için mekanik olan önerilmez (43).

Treadmill'de yük, yürüme yüzeyi hızı ve eğim ile belirlenir. Avantajları bisiklet ergometresine göre çok daha fazla kas grubunu çalıştırması, tepe VO2 değerinin %7-10 daha yüksek olması, maksimum egzersize daha çabuk ulaşılmasıdır. Bu kardiyak iskemi gibi yüksek metabolik hızlarda ortaya çıkan semptomları saptayabilmek için önemlidir. Ucuz olması ve hasta uyumunun daha kolay olması da diğer avantajlarıdır. Dezavantajları ise laboratuvarda geniş alan ihtiyacı, düşme riski, testi sonlandırmanın zorluğu ve bu alet ile iş yükünün hesaplanamamasıdır. Bisiklet ergometresinde ise yük, pedal rezistansı ve pedal çevirme hızı ile belirlenir. Yatarak veya oturarak uygulanabilir. İş yükü, kilo, boy ve yaşa göre istirahat O2 harcaması göz önünde bulundurarak hesaplanır. Avantajı az yer kaplaması, EKG, kan basıncı ve saturasyon takibinin kolay olması, artefaktın ve düşme riskinin daha az olması, *ramp* ve *endurans* testi icin daha

uygun olmasıdır. Yapılan eksternal işin iş yükü hesabının daha doğru değerlendirilebilmesi gibi avantajları da vardır. Dezavantajı ise iyi bir uyum ve koordinasyon gerektirdiği icin bazı hastalar için daha zor ve rahatsız olmasıdır (44).

Tablo 4. KPET Endikasyonlar/ Kontrendikasyonlar (43)

KPET endikasyonlar	KPET kontrendikasyonlar
Egzersiz toleransının değerlendirilmesi. Teşhis edilmemiş egzersiz intoleransının değerlendirilmesi. Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi. Solunumsal hastalık ya da semptomları olan hastaların değerlendirilmesi. Preoperatif değerlendirme. Pulmoner rehabilasyon için egzersiz değerlendirilmesi. Akciğer, kalp transplantasyonları öncesi değerlendirme.	Akut miyokard infaktüsü (son 1 ay) Anstabil angina Kontrol edilemeyen aritmiler (semptomatik veya hemodinamik bozulmaya neden olan) Aktif endokardit, akut miyokardit yada perikardit Semptomatik ileri aort stenozu Dekompanse kalp yetmezliği Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarktüs Alt ekstremitelerde trombüs Kontrolsüz astma Pulmoner ödem Oda havasında istirahat saturasyonun %85'in altında olması Solunum yetmezliği Egzersizi etkileyebilecek ya da egzersizle etkilenebilecek rahatsızlıklar (örnek: infeksiyon, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz) Kooperasyonu engelleyebilecek mental bozukluk

KPET Değerlendirmesinde Kullanılan Parametreler ve İlişkiler

***VO2 max* (maksimum oksijen *uptake*'i):** Dakika başına oksıjen litresi olarak ifade edilen oksijen tüketimi olup, ölçülen oksijen tüketimi ile solunum sıklığı çarpımı neticesinde elde edilir. Oksijen alımı hücresel O2 gereksinimi ile sınırlıdır ancak bir dereceden sonra maksimal transport seviyesine ulaşılır ve maksimal transport derecesi tarafından sınırlanır. Normalde VO2 artan eksternal iş yükü ile birlikte yaklaşık olarak düz bir çizgi şekilde artar. Eksternal iş yüküne karşı oluşan VO2 artış eğimi potansiyel kimyasal enerjinin mekanik işe dönüşümünün ve kas iskelet sisteminin yeterliliğini gösterir. Artan eksternal iş yükü ile birlikte VO2 artar ancak iş yükü artmaya devam edince sistolik volüm, kalp ritmi ya da doku alımı gibi limitasyonlarla VO2 artamaz ve plato çizer. VO2 açık bir plato çizmeye başlaması VO2 max'ın delili olarak görülür. VO2 max aerobik kapasitenin en iyi göstergesidir.

VO2max değeri sağlıklı kişilerin maksimum eforları ile ulaşabileceği optimal oksijen tüketim miktarını ifade eder. Hasta kişilerde hastanın yapabileceği en yüksek eforda elde edilen oksijen tüketim miktarına da PVO2(Pik oksijen tüketimi)olarak adlandırılır (43, 45, 46) .

Karbondioksit Outputu (VCO2): Dakika başına üretilen CO2 hacmi olup, her solukta ekshale edilen CO2'in ölçülmesi ve dakikadaki solunum sayısı ile çarpılmasıyla elde edilir. Akcigerlerde VCO2 KPET değerlendirilmesinde önemli bir komponent oluşturur. VO2 sabit seyrediyorsa VCO2'de de meydana gelen değişiklikler katabolizmaya uğrayan ürünlerin karışımı hakkında fikir verir. Anaerobik eşiğin noninvaziv olarak değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. AE(anaerobik eşik)'nin altında VO2 ve VCO2 ilişkisi lineerdir. AE'den önce ve sonraki eğrilerin kesiitiği nokta noninvazif olarak saptanan AE'dir (46).

Anaerobik Eşik (anaerobik treshold, AE): Egzersiz için gerekli O2 ihtiyacı dolaşımla karşılanan miktarı geçtiğinde anaerobik metabolizma devreye girer. Düşük yoğunluklu egzersizde anaerobik enerji üretimi küçük bir katılımı olurken iş yoğunluğu arttığında enerji üretimindeki oranı da artar. Bu dokudaki laktat ve laktat-piruvat oranını arttırır. Laktik asit karbonik anhidraz ile tamponlanır ve non metabolik CO2 açığa çıkar. Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemek zorunda kaldığı laktik asit artışının olduğu VO2 değerine anaerobik eşik (AE) denir (47,48). Sedanter kişilerde VO2'max'ın %50- 60'ında sporcularda ve formda olan kişilerde ise daha yüksek olabilir. Egzersize karşı kardiyovasküler sistemin verdiği cevabın yeterliliğini noninvazif olarak gösteren bir değerdir (47). Anaerobik eşiğin belirlenmesinde çeşitli yöntemler vardır. İnvazif olarak laktik asidozun artmasının gösterilmesi altın standarttır ancak V-Slope yöntemi ile de belirlenmesi de güvenilir bir metottur (43).VCO2'de aşırı artmanın VE'yi stimule ettiği, VE/VO2 ve PETO2'nin artmaya başladığı fakat VCO2 ve PETCO2'nin değişmediği nokta AT'dir.(43,46)

AE/VO2: Anaerobik eşikteki oksijen tüketimidir.

Maksimum dakika ventilasyon hacmi (VE): Maksimum dakika ventilasyon hacmi, yükü kademeli olarak artan egzersizde, ulaşılabilen ve ölçülebilen en yüksek ventilasyon değeridir. Bu değer, soluk hacmi ve solunum frekansının çarpımından elde edilen sekonder bir değişkendir. Ölçü birimi L/dak'dır (49).

Solunumsal eşitlikler(VE/VO2 ve VE/VCO2): Solunum verimliliğinin ölçüm şekilleridir. O anda ölçülen dakika ventilasyonun, alınan oksijen (VE/VO2) veya dışarı atılan karbondioksit hacmine (VE/VCO2) oranı olarak tanımlanan sekonder değişkenliklerdir. İki akımın birbirine oranı olduğu için ölçü birimi yoktur. Bu parametrelerin dışında egzersiz yoğunluğunun teorik olarak iki bölgesi tanımlanabilir ve egzersiz testi yapmak ve yorumlamak amacıyla bir metabolik eşik olarak bu iki bölge arasındaki geçişin dikkate alınması klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır (49).

Solunum değişim oranı (Respiratory Exchange Ratio, RER): Karbondioksit üretiminin, oksijen tüketimine oranını ifade eder (VCO2/VO2). Kaslarda laktat biriktiği zaman egzersiz yapmak rahatsız etmeye başlar. RER değeri direk olarak kaslardaki laktat miktarı ile ilişkili olduğundan dolayı efor kalitesinin objektif göstergesi olarak kullanılabilir(50)

Maksimum istemli solunum (MVV): Her birey kendisine has bir solunum kapasitesine sahiptir. Bu kapasite laboratuvarda kişiden tidal volüm ve solunum frekansını arttırarak maksimum eforla 12-15 saniye zorlu solunum yapması istenerek hesaplanır. Bu solunum kapasitesine maksimum istemli solunum (MVV) denir ve tamamen kişinin efor kapasitesine bağlıdır. MVV fizyolojik uyum değildir ve hipokapniye neden olur (51).

Solunum rezervi: Normal kişilerde solunum sistemi egzersizi kısıtlamaz. Solunum rezervi en çok VEmax'ın MVV'ye oranının yüzdesi ya da alternatif olarak MVV ve VE max'ın farkı ile hesaplanır. Solunum rezervinin düşmesi egzersizi sınırlayan faktörün akciğerler olduğunu gösterir (47,48).

Solunum rezervi= (VEmax/MVV)x100 ya da Solunum rezervi=MVV-VEmax

***VT/ VC*:** Normal egzersizde lineer olarak artar. Normal kişilerde üst sınır 36.1±9.2 olarak bildirilmiştir. Maksimum egzersiz de dahil 60/dk geçemez ve bunun üzeri kesinlikle patolojiktir (46).

***VD/VT*:** Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranıdır. Egzersiz sırasında akciğerlerdeki ventilasyon-perfüzyon dengesizligini yansıtan değerli bir parametredir. *VD/VT*'de artma ölü boşluk solunumunda artış olduğunu ve ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösterir.Solunum sistem patolojisi olanlarda istirahatte normal olup, egzersizde de normal düşme cevabını göstermeyebilir.

Nabız: Basamaklı artan egzersizde önceleri kardiyak debideki artış, atım volümü ve nabızdaki artış ile sağlanırken egzersizin şiddeti arttıkça bu artış daha çok nabızla sağlanır. Egzersiz sırasında yaşa bağlı olarak beklenen değerlere ulaşılması egzersizin maksimum olduğunu gösterir. Normalde nabız ve *VO2* ilişkisi lineerdir. (46)

HRR (Heart rate reserve): Yaşa uygun beklenen maksimum kalp hızı ile hastanın test esnasında ulaştığı maksimum kalp hızı arasındaki fark HRR olarak adlandırılır.(43,46)

PETCO2: Tidal volüm sonundaki karbondioksit basıncıdır. V/Q dengesindeki bozukluğunu yansıtan bir parametredir. Normalde istirahatte hafif pozitif iken egzersizde negatifleşir (genellikle -3,-4). Bu değerin maksimal egzersizde 0'dan büyük olması VD/VT cevabının anormal olması ve ölü boşluk solunumunun arttığına işaret eder.(43,46)

Tablo 5. Maksimum KPET için normal değerler (52)

Ölçüm	**Normal kriterler**
VO2 max	>%84 beklenen
AE	>beklenen VO2 max'ın %40
Kalp hızı	Kalp hızı max > %90 beklenen yaş değeri
Kalp hızı rezervi(HRR)	<15 atım/dk
Kan basıncı	<220/90 mmHg
O2 pulse	>%80
Solunum rezervi	VEmax/MVV x100: <%85
Solunum frekansı	<60 nefes/dakika
VE/ VCO2	<%34
VD/VT	<0.28
P(A-a) O2	<35 mmHg

VO2: Oksijen tuketimi; **VCO2**: Karbondioksit outputu; **VE:** Dakika ventilasyonu; **AT**: Anaerobic threshold; **VD/VT**: Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servis ve Polikiliniğine başvuran solunum fonksiyon testi ile orta veya ağır derecede KOAH saptanan 64 hasta prospektif olarak alındı.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanı kriterlerini karşılayan (klinikte kronik nefes darlığı, öksürük, balgam belirtileri olan GOLD rehberine göre hava akım kısıtlanması olan (solunum fonksiyon testinde post bronkodilatör FEV1/FVC oranı < %70 ve FEV1 değeri < %80) yeterli süre ve kalitede kardiyopulmoner egzersiz testi yapabilen ve son 4-6 hafta içinde atak öyküsü olmayan stabil hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya ileri aort darlığı, anstabil angina pektorisi, 2. veya 3. derece kalp bloğu, son bir ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, kontrolsüz hipertansiyonu, semptomatik ve hemodinamik kararsızlığa neden olan aritmileri, aktif endokarditi, akut miyokarditi veya perikarditi, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyona sebep olabilecek ek hastalıkları, akut pulmoner embolisi, pulmoner enfarktı, ortopedik engeli, dissekan ve ventriküler anevrizması, nörolojik defisiti olan hastalar alınmadı. Ayrıca parsiyel karbondioksit basıncı 70 mmHg' in üzerinde ($PaCO_2$ > 70mmHg) ve FEV1 değeri % 30' un altında olan hastalar, KOAH atak döneminde olan ve çalışmaya uyum gösteremeyen (mental ve ruhsal sağlık problemi olan) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Başlangıçta çalışmaya toplamda 79 hasta alındı. 10 hasta egzersiz testi sırasında tolere edemediğinden (bacak yorgunluğu veya nefes darlığı sebebiyle) , 2 hasta önceden stabil koroner arter hastalığı olmasına rağmen test sırasında göğüs ağrısı olması üzerine, 1 hasta ayağında 2. Dereceden yanık olduğundan ve 2 hasta da test sırasında tansiyon değerleri sistolik 220 mmHg üzerine yükseldiğinden çıkarıldı.

Tüm hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Klinik semptom ve bulguları, hastalık ve tedavi süresi, bir yılda geçirdiği atak sayısı, bir yılda hastaneye yatış sayısı, eşlik eden hastalıkları, tütün ve tütün mamulü kullanım öyküsü sorgulandı. Boy (m), kilo (kg), vücut kitle indeksi (kg/m2) değerleri kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri yapıldı. MMRC skorları (Tablo 5) hesaplandı. Hastaların yaşam kalitelerinin derecesinin belirlenmesi amacıyla CAT solunum anketi (Şekil 1) uygulandı. CAT anketi ve MMRC skorları kullanılarak GOLD 2014 rehberine (Şekil 2) göre evrelemesi

yapıldı. Hastaların altı dakika yürüme mesafesi ölçüldü. Hastalara ekokardiyografi yapıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Egzersiz öncesi ve sonrası kalp hızı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı değerleri kaydedildi.

3.2. Fizik Muayene

Hastalara fizik muayene yapıldı. Siyanozu değerlendirildi. Kalp muayenesi yapıldı ve aritmi varlığı, kardiyak üfürümler not edildi. Solunum sesleri dinlenilip ral ve/veya ronküs mevcudiyetine bakıldı. Pretibial bölgeye başparmak ile 5 saniye bası uygulandı. Bası uygulandıktan sonra oluşan gode değerlendirildi. Gode derinliği ve geri dönme süresine göre derinlik 2mm ise +1 pozitif, derinlik 3-4mm ise +2 pozitif, derinlik 5-6 mm ise +3 pozitif, derinlik 7-8mm ise +4 pozitif (53) olarak değerlendirildi.

3.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik incelemelere başlarken hastaların yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Test sırasında hastalar 5-10 dakika dinlendirildi ve testler anlatıldı Solunum fonksiyon testi; SensorMedics Vmax 22 (SensorMedics Inc., Anaheim, CA, USA) marka spirometre kullanılarak, Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS) kriterlerine göre yapıldı (54). Zorlu ekspirasyon manevraları sırasında hastalar oturtuldu ve tüm manevralar üç kez tekrarlandı. Test dik oturur pozisyonda ve burun kıskaç ile kapalıyken yapıldı. Derin inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin ekspirasyon manevrası yaptırıldı. Akım volüm ve volüm zaman eğrileri ile FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25, FEF 25-75, FEF 50, FEF 75, PEF değerleri elde edildi.

3.4. Dispne Skalaları

Hastaların Mmrc skalasına göre evreleri kaydedildi. Bu skalada hastaların nefes darlığı 0 ile 5 arasında iş yüküne göre derecelendirilmiştir. Evre 0'da nefes darlığı yok iken evre 5' de ise günlük basit aktivelerde dahi nefes darlığı olmaktadır (Tablo 3).

3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesini değerlendirmek için CAT anketi kullanıldı. CAT anketi hastalar tarafından doldurduldu. Bu ankette KOAH'ın hastaların günlük aktiviteleri üzerine etkisini değerlendirmek amaçlı sekiz soru yer almakta. Her soruya 0 ila 5 arasında derecelendirilmiş olan cevaplar verilmektedir. 0 sorunun cevabının hiç olmaması olarak nitelendirirken 5 ise şiddetli olarak tanımlamaktadır (Şekil 1).

3.6. Altı Dakika Yürüme Testi

Çalışmaya alınan stabil donemde KOAH hastalarına 6DYT yapıldı. 30 metrelik koridor boyunca yürüyebildiği en yüksek hızda yürüyen hastanın altı dakika içinde maksimum yürüme mesafesi metre cinsinden ölçüldü. Testin basında ve sonunda transkütan oksijen saturasyonu, kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test sırasında taşınabilir oksijen sistemi ihtiyacı olan hasta olmadı.

3.7. Ekokardiyografi

Hastalara ekokardiyografi (VIVID 7; General Electric Medical Systems, Norway) yapıldı. Kalp yetmezliği, kapak darlıkları, perikardiyal efüzyon varlığı not edildi. Hastalar ortalama pulmoner arter basıncına göre iki gruba ayrıldı. Ortalama pulmoner arter basıncı <30 mmHg ise grup 1 olarak, ortalama pulmoner arter basıncı >30 mmHg ise grup 2 olarak belirlendi. Ortalama pulmoner arter basıncı ölçümünde ekokardiyografi transduseri sol ikinci veya üçüncü interkostal bölgeye yerleştirilerek, parasternal kısa aks görüntüler alındı. Bu görüntülerde ana pulmoner arterin en net olduğu alan seçilerek M-mod çizgisi pulmoner akıma paralel olacak şekilde yerleştirildi. Pulsed-wave Doppler imleci sağ ventrikül çıkış yolunun merkezine ve pulmoner kapakların hemen üzerindeyken, spektral akım örnekleri yatay akış hızı 100mm/sn olarak kaydedildi. Spektral dopler sistolik pulmoner arter akımının başladığı nokta ile en yüksek akım hızı arası süre (sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı=Act) ölçüldü (55). Ortalama pulmoner arter basıncı regresyon eşitliği kullanılarak PAB=79 – 0.45xAct hesaplandı (56) .

3.8. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Çalışmaya alınan hastaların egzersiz performansları Bruce egzersiz protokolü ile değerlendirildi. Hastalara bisiklet ergometrisi ile semptom ya da maksimum kalp hızı sınırlı egzersiz testi (Ergoselect Ergoline Viasprint 150P) yaptırıldı. Tüm hastalar testten en az iki saat öncesinden itibaren yemek yememesi ve bu sürede çay, kahve, kolalı içecekler içmemeleri ve erkekler için göğüs traşı yapmaları konusunda bilgilendirildi. Test sırasında hastaların EKG, kan basıncı ve oksijen saturasyonu monitorize edildi. Test sırasında bazal periyod, ısınma periyodu ve iş yükü uygulanan dönemde maksimum oksijen tüketimi (VO2max), pik CO2 cıkısı (VCO2), gaz değisim oranı (VCO2/VO2), dakika ventilasyonu (VE), maksimum kalp hızı (HR), kalp hızı rezervi

(HRR), oksijen pulse (VO2/HR), maksimum is yuku (Wmax), maksimum istemli ventilasyon (MVV) ve test sonunda da hastaların testi sonlandırma nedeni kaydedildi.

3.9.İstatistik

İstatiksel analizlerde; sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Kolmogorov–Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ayrıca normal dağılan sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm İstatiksel analizlerde $p<0.05$ olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 20,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

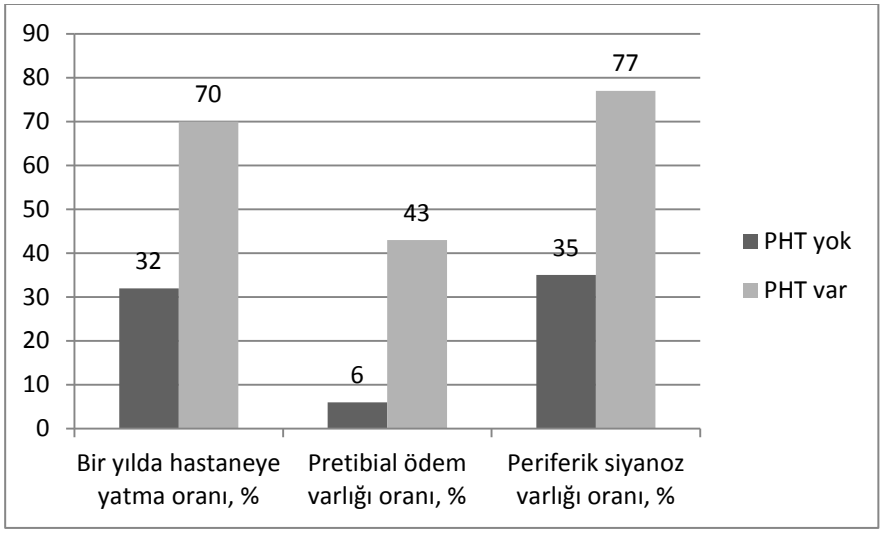
Çalışmaya 64 hasta alındı. Pulmoner hipertansiyonu olan grupta (n:30) yaş ortalaması 62±11 ve % 97 erkek iken, pulmoner hipertansiyonu olmayan grupta (n:34) yaş ortalaması 60±9 ve %100 erkekti. Pulmoner hipertansiyonu olan grubun %37'sinde hipertansiyon ve %13'ünde koroner arter hastalığı öyküsü ve % 10'ununda diyabet mevcuttu. Pulmoner hipertansiyon olmayan grupta ise %24 'inde koroner arter hastalığı öyküsü %21'inde hipertansiyon ve %3 'unda diyabet mevcuttu. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grupların ayrıntılı klinik özellikleri analiz edildi. (Tablo 6)

Tablo 6. KOAH'lı Hastalarda Pulmoner Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Grupların Klinik Özellikleri

Değişkenler	**PHT yok (n:34)**	**PHT var (n:30)**	**p değeri**
Yaş, yıl	60±9	62±11	0.270
Cinsiyet, erkek %	100	97	0.283
Diyabet, %	3	10	0.244
Hipertansiyon, %	21	37	0.153
Koroner arter hastalığı, %	24	14	0.330
Sigara içiciliği, %	97	97	0.928
Sigara paket/yıl, ortalama	42±25	40±20	0.780
KOAH süre, yıl, ortalama	5±3	5±4	0.068
Bir yılda atak sayısı, ortalama	2±2	2±2	0.088
Bir yılda hastaneye yatma oranı, %	32	70	**0.003**
Pretibial ödem varlığı, %			**0.003**
Yok	94	57	
+1	3	17	
+2	0	23	
+3	3	3	
Periferik siyanoz varlığı, %	35	77	**0.001**

PHT: Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara içiciliği, sigara paket/yıl, KOAH süre ve bir yıl içindeki atak sayısı açısından herhangi bir fark olmadığı ancak, pulmoner hipertansiyonu olan grupta daha çok hastaneye yatış, daha çok pretibial ödem varlığı ve daha çok periferik siyanoz varlığı saptandı (Tablo 6, Şekil 3).



Şekil 3. Gruplar arasındaki bir yılda hastaneye yatma oranı, pretibial ödem ve periferik siyanoz varlığı oranı gösteren sütun grafikleri.

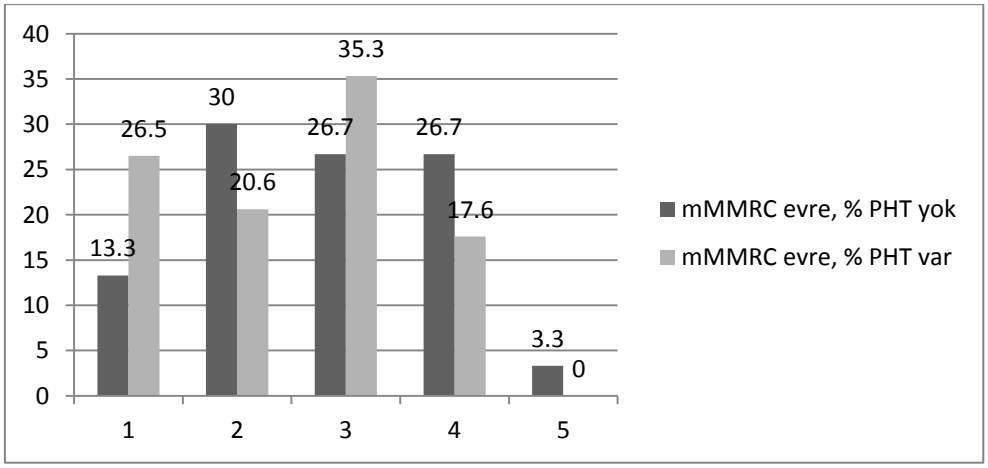
Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grupların ortalama PAB değerleri, solunum fonksiyon testleri, CAT skorları, MMRC evreleri, GOLD evreleri ve altı dakikaka yürüme testleri karşılaştırıldı (Tablo 7).

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında FVC lt, FVC %, FEV1 %, FEV1 lt, FEV1/FVC %, CAT skor ortalama, MMRC evre ve GOLD evre açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3). Ayrıca altı dakika yürüme testi açısından pulmoner hipertansiyonu olmayan grup daha fazla mesafe katetti (Tablo 7).

Tablo 7. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grupların fonksiyonel değerlendirmesi

Değişkenler	PHT yok (n:34)	PHT var (n:30)	p değeri
mPAB, mmHg, ortalama	18±5	40±6	**<0.001**
FVC, litre	3±0.7	3±0.6	0.228
FVC %, ortalama	87±17	83±17	0.397
FEV1, litre	1.7±0.6	1.5±0.5	0.053
FEV1 %, ortalama	58±15	52±15	0.120
FEV1/FVC %, ortalama	54±10	51±11.	0.411
CAT skor, ortalama	14±6	15±5	0.455
MMRC evre , %			0.403
1	27	13	
2	21	30	
3	35	27	
4	18	27	
5	0	3	
Gold evre, %			0.096
A	24	10	
B	39	23	
C	9	7	
D	29	60	
6DYT,metre	354±46	325±61	**0.035**

PHT: Pulmoner hipertansiyon **PAB:** Pulmoner arter basıncı; **FVC**: Zorlu Vital Kapasite; **FEV1**: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm; **6DYT**: Altı dakika yürüme testi; **MMRC**: Modified Medical Research Council



Şekil 4. Gruplar arasındaki MMRC evreleri dağılımı (mMRC: Modified Medical Research Council, PHT: Pulmoner hipertansiyon)

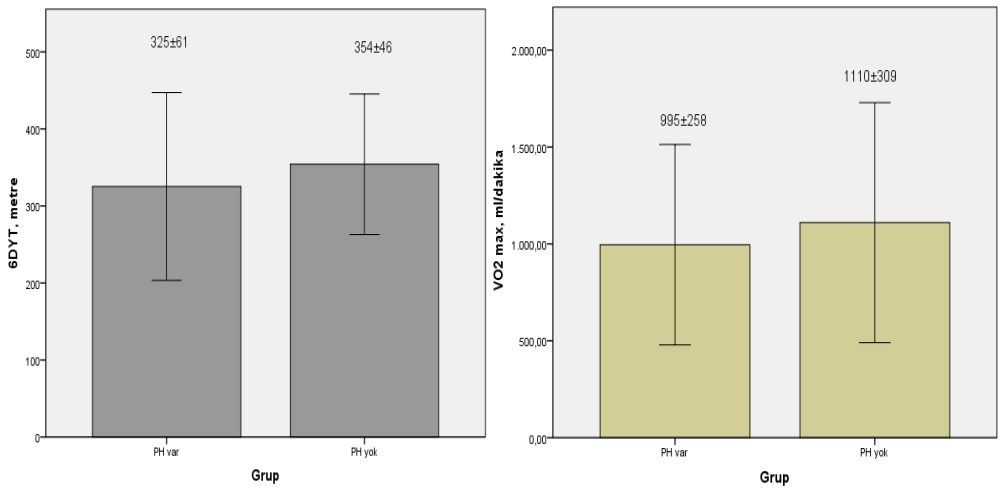
Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grupların kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 8) .

Tablo 8. KOAH'lı pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan grupların kardiyopulmoner egzersiz parametreleri

Değişkenler	Pht yok (n:34)	Pht var (n:30)	p değeri
VO2 max, ml/kg/dk	1110±309	995±258	0.118
Kalp hızı, atım/dakika	138±17	134±22	0.328
VE/ VCO2	36 ±5	36±7	0.639
Anaerobik eşik,	811±261	792±170	0.745
AE %, ortalama	77±14	79±13	0.436
O2 HR, ml/atım	8±2	8±2	0.407
Zirve SpO2 değeri, %	90±9	85±11	**0.047**
Maksimum yük, watt	89±30	73±28	**0.033**
VD/VT	25 ±5	30±6	0.827
BR (%)	21±17	20±16	0.751
PETCO2, kPa	4±0.5	4.6±0.9	**0.009**
RER	1.3±0.1	1.2±0.1	0.677
VEmax, litre	50±15	43±10	**0.036**
MVV, L/dakika	72±27	61±22	0.076

VO2: Oksijen tuketimi; **VCO2**: Karbondioksit outputu; **VE**: Dakika ventilasyonu; **AE**: Anaerobik eşik; **PETCO2**: End tidal pressure of CO2; **VD/VT** : Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı; **MVV** : Maksimum istemli ventilasyon; **BR** : Solunum rezervi

Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında VO2 max, Kalp hızı, VE/ VCO2, Anaerobik eşik, AE %, O2 HR, VD/VT, BR, RER ve MVV açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak Pulmoner hipertansiyonu olan grupta olmayan gruba göre ortalama olarak daha düşük zirve saturasyon değeri, VE max ve maksimum load değerleri saptanırken, daha yüksek PETCO2 değeri saptandı.



Şekil 5. Grupların altı dakika yürüme testi mesafesini ve VO2 max değerlerini gösteren sütun grafikleri (PH: pulmoner hipertansiyon, 6DYT: 6 dakika yürüme testi)

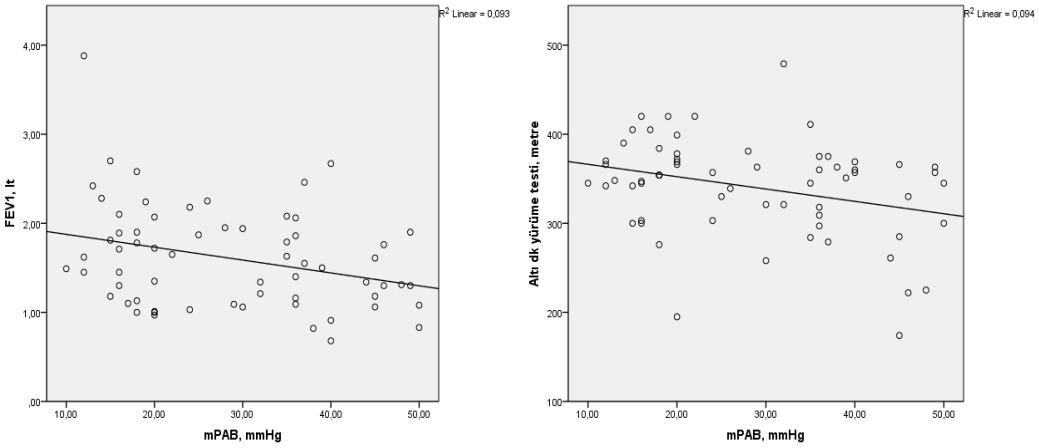
CAT skoru, MMRC evrelemesi ve ortalama pulmoner arter basıncı ile sft parametreleri ve 6DYT arasındaki ilişki analiz edildi (Tablo 9) .

Tablo 9. CAT skoru, MMRC evrelemesi ve mPAB ile SFT-6DYT arasındaki ilişki

Değişkenler	**CAT skor**		**MMRC evre**		**Ortalama PAB**	
	r	**P**	**r**	**P**	**r**	**P**
FVC, litre	0.006	0.962	-0.098	0.614	-0.188	0.137
FVC , %	-0.003	0.978	-0.171	0.143	-0.132	0.300
FEV1, litre	-0.099	0.436	0.278	**0.026**	-0.304	**0.014**
FEV1, %	-0.258	**0.040**	-0.389	**0.001**	-0.237	0.059
FEV1/FVC, %	0.252	**0.045**	-0.248	0.050	-0.150	0.236
6DYT	-0.416	**0.001**	-0.287	0.103	-0.306	**0.014**

PAB: Pulmoner arter basıncı; **FVC**: Zorlu Vital Kapasite; **FEV1**: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm; **6DYT**: Altı dakika yürüme testi; **MMRC**: Modified Medical Research Council

FVC litre, FVC %, FEV1 litre ile CAT skor arasından anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak FEV1 %, FEV1/FVC % ve 6DYT ile CAT skor arasında negatif, anlamlı korelasyon saptandı. FEV1 litre ve FEV1 % ile MMRC evre arasında anlamlı, negatif korelasyon saptanırken, FVC litre, FVC %, FEV1/FVC % ve 6DYT ile MMRC evre arasından anlamlı korelasyon saptanmadı. Ayrıca FVC litre, FVC % , FEV1 %, FEV1/FVC % ile ortama PAB arasında anlamlı korelasyon saptanmazken; FEV1 litre ve 6DYT ile ortalama PAB arasında anlamlı korelasyon saptandı.



Şekil 6. Ortalama PAB değerleri ile FEV1 lt ve 6DYT arasındaki negatif ilişkiyi gösteren saçılım grafikleri

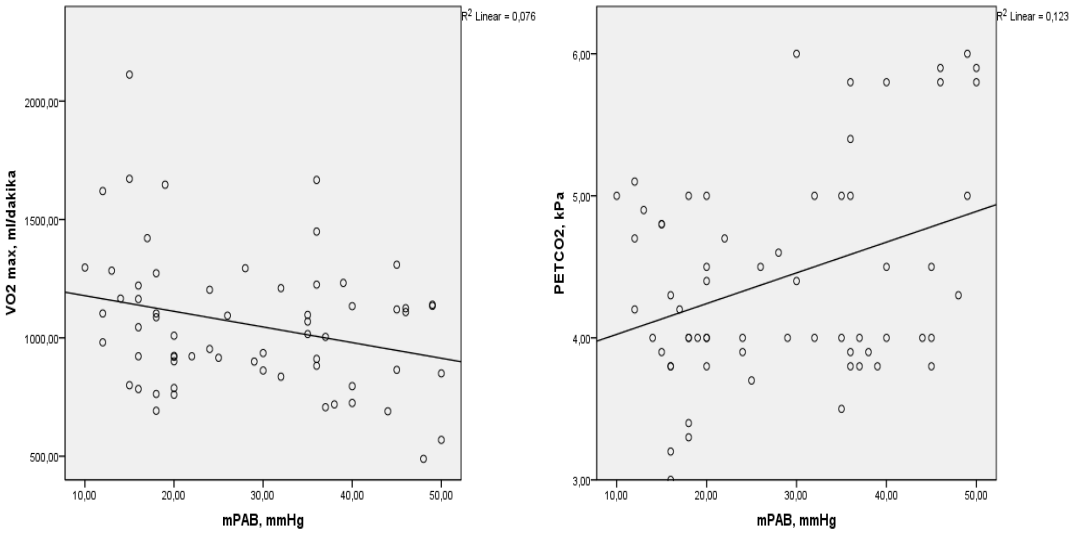
CAT skoru, MMRC evrelemesi ve ortalama pulmoner arter basıncı ile KPET parametreleri arasındaki ilişki analiz edildi. Kalp hızı, VE/ VCO2, AE %, VD/VT, BR, PETCO2 ve RER ile CAT skoru arasından anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak, VO2 max, Anaerobik eşik, O2 HR, Zirve saturasyon değeri, Max Load, VEmax ve MVV ile CAT skoru arasında anlamlı, negatif korelasyon saptandı.

Anaerobik eşik, Zirve saturasyon değeri, Max Load, BR, VEmax ve MVV ile MMRC evre arasında anlamlı, negatif korelasyon saptanırken; VO2 max, Kalp hızı, VE/ VCO2, AE %, VD/VT, PETCO2 ve RER ile MMRC evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ayrıca Kalp hızı, VE/ VCO2, VD/VT, BR, Anaerobik eşik, AE %, O2 HR, VD/VT, BR ve RER ile ortalama PAB arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken; VO2 max, , zirve saturasyon değeri saturasyon, Max Load, VEmax ve MVV ile ortalama PAB arasından anlamlı, negatif korelasyon; PETCO2 ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. CAT skoru, MMRC evrelemesi ve mPAB ile KPET parametreleri ilişkisi

Değişkenler	CAT skor		MMRC evre		Ortalama PAB	
	r	P	r	P	r	P
VO2 max	-0.276	**0.027**	-0.182	0.149	-0.276	**0.028**
Kalp hızı	-0.193	0.126	-0.079	0.536	-0.044	0.727
VE/ VCO2	-0.078	0.540	-0.152	0.229	-0.061	0.630
Anaerobik eşik	-0.405	**0.001**	-0.301	**0.017**	-0.079	0.542
AE, %	-0.068	0.602	-0.012	0.923	0.110	0.394
O2 HR	-0.253	**0.044**	-0.205	0.105	-0.243	0.054
Zirve SpO2, %	-0.279	**0.026**	-0.339	**0.006**	-0.313	**0.012**
Max Load	-0.325	**0.009**	-0.250	**0.046**	-0.268	**0.032**
VD/VT	0.022	0.866	-0.096	0.449	-0.038	0.765
BR	-0.139	0.273	-0.256	**0.041**	-0.122	0.338
PETCO2	0.154	0.223	0.175	0.166	0.351	**0.004**
RER	-0.030	0.816	-0.175	0.168	-0.074	0.563
VE max, litre	-0.305	**0.014**	-0.291	**0.019**	-0.329	**0.008**
MVV	-0.278	**0.026**	-0.321	**0.010**	-0.330	**0.008**

VO2: Oksijen tuketimi; **VCO2** : Karbondioksit outputu; **VE** : Dakika ventilasyonu; **AT** : Anaerobik eşik; **PETCO2** : End tidal pressure of CO2; **VD/VT** : Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı; **MVV** : Maksimum istemli ventilasyon; **BR** : Solunum rezervi



Şekil 7. Ortalama PAB değerleri ile VO2 max ve PETCO2 arasındaki pozitif ilişkiyi gösteren saçılım grafikleri

Tablo 11. 6DYT mesafesi ile KPET parametreleri arasındaki ilişki

KPET parametreleri	**6DYT**	
	r	**P**
VO2 maksimum	0.322	**0.009**
Kalp hızı, atım/dakika	0.210	0.095
VE/VCO2	-0.172	0.175
AE, %	-0.236	0.110
Zirve SpO2, %	-0.010	0.938
O2HR	0.246	0.05
Maksimum Load	0.455	**<0.001**
VD/VT	-0.055	0.666
BR, %	-0.224	0.075
RER	0.090	0.478
VE max, litre	0.256	**0.041**
MVV	-0.012	0.925
PETCO2	-0.094	0.462

VO2: Oksijen tuketimi; **VCO2**: Karbondioksit outputu; **VE**: Dakika ventilasyonu; **AE**: Anaerobik eşik; **PETCO2** : End tidal pressure of CO2; **VD/VT** : Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı; **MVV** : Maksimum istemli ventilasyon; **BR** : Solunum rezervi

6DYT ile VO2 max, maksimum yük ve VE max arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. 6DYT ile HR, VE/VCO2, AE %, zirve SpO2, O2HR, VD/VT, BR %, RER, MVV ve PETCO2 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KOAH'lı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre; 1 yılda hastaneye yatma oranı, pretibial ödem varlığı ve periferik siyanoz varlığı daha yüksek saptandı. Pulmoner hipertansiyonu olan grupta daha düşük altı dakika yürüme mesafesi kattetiği ($p < 0.05$) fakat CAT skor ve mMRC evrelemesi açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Kardiyopulmoner egzersiz parametreleri açısından karşılaştırıldığında pulmoner hipertansiyonu olan grupta düşük zirve saturasyon değeri, maksimum yük değerleri, VEmax değerleri daha düşük saptanırken ve PETCO2 değerleri daha yüksek bulundu.

Çalışma gruplarına baktığımızda pulmoner hipertansiyon olan grupta daha fazla periferik siyanoz, pretibial ödem varlığı ve hastaneye yatış oranları saptandı. Bu da pulmoner hipertansiyon gelişmiş olgularda kor pulmonale yani akciğer hastalığına bağlı sağ kalp yetmezliğiyle açıklanabilir (57).

Egzersiz kapasitesini belirleyen standardize edilmiş laboratuar ölçümleri ve yaşam kalitesi testleri, hastalarda bu verilerin giderek artan önemini yansıtmaktadır. Ancak egzersiz performansını belirleyen laboratuar testleri çoğunlukla uygulaması ve hasta uyumu zor olan pahalı yöntemlerdir. Bu sebeple son yirmi yılda alternatif yürüme testleri geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Zamana dayalı koridor yürüme testlerinden günümüzde klinikte en sık kullanılanı 6DYT' dir. Sağlıklı kişilerde yapılan 6DYT sonuçlarına bakıldığında Enright tarafından yaşları 40-80 arasında değişen 117 sağlıklı erkek ve 173 sağlıklı kadın ile yapılan geniş bir çalışmada erkekler için median yürüme mesafesi 576 m kadınlar için 494 m olarak bulunmuştur (63). Trooster ve ark. yaşları 50-85 arasında değisen 51 kişi ile yaptığı çalışmada ise sağlıklı kadın ve erkek olgular için ortalama yürüme mesafesi kadınlar için 631 m, erkekler icin 84 m daha uzun bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda pulmoner hipertansiyonu olan grupta yürüme mesafesi 325±61 iken pulmoner hipertansiyonu olmayan grupta ise 354±46 saptandı. Bu sonuçlara bakıldığında KOAH' ın gerçekten de efor kapasitesini oldukça düşürdüğü gözlenmektedir. Yapılan başka iki çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi KOAH hastaları pulmoner hipertansiyon olup olmamasına göre ayrılmış ve 6DYT uygulanmış. Birinci çalışmada (64) pulmoner hipertansiyonu olan grup 293±110 metre yürürken, olmayan grup ise 318 ±89 metre yürümüştür. İkinci çalışmada (65) ise

pulmoner hipertansiyonu olan grup 298±86 metre yürürken, pulmoner hipertansiyonu olmayan grup ise 305±93 metre yürümüştür. Bu çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar saptanmış. Ancak çalışmamızda gruplar arasında 6DYT yürüme mesafesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0,035) saptanırken, bu iki çalışmada ise anlamlı fark ($p > 0.05$) saptanmamış. Bu da çalışmamıza alınan pulmoner hipertansiyon grubunun mPAB ortalama değerinin daha yüksek olmasından (çalışmamızda 40±6 diğer iki çalışmada sırasıyla 31±7, 24±6), yani pulmoner hipertansiyon değerinin arttıkça azalmış egzersiz kapasitesinin saptanmasından kaynaklanmaktadır. 6DYT ile mPAB arasından negatif korelasyon vardır (64,65). Ayrıca yapılan ayrı bir çalışmada, 362 KOAHlı akciğer transplantasyonu için değerlendirme esnasında sağ ventrikül kataterizasyonu yapılan hastada, multivariate analizle 6DYT ile mPAB arasından negatif korelasyon saptanmış (66). Çalışmamızda da benzer sonuçlar görüldü.

Altı dakika yürüme testi hastaların fonksiyonel kapasitelerinin ölçümü yanı sıra hastalığın tedaviye yanıtını ve progresyonunu saptamada da kullanılmaktadır. KOAH hastalarında mortalite belirlenmesinde de önemli bir ölçüttür (67). Altı dakika yürüme mesafesinin (6DYM) <350 m. olması ve yürüme mesafesinde >30 m'lik azalmanın mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (68,69). Yapılan bir çalışmada (çalışmaya 99 hasta alınmış) çok ağır KOAH'lı hastaların hafif KOAH'lılara göre SpO2 değerleri ve 6DYT mesafeleri anlamlı düşük olup MMRC dispne dereceleri yüksek saptanmıştır (70). Bunun aksine çalışmamızda MMRC dispne derecesi ve 6DYT arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Sebebi ise çalışma hasta sayımızın daha düşük olması olabilir. CAT skoru daha çok hastanın fiziksel durumunu sorgulayan ve derecelendirip puanlandıran bir ankettir (9). Fiziksel durumu kötüleştikçe skor artmaktadır ve doğal sonucu olarak da yürüme mesafesi azalmaktadır. Biz de 6DYT testi ve CAT skor ile negatif korelasyon saptadık.

Daha önce de değindiğimiz gibi KOAH'lı hastalarda solunum kısıtlılığı ve fonksiyonel egzersiz kapasitesitesi de bozulmasıdır (9). Fonksiyonel değerlendirmeyi yapmaya yarayan testlerden bir tanesi de hatta en yaygın kullanılanı solunum fonksiyon testidir (9). Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon grubunda FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri pulmoner hipetansiyonu olmayan gruba göre daha düşük olmasına karşın istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. FEV1, KOAH' ta hastalık şiddetini

belirlemede en sık kullanılan solunum fonksiyon testi parametresidir ancak statik ve dinamik hiperinflasyonun derecesini doğrudan yansıtmaz (71,72). Anormal pulmoner arter basınç değerleri egzersiz kapasitesini azaltmakta, efor dispnesi oluşmakta ve doğal sonuç olarak da egzersiz sonrası solunum kapasitesini etkilemektedir (74).

VO2 max değerinin düşük olması KOAH lı hastalarda düşük egzersiz kapasitesini göstermektedir (81). Boerrigter ve ark. yaptığı çalışmada VO2 max. değeri pulmoner hipertansiyon grubunda daha düşük saptanmış (82). Çalışmamızdaki sonuçlara bakıldığında pulmoner hipertansiyonu olan grupta VO2 maksimum değerinin pulmoner hipertansiyon olmayan gruba göre daha düşük saptandığı ancak anlamlı fark bulunmadığı gözlenmektedir.

Egzersizle kardiyak yanıtın yeterliliği yani kronotropik yeterlilik kalp hastalığı açısından önemli bir indikatördür. Olgularımızın tümünde gerek pulmoner hipertansiyonu olsun, gerek olmasın kalp hızı yeterli derecede artma gösterdi. Ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ventilasyon/ perfüzyon (V/Q) oranı dengesizliğini göstermede non-invaziv olarak VE/VO2 ve VE/VCO2 yani O2 ve CO2'in ventilatuar ekivalanları kullanılır. Ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösteren VE/VCO2'de artma 2 esas fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır: 1- V/Q dengesizligine bağlı olarak ölü boşlukta artma (VD/VT'de artma, PETCO2'de artma, PaCO2 normal veya artmış). 2- Nisbi alveoler hiperventilasyon (nedeni; santral dürtüde artma, mekanoreseptör aktivitede artma ve hipoksemi olabilir ve PaCO2'de azalma ile beraberdir). Deniz seviyesinde VE/VCO2'nin 34'ün üzerinde olması ve buna normal veya artmış PaCO2 değerlerinin eşlik etmesi akcigerlerde gaz degişiminin anormal olduğuna işaret eder. Solunum sistemi hastalıklarında VE/VCO2 daha çok ölü boşluk solunumunda artmaya bağlı olarak artar (78). Çalışmamızdaki hastalarda literatürdekine benzer olarak VE/VCO2 oranının arttığı saptandı. Pulmoner hipertansiyon yüksek V/Q oranlarına yani ventile olmuş akciğerde azalmış perfüzyona sebep olmaktadır (83). Sonucunda yüksek VE/VCO2 oranları gözlenmektedir. Fakat çalışmamızda gruplar arasında Pynaert (64) ve Thirapatarpong (65) çalışmalarına benzer olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığıve laktik asit üretilmeye başlandığı VO2 değerine anaerobik eşik değer (AE) adı verilir. Egzersiz uyaranına karşı kardiyovasküler sistemin verdiği

cevabın yeterliliğini non-invaziv olarak gösteren bir değerdir. Sağlıklı kişilerde VO2 maksimum değerinin yaklaşık % 40-60'ıdır. AE, hipoksemi, anemi ve polisitemide hafif artar (38). Çalışmamızda pulmoner hipertansiyonu olan grupta daha düşük değerler saptanmasına rağmen, anlamlı fark bulunmadı.

O2/HR parametresi kalbin her atımı ile pulmoner kan akımına eklenen veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir ve atım volümü ve arteriyo-venöz O2 gradiyentinin bir ürünü olması nedeniyle önemli bir parametredir. Maksimal egzersize ragmen beklenen degerlerin %80'inden az olması anormal kabul edilir (78). O2/HR azalması, kardiyovasküler ve pulmoner vasküler hastalıklarda atım volümünde azalmayı yansıtan VO2 cevap paternlerinden biridir (84). Yine Pynaert'in yaptığı çalışmaya (64) benzer olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmasa da, normal populasyona göre düşük saptandı.

Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki zirve saturasyon değerlerine bakıldığında anlamlı fark gözlenmektedir. Pulmoner hipertansiyonu olan grupta daha düşük saturasyon değerleri saptandı. Daha önceden yapılmış çalışmalar da saturasyon değerleri ve pulmoner hipertansiyon birbiriyle yakından ilişkili olduğu saptanmış (85) . Her ne kadar da yaptığımız çalışma hipokseminin pulmoner hipertansiyonun sebebi veya sonucu olduğunu açıklmasa da hipoksemi KOAHlı hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişimi ve ilerlemesinde majör sebeptir (85) . KOAH lı hastalarda V/Q dengesizliği sonucunda egzersiz esnasında düşük saturasyon değerleri izlenmektedir (86) .

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan olgularının fonksiyonel kapasiteleri, submaksimal egzersizlerdeki dayanıklılık süreleri ve maksimal egzersiz performansları, aynı cins ve yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında genellikle azalmıştır (87). Çalışma gruplarımıza bakıldığında maksimum iş yükü kapasitesi her iki grupta azalmış ve pulmoner hipertansiyonu olan grupta anlamlı derecede azalmıştır. Bu da pulmoner hipertansiyonun egzersiz kapasitesini ve iş yükü kapasitesini azaltması sonucudur (82).

VD/VT; fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranıdır. Egzersiz sırasında akcigerlerdeki ventilasyon perfüzyon dengesizligini yansıtan değerli bir parametredir. VD/VT'de artma ölü boşluk solunumunda artma olduğunu ve ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösterir. Ölü boşluk solunumunda artma ventilasyon gereksinimini artıran en önemli mekanizma olup KOAH, interstisyel akciger hastalıkları ve pulmoner vasküler

hastalıklarda VE'de artmaya neden olur. VD/VT oranı normal kişilerde istirahatte 0.3-0.4 iken maksimum egzersizde 0.19-0.21'e kadar düşebilir. Solunum sistemi patolojisi olanlarda ise istirahatte normal veya yüksek olup egzersizde de normal düşme cevabını göstermeyebilir, hatta artabilir. Kardiyovasküler hastalıklarda VD/VT egzersizle düşer. Düşmemesi pulmoner vasküler patolojiyi düşündürmelidir (78). Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ve egzersizle yeteri kadar düşüş gözlenmedi. Bu da hastaların KOAH'a bağlı solunum rezervlerinin düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

BR yani Solunum Rezervi normal kişilerde solunum sistemi egzersiz kısıtlama 11 lt/dk normalin alt sınırı olarak alınır. *BR*'de düşük değerler egzersizi sınırlayan faktörün akciğer olduğunu gösterir. Kardiyovasküler ve pulmoner vasküler patolojilerde *BR* normaldır. Çalışmamızdaki gruplar arasında solunum rezervi açısından karşılaştırlıdığında anlamlı fark saptanmadı. Ancak normal populasyona göre düşük değerler izlendi.

PETCO2; V/Q dengesindeki bozukluğunu yansıtan bir parametredir. Normalde istirahatte hafif pozitif iken egzersizde negatifleşir (genellikle -3,-4). Bu değerin maksimal egzersizde 0'dan büyük olması VD/VT cevabının anormal olduğuna ve ölü boşluk solunumunun arttığına işaret eder (78). Her iki grupta da PETCO2 değerleri ortalama 4 lerde saptandı. Fakat pulmoner hipertansiyon grubunda daha yüksek değerler izlendi. Anlamlı fark görüldü. Vonbank ve ark. yaptığı çalışmada sonuçlarımızı desteklemektedir. Bu da pulmoner hipertansiyonun ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu arttırdığından kaynaklanmaktadır (74).

RER, karbondioksit üretiminin, oksijen tüketimine oranını ifade eder (VCO2/VO2). Maksimal bir egzersiz durumunu yansıtan respiratuar değis-tokuş oranı (R veye RER) degeri 1.15'den büyük olmalıdır. Çalışmamızda Vonbank (74) ve Pynnaert ' e (64) benzer olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

VE, tidal volümle, solunum sıklığının çarpımıdır. Belli bir iş yükü veya belli bir oksijen tüketimi için dakika ventilasyonu normal değerlerden tahmin edilebilir. Belli bir iş yükü için aşırı ventilasyon, hem respiratuar hem de kardiyak hastalıkta gözlenebilir. Çalışmamızda her iki gruptada normal populasyona göre düşük değerler saptandı. Fakat pulmoner hipertansiyon grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı. Thirapatarapong un çalışması da bizi desteklemektedir (65).

Maksimum istemli ventilasyon (MVV) amplitudu ve frekansı yüksek solunumla bir dakikada atılan volüm olarak tanımlanmaktadır. MVV KOAH' ta solunum kas performansını yansıtır. Orta-ileri derecede havayolu obstruksiyonu olan hastalarda hava yolu rezistansında artma ve hiperinflasyon nedeniyle solunum kas gücü azalır. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark bulunmasa da her iki grupta ortalama MVV değeri azalmış saptandı.

VO2 maksimum, Anareobic eşik, O2HR, zirve saturasyon, maksimum yük,VE maks ve MVV değerleri ile CAT skor arasında negatif korelasyon izlendi. Daha önce de belirttiğimiz gibi VO2maks değerinin düşmesi düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir (81). Ayrıca zirve saturasyon değerleri, maksimum yük, VE maksimum, MVV değerleri doğrudan veya dolaylı olarak hastanın fonksiyonel solunum kapasitesi ile ilişkilidir. GOLD 2014 KOAH rehberinde önerildiği gibi semptomları değerlendirmede MMRC dispne skalası ve CAT kullanılmaktadır. Sonuç olarak solunum kapasitesini gösteren bu KPET parametrelerinin CAT skoru sonuçlarıyla negatif ilişkili saptanması gayet tabiidir.

Ayrıca hastaların dispne şikayetini kademeli olarak derecelendiren MMRC dispne skalası ile KPET parametrelerinden anareobic eşik, zirve saturasyon değeri, maksimum load, BR, VE maks ve MVV ile aralarında negatif korelasyon izlendi. Bu parametre yükseklikleri hastanın fonksiyonel solunum kapasitesinin iyi olduğunu göstermektedir (78). Ve yine MMRC dispne skalasıyla negatif korelasyon göstermesi MMRC evre 1 de hiç şikayet yokken, evre 5 de istirihat dispnesi olması şeklinde nitelelendirildiğinden yani MMRC evresinin artmasıyla solunum kapasitesinin azalması anlamına geldiğinden mantıklıdır. VO2 maks değeri ile istatiksel olarak negatif ilişkili olmayışı çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Altı dakika testi yürüme mesafesi, KPET parametreleriyle karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildi. Burada özellikle maksimum oksijen kullanımı(VO2max) ve 6 DYT (r=0,322) arasında ve 6 DYT ve maksimum *yük* (p=0,455) arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu sonuç iki egzersiz testinin sonuçlarının paralelliğini yansıtmaktadır. Daha önce yapılan 6DYT ve KPET ölçümlerini doğrudan karşılaştıran çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir (91). Farklı birçok çalışma sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda kardiyopulmoner egzersiz testinin metabolik parametreleri (VO2), solunumsal parametreler (VE) ve maksimum work ile 6DYT arasında arasında anlamlı

ilişki bulunmuştur (89,92).Böylece 6DYT'nin klinik pratikte öncelikle tercih edilebileceğini fakat KPET'in daha detaylı incelemelerde, KOAH'ın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Kardiyopulmoner egzersiz testinden elde edilen parametreler örneğin maksimum oksijen kullanımı (VO2max) KOAH şiddetini gösterdiği düşünülür. Buna karşın istirahatte uygulanan solunum fonksiyon testleri egzersiz performansını ve egzersizle ortaya çıkan hipoksemiyi yansıtamaz ve KOAH şiddetini tam olarak göstermez (75). Yaygın kullanılan solunum fonksiyon testleri ve altı dakika yürüme testleri dinamik hiperinflasyonu da yeteri kadar yansıtamaz. Bu sebeple alternatif test olarak diğer testlerden daha üstün olan test kardiyopulmoner egzersiz testidir (71).

6. SONUÇ

Bu çalışmanın bulgularını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

1- Kronik obstruktif akciğer hastalığında; pulmoner hipertansiyon olan hastaların pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre hastaneye yatış oranı artmaktadır.

2- Kronik obstruktif akciğer hastalığında; pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre 6DYT mesafesi kısalmaktadır. Fakat mMRC ve CAT dispne scalalarında pulmoner hipertansiyonu olan ve pulmoner hipertansiyonu olamayan gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

3- Kronik obstruktif akciğer hastalığında; pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre, kardiyopulmoner egzersiz testinde maksimum oksijen kullanımı (VO2) anlamlı derecede olmasada azalmakta, saturasyon değerleri ve hastanın KPET'te erişebildiği maksimum yük değeri azalmaktadır. Diğer taraftan pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda KPET'te ventilasyon-perfüzyon dengesindeki bozukluğunu yansıtan PETCO2'nin arttığı saptandı

Sonuç olarak; KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığı hastanın morbiditesini ve hastaneye yatış oranını artırmaktadır. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon varlığı ventilasyon–perfüzyon arasındaki dengeyi bozmakta böylece kişinin kullanabileceği maksimum oksijen miktarı azalarak egzersiz kapasitesi düşmektedir.

KAYNAKLAR

1.Jeffrey PK. Remodelling in Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: S28-S38.

2.Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The Nature of Small Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. N Engl J Med 2004; 350: 2645-53.

3.The World Health Report 2013-Changing History Available at (internet): http://www.who.int/topics/chronic_obstructive_pulmonary_disease/en/

4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-504. Ambrassino N, Clini E.

5. Manning HL. Pathophsiology of Dyspnea. N Engl J Med1995; 333: 1547-53.

6. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary Hypertension in COPD. Eur Respir J. 2008;32: 1371–85.

7. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructiv Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:189–94.

8. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary Hypertension Associated with COPD. nt J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3: 55–70

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Updated2014.http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.

10. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A Comparative Risk Assesment of Burden of Disease and İnjury Attributable to 67 risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990-2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224-60.

11. Paczek L, Nowak M. The Paradox of the 21 st Century-is There Really an Epidemic of Most Common Killers? Int J Gen Med 2011;4: 799-802.

12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.

13. WHO. Global Surveilance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. A Comprehensive Approach. Geneva 2007.
14. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lancet 2012;379:1341-51.
15. Abramson M. Declining COPD Mortality: is the Epidemic Over?. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 1-3.
16. Lopez-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality Trends in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Europe, 1994– 2010: a Joinpoint Regression Analysis. Lancet Respir Med 2014;2: 44-53.
17. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and Cost of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir J 2006;27: 188-207.
18. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International Variation in the Prevalence of COPD (The BOLD Study): A Population-Based Prevalence Study. Lancet 2007;370:741-50.
19. Bloom D, Cafiero ET, Abrahams-Gessel S, et al. The Global Economic Burden of non-Communicable Diseases: a Report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health, September 2011. Geneva, Switzerland: World Economic Forum. 2011
20. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom Variability in Patients with Severe COPD: a Pan-European Crosssectional Study. Eur Respir J 2011;37:264-72.
21. Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, et al. Turkey SUNRISE Study Group. A cross-Sectional Observational Study to İnvestigate Daily Symptom Variability, Effects of Symptom on Morning Activities and Therapeutic Expectations of Patients and Physicians in COPD-SUNRISE Study. Tuberk Toraks 2011;59:328-39.
22. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzu European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537 doi:10. 1093/eurheartj/ehp297
23. Abraham AS, Cole RB, Green ID, Hedworth-Whitty RB, Clarke SW, Bishop JM. Factors Contributing to the Reversible Pulmonary Hypertension of Patients with Acute Respiratory Failure Studies by Serial Observations During Recovery. Circ Res. 1969;24: 51–60.
24. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor Pulmonale. Chron Respir Dis. 2009;6:177–85.

25. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship Between Overnight Rostral Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea in Nonobese Men. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:241–6.

26. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute Oxygensensing Mechanisms. N Engl J Med. 2005;353:2042–55.

27. Fuchs B, Sommer N, Dietrich A, et al. Redox Signaling and Reactive Oxygen Species in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. Respir PhysiolNeurobiol. 2010;174:282–91.

28. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Pulmonary-Artery Relaxation in Chronic Obstructive Lung Disease. N Engl J Med. 1991;324:1539–47.

29. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S. Hypoxia İnhibits Expression of eNOS via Transcriptional and Posttranscriptional Mechanisms. Am J Physiol. 1994;267:1921–27.

30.Umut S, Erdinç E. Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı. Toraks Kitapları 2000; 12.

31. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator Responsiveness as a Phenotypic Characteristic of Established Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 2012; 67: 701-8.

32. Madsen F. Quality of Life Questionnaires for all Respiratory Diseases, Every Language and Ethnic Minorities. Are alternatives available? Respir Med 2000; 94: 187-9.

33. Şener MB, Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Yaşam Kalitesi. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45: 52-71

34. ATS Statement: Guidelines Fort the Six- Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-7

35. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical Exercise Testing. Clinics in Chest Medicine. Vol 15 (2); 1994.

36. Sciurba F, Criner GJ, Lee SM et al. Six Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2003, 167: 1522-1527

37. Redelmeier DA. Interpreting Small Differences in Functional Status: the Six Minute Walk Test in Chronic Lung Disease Patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997

Apr; 155(4): 1278-82. Obstructive Pulmonary Disease. 2 nd. Ed. Calverley PMA, Mac Nee W, P

38. Weber KT. Principles and Application of Cardiyopulmonary Exercise Testing. Fishman Pulmonary Disease and Disorders 3rd Edition. Mc Graw-Hill 1998: 575-588.
39. Pineda H, Haas F, Axen K, Haas A. Accuracy of Pulmonary Function Tests in Predicting Exercise Tolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 1984;86: 564-567).
40. Tatlıcıoğlu T, Gursel G. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Maksimum Egzersiz Kapasitesinin Solunum Fonksiyon Testleri ile İliskisi. Solunum Hastalıkları 1996; 7: 47-55
41. Gursel G. Egzersiz Testleri Klinik Tanıdaki Yeri ve Hasta Takibindeki Önemi. Solunum 2: 175-193, 2000
42. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-77
43. Weisman I.M, Marciunuk D, Martinez F.J,et al. ATS/ACCP Statement On Cardiopulmonary Exercise Testing. American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine.167:212-277, 2003
44. Zeballos RJ, Weisman M. Behind the Scenes of Cardiopulmonary Exercise Testing. Clin in Chest Med 1994; 15: 193-213
45. Ulubay G, Eyüboğlu F.Ö. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 54: 90-98, 2006
46. Wasserman K. The Anaerobic Threshold Measurment in Exercise Testing. ClinChest Med 1984; 5: 77-88
47. Gül G. Egzersiz Testleri: Klinik Tanıdaki Yeri ve Hasta Takibindeki Önemi. Solunum, 2: 175-193, 2000
48. Beaver W.L, Wasserman K, Whipp B.J. A New Method For Detecting Anaerobic Threshold By Gas Exchange. J Appl Physiol 60: 2020
49. Kayserilioglu A, Çavusoglu H, Çeviri ed.; Cooper CB, Storer TW ed. Egzersiz Testleri ve Yorumu: Pratik Yaklasım. Yüce Yay., _İstanbul 2003; s.96-143.
50. Milani R.V, Lavie C.J, et al. Understanding the Basics of Cardiopulmonary Exercise Testing, Mayo Clin Proc. 81: 1603-1611,2006.

51. Cooper C.B, Stroer T.W. Exercise Testing And Interpretation; A Practical Guide. 51-92, 2001

52. Whipp BJ. The Bioenergetics and Gas Exchange Bases of Exercise Testing. Clin Chest Med 1994; 15: 173-192.

53. Seidel HM, Ball JW, Dains JE, Benedict GW. Mosby's Physical Examination Handbook. 3rd ed. St Louis: Mosby 2003. P. 105-129

54. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.

55. Tramarin R, Trobicki A, Marchandise J, et al: Doppler Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Artery Pressure in Chronic Obsructive Pulmonary Disease. A European Multicentre Study. Eu Heart J 1991; 12: 103- 11

56. Mahan G, Dabestani A, et al : Estimation of Pulmonary Artery Pressure by Pulsed Doppler Echocardiography(abstr). Circulation 1984; 70 (supp1I):II-363

57- Channıck RN. Pulmonary Hypertention: Pathogenesis and Etiology In: Bordow RA, Mose KM. Manuel of Clinical Problems in Pulmonary medicine, Boston: Brown and company 1996: 304-12.

58. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez EJ. Pulmonary Diseases and the Heart. Circulation 2007;116:2992-3005.

59. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary Hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371-85.

60. Bishop JM. Hypoxia and Pulmonary Hypertension in Chronic Bronchitis. Prog Respir Dis 1975; 9: 10-6.

61. 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.

62. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-Term Oxygen therapy. Importance of Pulmonary Artery Pressure. Chest 1995; 107:1193-8.

63. Enright PL, Sherill DL. Referans Equations For The Six Minute Walk in Healty Adults. Am J respir Crit Care Med 1998; 158: 1384-87

64. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic Exercise Capacity in COPD Patients with and Without Pulmonary Hypertension. Resp Med 2010; 104:121–6.

65. Wilawan Thirapatarapong, HilaryF. Armstrong, et al. Comparing Cardiopulmonary Exercise Testing in SevereCOPD Patients with and without Pulmonary Hypertension, Received 7 September 2013; Received in Revised Form 26 December 2013; Accepted 30 December 2013; Online Published-Ahead-of-Print

66. Sims MW, Margolis DJ, et al. Impact of Pulmonary Artery Pressure on Exercise Function in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest; 2009 (Epub Ahead of Print).

67- Takigawa N, Tada A, et al. Distance and Oxygen Desaturation in 6-minute Walk Test Predict Prognosis in COPD Patients. Respiratory Medicine 2007; 101:561-567

68. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and Comparison of Reference Equations for the 6 Minute Walk Distance Test. Eur Respir J 2008;3: 571-8.

69. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LAD, et al. Six Minute Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Minimally Clinically İmportant Difference for Death or Hospitalization. Am J Resp Crit Care Med 2013;187:382-6.

70- Sanchez FF, Faganello MM, et al. Relationshipbetween Disease Severity and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonarydisease. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2008; 41: 860-865

71. Diaz O, Villafranca C, Ghezzo H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil, J, Lisboa C. Role of İnspiratory Capacity on Exercise Tolerance in COPD Patients with and without Tidal Expiratory Flow Limitation at rest. Eur Respir J 2000; 16(2):269–275.

72. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional Breathlessness in Patients with Chronic Airflow Limitation. The Role of Lung Hyperinflation. Am Rev Respir Dis 1993;148(5):1351–1357.

73. Bohdan M Pichurko. Exercising Your Patient: Which Test(s) and When?

74. Karin Vonbank, Georg Christian Funk, at al. Abnormal pulmonary Arterial Pressure Limits Exercise Capacity in Patients with COPD Received March 11, 2008, Accepted After Revision October 13, 2008

75. Ortega F, Montemayor T, Sanchez A. Role of Cardiopulmonary Exercise Testing and Criteria Used to Determine Disability in Patients with Severe COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 747-51

76. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122(2)191-225.

77. ERS Task Force; Palange P, et al. Recommendations on the Use of Exercise Testing in Clinical Practice. Eur Respir J 2007;29(1): 185-209.

78. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of Exercise Testing and İnterpretation, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005

79. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(2):211-277. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med 2003;167(10):1451-1452.

80. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K: Exercise pathophysiology in Patients Withprimary Pulmonary Hypertension. Circulation 2001; 104: 429–435.

81. Debigaré R, Maltais F. The Major Limitation to Exercise Performance in COPD is Lower Limb Muscle Dysfunction. *J Appl Physiol*. 2008; 105 (2): 751 - 753.

82. Bart G. Boerrigter, Harm J. Bogaard, et al. Ventilatory and Cardiocirculatory Exercise Profiles in COPD The Role of Pulmonary Hypertension. Chest. 2012 Nov;142(5):1166-74.

83. Agusti AG, Rodriguez-Roisin R (1993) Effect of Pulmonary Hypertension on Gas Exchange. Eur Respir J 6: 1371–1377

84. Nery LE, Wasserman K, French W, Oren A, Davis JA. Contrasting Cardiovascular and Respiratory Responses to Exercise in Mitral Valve and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 1983; 83: 446-53.

85. Weitzenblum E, Sautegeau A, et al: Longterm Course of Pulmonary Arterial Pressure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 993–998.

86. Agusti AG, Barbera JA, et al: Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Gas Exchange During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 1990; 97: 268–275.

87. Nici, L. Mechanisim and Measures of Exercise İntolerance in COPD. Clin Chest Med 2000; 21: 693-704.

88. Tuna H, Sarpkaya Ü. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgularda Efor Kısıtlığı. Trakya Üniversitesi Tıp Dergisi 2005; 22: 56-60.

89. TenVergert EM, Wijkstra PJ, et al. Relation of Lung Function, Maximal İnspiratory Pressure, Dyspnoea, and Quality of Life with Exercise Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 1994; 49(5):468–472.

90. Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of Peak Oxygen Consumption in Predicting Physical Function and Quality of Life in COPD Patients. Chest 2006; 129(6): 1516-22

91. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain. Chest 2001; 119(1):256–270.

92. Guyatt GH, Thompson PJ, et al. How Should We Measure Function in Patients with Chronic Heart and Lung Disease? J Chronic Dis 1985; 38(6):517–524.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

KOAH'a Bağlı Pulmoner Hipertansiyon Varlığının Hastaların Fonksiyonel Kapasitesine Etkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Fikriye KALKAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 04.01.2010
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.02.2015
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.02.2015
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR
Jüri üyesi : Prof. Dr. Leyla SAĞLAM
Jüri üyesi : Doç. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR

Prof. Dr. Leyla SAĞLAM
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT - 2015
ERZURUM