

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLANLARDA
STATİNLERİN PULMONER HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Nedret ÜLVAN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr.Adalet GÜRLEK

ANKARA
2017

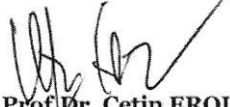
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Nedret Ülvan	Sınav tarihi: 21 / 06 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı : Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Adalet Gürlek	

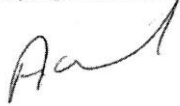
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: "Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Olanlarda Statinlerin Pulmoner Hipertansiyon Üzerine Etkisi"	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

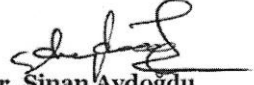
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof. Dr. Çetin EROL
Jüri Başkanı
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Adalet Gürlek
Jüri Üyesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı




Prof. Dr. Sinan Aydoğdu
Jüri Üyesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen hocam Prof. Dr. Çetin Erol'a, tez konusunun seçiminden itibaren çalışmalarımın her aşamasında bana destek olan, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Adalet Gürlek'e , asistanlık eğitimim süresince yanlarındada çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bizleri aydınlatan saygıdeğer Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma;

Asistanlık süresi boyunca bana her konuda destek olan, acı tatlı tüm paylaşımlarımız için, asistan arkadaşlarım ve tüm Kardiyoloji Kliniği hemşire ve yardımcı personeline;

Hayatımın her anında arkamda olan, benden hiçbir fedakarlıklarını esirgemeyen, her zaman doğru yolu gösteren, sevgilerini ve anlayışlarını her an görüp hissettiğim, bana vefayı ve insan sevgisini öğreten, gurur duyduğum aileme;

Tüm stresli, kaygılı, üzgün olduğum anlarda beni anlayıp sakinleştiren, ailemizin huzur kaynağı kızımız Cırmık'a;

Son olarak sevgisi, sabrı, vicdanı, sonsuz anlayışı ile her daim yanımda olan; ne kadar değerli, kıymetli ve şanslı olduğumu her an hissettiren, beni hayata bağlayan sevgili eşim Özgür Ülvan'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOAH	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Faktörler	3
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.4.1. İnflamasyon.....	5
2.1.4.2. Oksidan/Antioksidan Denge	6
2.1.4.3. Proteaz/Antiproteaz Denge	7
2.1.5. Fizyopatoloji.....	7
2.1.5.1. Hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi	7
2.1.5.2. Gaz değişimi anomalileri	8
2.1.5.3. Mukus hipersekresyonu.....	8
2.1.6. Tanı ve Değerlendirme.....	9
2.1.6.1. Semptomlar.....	9
2.1.6.2. Anamnez	10
2.1.6.3. Fizik Muayene	10
2.1.6.4. Spirometri	12
2.1.7. KOAH Birleşik Değerlendirme (ABCD Evrelemesi)	12
2.1.8. KOAH Ayırıcı Tanısı	14
2.1.9. Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi	15
2.1.10. Farmakolojik Tedavi	16

2.1.11. Komorbiditeler	17
2.1.11.1. Akciğer Kanseri.....	18
2.1.11.2. Gastroözefagial Reflü	18
2.1.11.3. Anksiyete ve Depresyon.....	18
2.1.11.4. Uyku Bozuklukları.....	19
2.1.11.5. Osteoporoz.....	19
2.1.11.6. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus.....	20
2.1.11.7. Kardiyovasküler Hastalıklar	20
2.1.11.7.1. İskemik Kalp Hastalığı.....	20
2.1.11.7.2. Kalp Yetmezliği	20
2.1.11.7.3. Hipertansiyon.....	21
2.1.11.7.4. Atrial Fibrilasyon	21
2.1.11.7.5. Pulmoner Hipertansiyon	21
2.2. Pulmoner Hipertansiyon	21
2.2.1. Tanım	21
2.2.2. KOAH'da PHT Prevalansı	24
2.2.3. KOAH'ta Pulmoner Hipertansiyonun Prognoza Etkisi	25
2.2.4. Patogenez.....	25
2.2.5. Tanı ve Klinik	26
2.2.6. Tedavi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. İncelemeler	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	53
ÖZET	54
SUMMARY.....	55
KAYNAKLAR	56
EKLER.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- 6 DYT: 6 dakika yürüme testi
AKO: Astım-KOAH overlap
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
BNP: Brain natriüretik peptid
CAT: KOAH değerlendirme anketi
CO2: Karbondioksit
CW doppler: Sürekli akım Doppler
DALY: Disability adjusted life years
DBG: Diyastolik basınç gradyanı
DM: Diyabetes mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FRC:Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC: Zorlu vital kapasite
GÖR: Gastroözefagial reflü
GGT: Gama glutamil transferaz
GOLD: Global initiative for obstructive lung disease
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HİV: İnsan immün yetmezlik virüsü
İKH: İskemik kalp hastalığı

İKS: İnhale kortikostreoid
İVK: İnferyor vena kava
KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KV: Kardiyovasküler
LABA: Uzun etkili beta 2- agonist
LAMA: uzun etkili antikolinergik
LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein
LFA-1: Lökosit fonksiyonel antijen-1
MMP: Matriks metalloproteaz
mMRC: Modifiye medical research council
NO: Nitrik oksit
NT-proBNP: N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit
oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı
PA: Pulmoner arter
PAB: Pulmoner arter basıncı
PAUB: Pulmoner arter uç basıncı
PHT: Pulmoner hipertansiyon
PVD: Pulmoner vasküler direnç
RV: Rezidüel volüm
SağA: Sağ atriyal
SFT: Solunum fonksiyon testi
SKK: Sağ kalp kateterizasyonu
SLPI: Sekretuar lökoproteaz inhibitörü
TIMP: Doku matriks metalloproteaz inhibitörü
TORCH: Towards a Revolution in COPD Health
TRV: Triküspit kapak kaçak akım hızı

TY: Triküspid yetmezliği

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

V/Q: Ventilasyon perfüzyon

WU: Wood ünitesi

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: “Global initiative for obstructive lung disease” (GOLD) 2017 kılavuzuna göre KOAH’ta yeni değerlendirme şeması	13
Şekil 2: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri.....	17
Şekil 3: Apikal 4 boşluk görüntüden CW Doppler ile TRV(A) ve subkostal İVK’nın M mod görüntüsü (B).	33
Şekil 4: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda; başlangıç ve kontrol LDL değişim grafiği	39
Şekil 5: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda başlangıç ve kontroldeki ortalama PAB değişim grafiği; statin kullanan grupta başlangıç PAB değeri 51,34’ten 51,04’e gerilemiş (p: 0,580); statin kullanmayan grupta başlangıç PAB değeri 55,05 mmHg’dan 55,61 mmHg’ya progrese olmuştur (p: 0,795) Her iki grupta da değişimler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.	40
Şekil 6: Atorvastatin ve rosuvastatin alan gruplar arasında başlangıç ve kontroldeki PAB değişim grafiği.....	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KOAH'ta Risk Faktörleri	4
Tablo 2: KOAH Şiddetinin Derecelendirilmesi	12
Tablo 3: KOAH-Astım ayırıcı tanısı	14
Tablo 4: KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar	15
Tablo 5: PHT'un Kapsamlı Klinik Sınıflandırması(ESC 2015 PHT Kılavuzu)	22
Tablo 6: Hemodinamik PHT Tanımları (ESC 2015 PHT Kılavuzu)	24
Tablo 7: KOAH'ta PHT oluşumuna katkı yapan patolojik mekanizmalar	26
Tablo 8: Pulmoner hipertansiyona bağlı elektrokardiyografik değişiklikler	27
Tablo 9: Pulmoner hipertansiyonu düşündüren ek ekokardiyografi bulguları	28
Tablo 10: Ekokardiyografik olarak TY akımı ve ek EKO bulguları varlığına dayalı PHT olasılık derecelendirmesi	29
Tablo 11: KOAH'ta PHT tedavi seçenekleri	31
Tablo 12: Tüm hastaların demografik özellikleri	35
Tablo 13: Statin başlanan hastaların statin adı ve doz şeması	36
Tablo 14: Statin başlanan grup ve başlanmayan grup arasındaki karşılaştırılmalı bazal değerler	37
Tablo 15: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda KAH risk faktörlerinin dağılımı	38
Tablo 16: Tüm hastaların kontroldeki PAB, lipid profile ve KCFT değerleri	38

Tablo 17: Statin kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıç ve kontrol PAB değerleri
.....40

Tablo 18: Statin grupları arasında başlangıç ve kontroldeki PAB değerleri.....41



1.GİRİŞ

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) son yıllarda dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir.KOAH'ın en önemli komplikasyonu kardiyovasküler sisteme bunların içinde de en önemlisi KOAH'a sekonder pulmoner hipertansiyon(PHT) gelişimidir.

KOAH'lı hastalarda PHT'un bulunması hastanın prognozunu gösteren en önemli kriterlerden birisidir, aynı zamanda KOAH'lı hastalarda PHT gelişimi; egzersiz kapasitesini azaltır, hospitalizasyon sayısı ve mortaliteyi artırır.Bu hastalarda PHT'un en önemli nedeni hipoksi ve inflamasyondur, daha da önemlisi pulmoner vasküler endoltelyal disfonksiyondur. KOAH'ta PHT varlığı bağımsız bir risk faktörü olup tedavisi hastaların sağkalımı açısından oldukça önemlidir. PHT'nun tedavisinde birçok farklı ilaç kullanılmış; (Ca antagonistleri, endotelin reseptör antagonistleri, sildenafil gibi) fakat bu ilaçların olumlu yararı sınırlıdır. Nitekim güncel kılavuzlarda primer arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisine yönelik geliştirilen özgül ilaçların KOAH tedavisinde kullanılma endikasyonu bulunmamaktadır.

Statinlerin sadece kolesterol düşürücü etkisi değil aynı zamanda pleiotropik (antiinflamatuvar, NO sentezini artırıp endotel hücrelerini tamir eden) etkilerinden dolayı da birçok farklı hastalık üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür. KOAH'ta statin tedavisinin olumlu etkisi üzerine birçok umut verici çalışma yapılmış; fakat hem araştırma sayısının yeterli olmaması hem de daha büyük randomize kontrollü çalışmalarara ihtiyaç duyulmasından dolayı yeterli kanıtlar elde edilememiştir.

Yeterli çalışmanın olmadığı ve eldeki verilerin çelişkili olduğu bu konu üzerinde, biz de daha önce KOAH'a sekonder PHT tanısı alan hastalar üzerinde statinlerin pulmoner

arter basıncı (PAB) üzerine etkisini araştırdık. Hastaların kolesterol düzeyleri ve komorbiditelerine göre bir gruba farklı grup/dozlarda statin tedavisi başlandı; diğer gruba ise herhangi spesifik bir tedavi verilmeyip diyet ile takip edildi. Hastaların başlangıçtaki ekokardiyografi(EKO) olarak llen PAB değer, lipid profili(total kolesterol, LDL, HDL, trigiliserid) ve KCFT(ALT, AST, GGT) profili ile kontroldeki değerleri karşılaştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Hastalık alevlenmelerle seyredir. Alevlenmeler stabil dönemden farklı bir tedavi gerektirir. Alevlenmeler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur bu nedenle mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Hastalığa eşlik eden komorbiditeler hastalığın ilerlemesine sebep olup ve hastalığın yönetimini güçleştirir (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

KOAH prevalansı; dünyanın farklı bölgelerinde değişmekle beraber %5 ile %20 sıklığında görülmektedir. Türkiye’de prevalansı %19.2’dir.Yapılan çalışmalarda tüm dünyada 2010 yılında KOAH’lı hasta sayısının 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH’tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (1).

2.1.3. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Faktörler

KOAH, genlerin ve çevrenin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Sigara içimi KOAH için önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50’sinden azında hastalık gelişir. Her ne kadar genetik faktörler sigara içicilerinde

KOAH gelişme riskini değiştirmede rol oynayasa da, süreçte diğer risk faktörleri de etkilidir. Örneğin, cinsiyet bir kişinin sigaraya başlayıp başlamamasını veya bazı mesleki ve çevresel maruziyetlere uğrayıp uğramamasını etkileyebilir. Sosyoekonomik durum, kişinin doğum ağırlığıyla ve dolayısıyla hastalık gelişimini etkileyen akciğer büyüme ve gelişimi ile bağlantılıdır. Daha uzun yaşam beklentisi kişinin yaşamı boyunca risk faktörlerine

Tablo 1: KOAH'ta Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sigara içimi <ul style="list-style-type: none"> -Aktif sigara içimi -Pasif sigara içimi -Annenin sigara içimi ➤ Mesleki Maruziyet ➤ Hava kirliliği <ul style="list-style-type: none"> -İç ortam -Dış ortam ➤ Sosyoekonomik faktörler ➤ Diyetle ilgili faktörler <ul style="list-style-type: none"> -Yüksek tuzlu diyet -Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı -Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı ➤ Enfeksiyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Genetik Faktörler ➤ Yaş ➤ Cinsiyet ➤ Etnik faktörler ➤ Akciğer büyüme ve gelişimi ➤ Hava yolu aşırı cevaplılığı ➤ Atopi Düşük doğum ağırlığı

2.1.4. Patogenez

Zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde gelişen anormal inflamatuvar yanıtın, KOAH patogenezinde temel rol oynayan patoloji olduğu kabul edilmektedir. Bu anormal inflamatuvar yanıt, akciğerlerin normal savunma ve tamir mekanizmalarını bozarak, doku hasarına neden olur. Sonuçta KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormallikler ortaya çıkar (2,3). Ayrıca inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezine katkıda bulunmaktadır(3).Oksidan stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği tümüyle inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da bu süreçlerin gelişimini etkileyebilir (4).

2.1.4.1. İnflamasyon

Son yıllarda inflamasyonun, havayolları, parankim ve pulmoner damarlar gibi sadece akciğere sınırlı olmayıp sistemik olarak da çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda var olduğu gösterilmiştir (5).

KOAH'ta santral ve periferik hava yollarının tümünde başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin (özellikle CD8 +) bulunduğu karakteristik bir inflamasyon mevcuttur. Nötrofiller daha çok hava yolu lümeninde, makrofajlar lümeninde, bronş duvarında ve parankimde, lenfositler ise parankimde ve bronş duvarında artmıştır (4).

Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler ve mediyatörler (interlökin-8, tümör nekroz faktör-alfa, lökotrien-B4 gibi), gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta,

çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır (4). T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler ile (perforin, garanzim, tümör nekroz faktör-alfa) hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığında sorumlu oldukları düşünülmektedir. KOAH'ta ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılamalarının azaldığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve hava yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlayacak sitokinler (interlökin-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (5).

2.1.4.2. Oksidan/Antioksidan Denge

KOAH'da artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı ve aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerden salınan oksidan maddelerdir (2-5). Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutasyon, vitamin C gibi antioksidanlar oksidatif stresten organizmayı korurlar. Fakat KOAH'da artmış oksidan strese karşılık antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (6).

KOAH'lı hastalarda periferik kanda, ekspiryum havasında ve indüklenmiş balgam incelemelerinde hidrojen peroksit, 8-izoprostan gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, bu artışın ataklarda daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (2).

Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarına ve disfonksiyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra matriks metalloproteaz (MMP) gibi proteazları aktive ederek ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesizliğine neden olurlar (4).

2.1.4.3. Proteaz/Antiproteaz Denge

KOAH'da hem inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisi ile hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik etkili enzimler nedeni ile proteaz aktivite artmıştır (4). Buna karşılık başta alfa-1 antitripsin olmak üzere alfa-2 makroglobulin, SLPI, elafin ve doku matriks metalloproteaz inhibitörü (TIMP) gibi antiproteazların aktivitesinde azalma mevcuttur (5). Alveol duvarının temel proteini olan elastin başta nötrofil elastaz olmak üzere pek çok proteaz tarafından yıkıma uğratılır. Bu destrüksiyon, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. KOAH'da tespit edilen diğer proteazlar arasında, nötrofil kaynaklı katepsin G, makrofaj kaynaklı elastaz, katepsin S ve L, lenfosit kaynaklı garanzim ve perforinler sayılabilir (6,7).

2.1.5. Fizyopatoloji

KOAH'ta meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, silier disfonksiyon ve mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sistemik bulgular olarak sıralanabilir (2). Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma, egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

2.1.5.1. Hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi

KOAH'da tespit edilen en temel fizyopatolojik değişiklik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava yolu içerisindeki inflamasyon, ödem, fibrozis, parankim harabiyeti nedeniyle hava yolu açıklığının korunamaması ve ekspiratuar itici gücün azalması hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur. Solunum fonksiyon testinde obstrüksiyonla uyumlu bulgular tespit edilir. Yani hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar (FEV1) ve FEV1/Zorlu ekspiratuar volüm (FVC) değerleri azalmış bulunur. Erken dönemde hastalarda FVC korunmuştur (8).

Hava yolu darlığı, alveollerin hava yoluna uyguladıkları elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) ve ekspiratuar itici güçte azalma inspirasyonla alınan havanın ekspiryumda tamamıyla dışarı atılmamasına yani hava hapsine neden olur. Hava hapsi, egzersiz başta olmak üzere solunum frekansının arttığı durumlarda daha belirgin hale gelir (dinamik hiperenflasyon). Hava hapsinin KOAH'lı hastalarda erken dönemde geliştiği ve egzersiz dispnesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2-8).

İleri dönem KOAH'da aşırı artmış rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) nedeniyle, diyafragma disfonksiyonu meydana gelir ve inspiratuar akımlarda kısıtlanma tespit edilebilir (8).

2.1.5.2. Gaz değişimi anomalileri

KOAH olgularında hipokseminin en önemli nedeni ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle azalmış ventilasyon, damar yatağında destrüksiyon, aşırı şişkin alveollerin mekanik basısı ve hipoksemik vazokonstrüksiyon nedeniyle azalmış perfüzyon; V/Q dengesizliğinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir (8). İlerlemiş hastalarda, solunum kas güçsüzlüğü nedeniyle meydana gelen alveoler hipoventilasyon ise hiperkapninin en önemli nedenidir (2).

2.1.5.3. Mukus hipersekresyonu

Sigara dumanı ve diğer iritanlara bağlı olarak submukozal bezlerde genişleme ve goblet hücre sayısındaki artış mukus hipersekresyonuna neden olur. Hastalarda kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmasının bulunduğu kronik bronşit ile ilişkilidir, her zaman hava akımı kısıtlanması ile birlikte olmayabilir. KOAH patogenezinde rol oynayan bir çok mediyatör ve proteaz mukus sekresyonunda artışa neden olabilir (2).

2.1.6. Tanı ve Değerlendirme

Dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır (1). Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör FEV1 /FVC değerinin < %70 olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısı için gereklidir (1).

2.1.6.1. Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranında balgamlı öksürük vardır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir. Anlamli hava akımı kısıtlanması kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür. KOAH tanısı, temel olarak; 'hava akımı kısıtlanması'yla konmasına rağmen pratikte tedavi gereksinimi, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisine bağlı olarak ortaya çıkar (1).

Dispne: KOAH'ın kardinal semptomudur, kısıtlılığın en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder. Hastalar dispneyi; nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalmak olarak ifade ederler. Dispneyi tanımlama, bireysel ve kültürel olarak değişkenlik gösterebilir (1).

Öksürük: Kronik öksürük genellikle KOAH'ın ilk semptomudur ve hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünülerek patolojik bir semptom olarak algılanmaz. Başlangıçta, öksürük aralıklı olabilir, sonradan gün boyu devam eden ve her gün ortaya çıkan bir karakter alır. KOAH'ta kronik öksürük balgamlı veya balgamsız olabilir. Bazı olgularda anlamli havayolu obstrüksiyonu öksürük olmadan da gelişebilir (1).

Balgam Çıkarma: KOAH'lı olgular genellikle öksürükle az miktarda inatçı balgam çıkarırlar. Başka bir nedene bağlı olmaksızın, birbirini izleyen iki yıl boyunca üç veya daha fazla ay sürekli balgam çıkarma kronik bronşitin rutin tanımıdır. Ancak bu tanım, her zaman KOAH'taki balgam çıkarma durumunu yansıtmaz. Balgam çıkarma, zaman zaman alevlenir ve artarken zaman zaman da remisyona girer. Balgam pürülansı, inflamatuvar belirteçlerin arttığı bulgusudur. Aynı zamanda her ne kadar balgam pürülansı ve alevlenme arasındaki ilişki zayıf olsa da, pürülansın olması bakteriyel bir alevlenmeyi gösterir (1).

Wheezing ve Göğüste Sıkışma: Wheezing ve göğüste sıkışma; günden güne ve gün içinde değişebilen semptomlardır. Laringeal seviyede işitilebilen wheezing olabilir ve oskültasyonda anormalliklerin eşlik etmesi gerekmez. Alternatif olarak oskültasyonda yaygın ekspiratuvar ve inspiratuvar ronküsler olabilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrasıdır. Wheezing veya göğüste sıkışma hissinin olmaması KOAH tanısını dışlamadığı gibi varlığı da astım tanısını doğrulamaz (1).

2.1.6.2. Anamnez

Anamnezde; semptomlar, alevlenme sayısı, hastanede yatış öyküsü, hastalığın kişinin/hastanın yaşamına etkileri, komorbiditeler, risk faktörlerine maruziyet, sosyal faktörler, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalıdır.

2.1.6.3. Fizik Muayene

KOAH'da semptomlarda olduğu gibi fizik muayene bulguları ile hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasında da zayıf bir ilişki mevcuttur (9). Hastalığın erken evrelerinde fizik muayene normal olabilir veya ileri dönemlerde hastalık için oldukça spesifik bulgularla karşılaşılabılır (10). Normal fizik muayene bulguları KOAH tanısını ekarte ettirmez.

İnspeksiyon: Göğüs ön-arka çapında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, büyük dudak solunumu, alt kostalarda paradoksik hareket, pretibiyal ödem, boyun venöz dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz, asteriksiz (aşırı hiperkapniye bağılı ellerde falpping tremor olması) görülebilir (1-11).

Palpasyon: Göğüs kafesinin solunumla genişlemesinde kısıtlanma tespit edilebilir fakat değerlendirilmesi güçtür ve tanıya katkısı sınırlıdır. Hiperinflasyona bağılı olarak karaciğerin aşağıya doğru yer değıştirmesi nedeniyle hepatomegali olmadan da karaciğer kot altında palpe edilebilir. Kalp tepe atımını tespit etmek hiperinflasyon nedeniyle güçleşir. Kor pulmonalede ise alt eksremitede gode bırakan ödem, hepato-juguler reflü, asit ve hepatomegali bulunabilir(9-11).

Perküsyon: Spesifik bir bulgu olmamakla birlikte özellikle amfizemli hastalarda hiperinflasyonun derecesine bağılı olarak sonöritede artma ve timpanik ses bulunabilir. Perküsyonda diyafragma hareketinde azalma tespit edilebilir. Maksimal inspirasyonda 4-6 cm kadar hareket etmesi beklenen diyafragma hareketi 1-2 cm'ye kadar düşebilir (9-11).

Oskültasyon: Dinlemekle hiperinflasyonun derecesine bağılı olarak solunum seslerinde azalma ve ekspiryumda uzama tespit edilebilir.KOAH'lı hastalarda ronküs duyulabilir, normal solunumda duyulan ronküslerin hava yolu obstrüksiyonu ve bronkodilatöre yanıt ile ilişkili olduğı ileri sürülmekle birlikte, ronküs duyulması KOAH için spesifik değıildir ve hava yolu obstrüksiyonu varlığına rağmen ronküs duyulmayabilir. Özellikle ataklarda erken inspiratuar raller işitilebilir. Raller sekresyona ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağılı olarak ortaya çıkar (9-11).

2.1.6.4. Spirometri

KOAH kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri post-bronkodilatör FEV1 /FVC < %70 olmasıdır (1). Spirometrik ölçümlerin kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında yapılması, değişkenliğin en aza indirilmesinin sağlanması açısından önerilmektedir (1).

Spirometri ile toplum taramasının faydalı olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Tütün ve benzeri ürünlere anlamlı maruziyeti olmayan ve asemptomatik bireylerde, spirometri ile tarama ve izlem önerilmemektedir (13). Ancak 20 paket yıl tütün/sigara kullanan veya sık solunum yolu enfeksiyon öyküsü olan bireylerde KOAH erken tanısı ve olgu saptama yönünden spirometrinin tanısal katkısı daha fazladır (14,15).

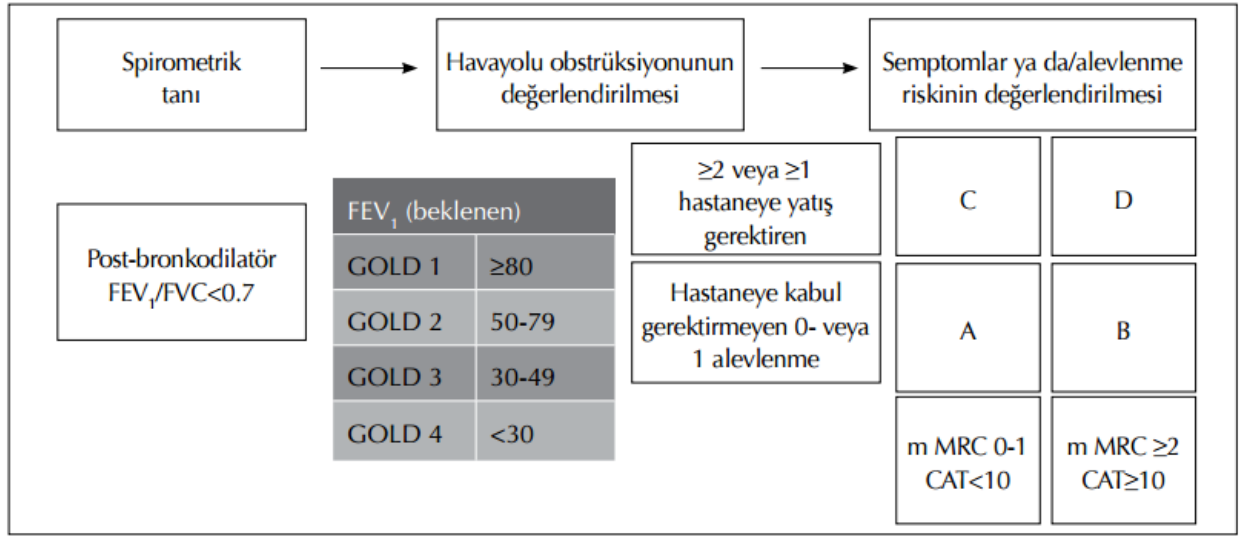
Tablo 2: KOAH Şiddetinin Derecelendirilmesi

FEV1/ FVC < %70 (post bronkodilatör)		
GOLD 1	Hafif	FEV1 ≥ %80
GOLD 2	Orta	%50 ≤ FEV1 < %80
GOLD 3	Ağır	%30 ≤ FEV1 < %50
GOLD 4	Çok Ağır	FEV1 < %30 ya da FEV1 < %50

2.1.7. KOAH Birleşik Değerlendirme (ABCD Evrelemesi)

Bu değerlendirme sistemi hastayı pek çok yönü ile ele alma avantajını sunar ve buna uygun tedavi seçenekleri için belirleyicidir. Birleşik değerlendirmede modifiye medical research council (mMRC) ya da KOAH değerlendirme anketi (CAT)'in kullanılması önerilmektedir (Ek 1, 2) (1).

Sık alevlenmenin en önemli prediktörü; daha önce geçirilmiş alevlenmelerdir. Havayolu obstrüksiyonunun ağırlaşması; alevlenme sıklığının, hospitalizasyonun ve ölüm riskinin artışına neden olur. Tek başına FEV₁, alevlenme ya da mortaliteyi ön görmemektedir. Tüm bu nedenlerle alevlenme sayısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması açısından, birleşik değerlendirme yapılması oldukça önemlidir (1).



Şekil 1: “Global initiative for obstructive lung disease” (GOLD) 2017 kılavuzuna göre KOAH’ta yeni değerlendirme şeması

(Kısaltmalar: CAT: KOAH değerlendirme anketi; FEV₁ : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm ;FVC : Zorlu vital kapasite; mMRC: modifiye medical research council)

“A grubu”: Düşük Risk, Az Semptom

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT < 10 veya mMRC 0-1

“B grubu”: Düşük Risk, Fazla Semptom

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥ 10 veya mMRC ≥ 2

“C grubu”: Yüksek Risk, Az Semptom

GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT <10 veya mMRC 0-1.

“D grubu”: Yüksek Risk, Fazla Semptom

GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT ≥ 10 veya mMRC ≥ 2 (1).

2.1.8. KOAH Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH’tan kesin olarak ayrımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. (1).

Tablo 3: KOAH-Astım ayırıcı tanısı

	Astım	KOAH
Başlangıç Yaşı	Genelde <40 yaş	Genelde >40 yaş
Sigara Öyküsü	Daha az önemli	Genelde >10 paket/yıl
Balgam	Sık değil	Sık
Alerji	Sık	Sık değil
Hastalık Seyri	Stabil (alevlenmelerle birlikte)	İlerleyici (alevlenmelerle birlikte)
Spirometri	Genelde normale döner	İyileşme olabilir ancak asla normale dönmez
Semptomlar	Aralıklı ve değişken (gece/sabaha karşı kötüleşebilir)	Kalıcı, progresif

Tablo 4: KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

Tanı	Hastalık Özellikleri
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır ve çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir.
Tüberküloz	Her yaşta olabilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir.
Kalp Yetersizliği	Kalp Oskültasyonda bazallerde inspiryum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde ise restriktif patern vardır.
Obliteratif Bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti öyküsü olanlarda düşünülebilir. Ekspiryum ileyüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tetkikinde düşük atenüasyon alanları vardır.
Diffüz Panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit sıktır. Radyolojik olarak bilateral küçük sentrlobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir.

2.1.9. Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi

- Tütün Kullanımının Önlenmesi ve Bırakılması
- Sağlıkta Eşitsizliğin İyileştirilmesi
- İç ve Dış Ortam Hava Kirliliğinin Önlenmesi
- Mesleki Maruziyetin Önlenmesi
- Düzenli Fiziksel Aktivite
- Aşılamalar (İnfluenza ve pnömokok aşıları) (1)

2.1.10. Farmakolojik Tedavi

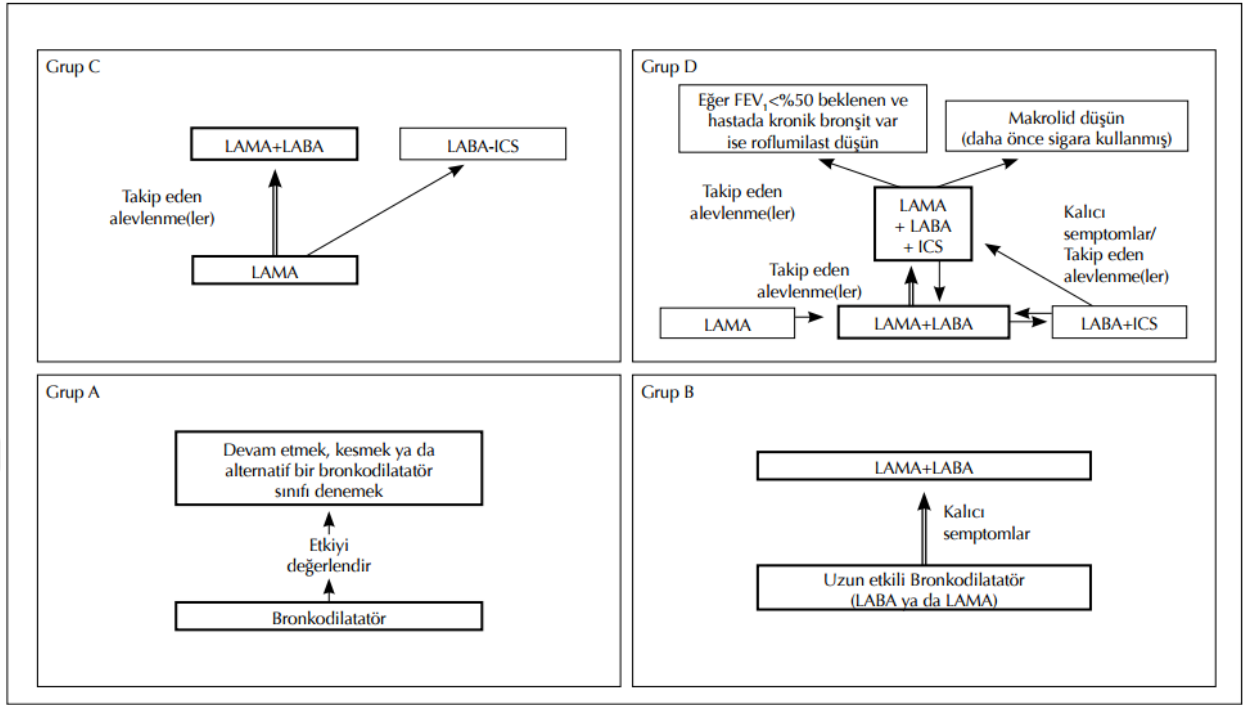
Güncel kılavuzlarda farmakolojik tedavi yaklaşımlarında, yeni ABCD sisteminde ilk kez ilaç grupları arasında tercih bildirilmiş ve de basamak çıkma ve inme seçenekleri verilerek nispeten dinamik bir tedavi şeması oluşturulmuştur.

Grup A: Bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir. (1)

Grup B: Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (Uzun etkili beta 2-agonist (LABA) ya da: uzun etkili antikolinerjik(LAMA)) başlanması ve tedavi yanıtı alınamayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir. (1)

Grup C: Bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek inhale kortikostreoid (İKS)+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca İKS+LABA, astım-KOAH overlap (AKO) olgularında önerilir. (1)

Grup D: Bu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+İKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+İKS kombinasyonu yine AKO grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV1<% 50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+İKS alan olgularda LABA+LAMA tedavisine inilebilir (1).



Şekil 2: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri

(Kısaltmalar: İKS: İnhalasyon kortikosteroit; LABA: Uzun etkili beta 2- agonist; LAMA: uzun etkili antikolinergik)

2.1.11. Komorbiditeler

KOAH seyrinde gelişebilecek komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir. KOAH'ta en sık saptanan komorbiditeler; kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik olanlar ve akciğer kanseridir. KOAH olgularının en az %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Öte yandan kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler, KOAH mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar, KOAH'ta görülebilen komorbiditelerin; KOAH mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (16-18).

2.1.11.1. Akciğer Kanseri

KOAH'ta akciğer kanseri prevalansı %9,1 olarak bulunmuştur. Yaşlanma, aile öyküsü ve bireysel yatkınlık hem KOAH hem de akciğer kanseri için temel risk faktörleridir. KOAH varlığı akciğer kanseri tedavisinde değişikliğe yol açmaz. Ancak ileri evre KOAH olgularında akciğer fonksiyonlarında kayıp cerrahi girişimlerde ve radyoterapide kısıtlamaya neden olabilir (19,20).

2.1.11.2. Gastroözefagial Reflü

KOAH'ta gastroözefagial reflü (GÖR) riski normal popülasyona göre daha fazladır. Yapılan çalışmalar KOAH olgularında GÖR prevalansının %7,7-30 arasında değiştiğini göstermektedir. GÖR riskini arttıran faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet ve inhaler anti-muskarinik haricinde KOAH tedavisinde kullanılan betamimetikler, bronkodilatörler ile teofilin ve benzeri farmakolojik ajanlardır. KOAH varlığında GÖR tedavisinde değişiklik söz konusu değildir. Hatta asit supresyon tedavisi daha agresif yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada bir yıl boyunca lansaprozol verilen KOAH hastalarında alevlenme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak asit supresyonunun alevlenmeleri azalttığına dair yeterli kanıt yoktur (18,21).

2.1.11.3. Anksiyete ve Depresyon

KOAH'ta anksiyete ve depresyon çok sık görülen komorbidetelerdir. KOAH'ta anksiyete prevalansı %6-74, depresyon prevalansı ise %8-80 arasında değişmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon prevalansı diğer kronik hastalıklara göre daha yüksektir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte başkalarına bağımlı olma duygusu, fiziksel yetersizlik, efor kapasitesinde azalma, kronik inflamasyon, sigara kullanımının beyin fonksiyonlarına etkisi, egzersiz kapasitesinde azalma gibi faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ilaveten dinamik hiperinflasyon ve hiperventilasyonun da etkisinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon varlığı; yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma, hastaneye yatma,

alevlenme sıklığı ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. KOAH varlığı anksiyete ve depresyon tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmez. Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler ve mirtazapin solunum merkezini inhibe ettiğinden karbondioksit (CO₂) retansiyonu olan orta ve ağır KOAH olgularında dikkatle kullanılmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH hastalarında nefes darlığı, yorgunluk ile birlikte anksiyete ve depresyon belirtilerini azaltarak yaşam kalitesinde artışa neden olur (16-18, 22, 23).

2.1.11.4. Uyku Bozuklukları

KOAH olgularında obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı %14 olarak bulunmuştur. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliği mortalite artışına neden olur. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliğinde rutin tedavide değişiklik söz konusu değildir. Ancak bu hastalara oksijen tedavisi önerildiğinde CO₂ retansiyonu açısından yakın takip gerekebilir (16-18, 24).

2.1.11.5. Osteoporoz

KOAH'ta osteoporoz prevalansı %4-59 arasında değişmektedir. KOAH'ta osteoporoz riskini arttıran faktörler oral veya inhaler steroid kullanımı, inflamasyon, vitamin eksikliği, anemi, sigara kullanımı ve hipogonadizm'dir. Osteoporozu olan olgularda alevlenme sırasında mümkünse oral steroidlerden kaçınılmalıdır. KOAH hastalarında uzun süre inhaler steroid kullanımının kemik kırıkları ile ilişkili olabileceği saptanmasına rağmen rehberlerde inhaler steroidlerin kullanımının devam edebileceği belirtilmektedir. KOAH olgularında osteoporoz tedavisinde değişiklik yoktur (16-18, 25).

2.1.11.6. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, diabetes mellitus (DM) prevalansı ise %10-18,7 arasında bulunmuştur. İleri yaş, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri hem KOAH hem de DM için ortak risk faktörleridir. DM'ta oluşan pulmoner mikroanjyopatinin diffüzyon bozukluğuna neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca DM olgularında frenik siniri etkileyen nöropati, diyafragma disfonksiyonuna neden olarak KOAH olgularında efor kapasitesinde daha fazla bozulmaya yol açar. Özellikle KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan oral ve inhale steroidler DM riskini arttırdığı ve glikoz kontrolünü zorlaştırdığı belirtilmektedir. KOAH'lı hastalarda metabolik sendrom ve DM tedavisi farklılık göstermez (16-18, 26, 27).

2.1.11.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

2.1.11.1.1. İskemik Kalp Hastalığı

KOAH'ta iskemik kalp hastalığı (İKH) prevalansı %16,1-%53 arasında bulunmuştur. İKH riskini arttıran faktörler; ileri yaş, sigara kullanımı; sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, akut alevlenmeler sırasında artan inflamasyon olarak tanımlanabilir. Alevlenmeler sırasında kardiyak troponin düzeyi yüksek olan hastalarda erken ve geç mortalitede artış saptanmıştır. KOAH'ta İKH tedavisi farklılık göstermez (16, 29, 30).

2.1.11.7.2. Kalp Yetmezliği

KOAH'ta kalp yetmezliği prevalansı %20-%32 arasında bulunmuştur. Kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda ise KOAH sıklığı %10'dur. Kalp yetmezliği KOAH prognozunu kötüleştiren önemli faktörlerden birisidir. (31-35).

2.1.11.7.3. Hipertansiyon

KOAH ile hipertansiyon arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemekle beraber; yaşlanmanın hızlanması, bağ dokusu kaybı ve “arterial stiffness” artışının hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. (16,17).

2.1.11.7.4. Atrial Fibrilasyon

KOAH'ta atrial fibrilasyon en sık görülen aritmidir. Prevalansı %23,3 olarak bulunmuştur. Hipoksemi, asidoz ve FEV1 kaybı ile ilişkilidir. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmeye neden olan ilaçlardır. Kısa etkili betamimetikler ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır (16,136).

2.1.11.7.5. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'ın sık görülen ve en önemli komplikasyonlarından biri PHT gelişimidir. PHT tipik olarak hava akımı sınırlılığı şiddetli olduğu zaman ortaya çıkmaktadır ve son zamanlarda başka mekanizmalar da ortaya çıkmasına rağmen temel patofizyolojik nedeni kronik alveoler hipoksemi olan kronik hipoksi ile ilişkilidir. Çoğu olguda PHT hafif-orta derecededir; ancak şiddetli olabilir ve majör hava akım sınırlılığı olmaksızın gözlenebilir. PAB'un KOAH'ta önemli bir prognostik belirleyici olduğu unutulmamalıdır (37).

2.2. Pulmoner Hipertansiyon

2.2.1. Tanım

PHT, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) dinlenme halinde 25 mmHg veya daha yüksek bulunması olarak tanımlanmaktadır. İstirahat halindeki normal oPAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst

sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğu bilinmektedir.21 ve 24 mmHg arasındaki oPAB değerlerinin ise klinik önemi belirsizdir (38).

Sağ kalp kateteri ile ölçülen pulmoner arter basıncı, pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kalp debisi, diyastolik basınç gradyanı (DBG) ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PHT tanımları ve klinik sınıflandırma yapılmıştır.Bu sınıflamaya göre KOAH'a sekonder gelişen PHT hemodinamik olarak prekapiller tipte ve klinik olarak Grup 3 PHT nedenleri arasında yer almaktadır (38).

Tablo 5: PHT'un Kapsamlı Klinik Sınıflandırması(ESC 2015 PHT Kılavuzu)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 BMPR2 mutasyonu 1.2.2 Diğer mutasyonlar 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı 1.4.5 Şistozomiyaz <i>1'Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz</i> <i>1'.1 İdiyopatik</i> <i>1'.2Kalıtsal</i> <i>1'.2.1 EIF2AK4 mutasyonu</i>	3.Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları 4.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları
--	--

<p><i>1'.2.2 Diğer mutasyonlar</i></p> <p><i>1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı</i></p> <p><i>1'.4 Diğer hastalıklarla ilişkili</i></p> <p><i>1'.4.1 Bağ dokusu hastalığı</i></p> <p><i>1'.4.2 HIV enfeksiyonu</i></p> <p>1"Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu</p> <p>2.Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu</p> <p>2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu</p> <p>2.3 Kapak hastalığı</p> <p>2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğuştan kardiyomyopatiler</p> <p>2.5 Konjenital/edinsel pulmoner ven darlığı mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (dialize bağımlı olan/ olmayan), segmental pulmoner hipertansiyon</p>	<p>4.2.1 Anjiyosarkom</p> <p>4.2.2 Diğer intravasküler tümörler</p> <p>4.2.3 Arterit</p> <p>4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları</p> <p>4.2.5 Parazitler (hidatidoz)</p> <p>5.Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</p> <p>5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi</p> <p>5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiomiyomatoz</p> <p>5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları</p> <p>5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik</p>
---	--

Tablo 6: Hemodinamik PHT Tanımları (ESC 2015 PHT Kılavuzu)

Tanım	Özellikler	Klinik Grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PHT	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PAUB $15 \leq$ mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PHT 4. Kronik tromboembolik PHT 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PHT
Postkapiller PHT	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PAUB $15 >$ mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PHT 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PHT
İzole postkapiller PHT	DBG < 7 mmHg ve/veya PVD ≤ 3 WU	
Kombine post ve prekapiller PHT	DBG < 7 mmHg ve/veya PVD ≤ 3 WU	

2.2.2. KOAH'da PHT Prevalansı

KOAH'ta PHT'un gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bunun en temel nedeni, sağ kalp kateterizasyonunun yaygın olarak uygulanamamasıdır. Sadece ekokardiyografiye dayalı PAB ölçümleri ise, özellikle KOAH'lı hastalarda görüntünün hava hapsine bağlı olarak iyi elde edilememesi yüzünden, önemli sapmalara yol açmaktadır. Buna karşılık indirekt

bulgular, KOAH'ta PHT prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar; KOAH'da PHT prevalansının %30-70 arasında olduğunu bildirmiştir. Bu olguların çoğunun, oPAB 20-35 mmHg iken, olguların %3-5'inde 35-40 mmHg arasında olduğu görülmüştür (39).

2.2.3. KOAH'ta Pulmoner Hipertansiyonun Prognosta Etkisi

Yapılan çalışmalarda PHT gelişiminin; KOAH için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda PAB'ı >20 mmHg olanlarda sağkalımın, PAB'ı normal olanlara göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (40).

2.2.4. Patogenez

KOAH hastalığında ortaya çıkan PHT patogenezini net olarak ortaya konamamıştır. Ana mekanizmalar; damarsal yapıların yeniden yapılanması (vasküler remodeling), pulmoner damarların toplam sayısında azalma ve pulmoner trombozistir. Aslında, bu mekanizmalardan en iyi araştırılmış olanı pulmoner arter ve arteriyollerdeki vasküler yeniden yapılanmadır. Vasküler yeniden yapılanma, kısaca orta büyüklükteki vasküler arter ve arteriyollerini içeren, intimal proliferasyon, medial hipertrofi ve adventisyal kalınlaşma olarak da tanımlanabilir (37, 41, 42). PHT veya kor pulmonale bulunan son evre KOAH'lıların postmortem çalışmalarında, longitudinal kas birikimi, fibrozis ve pulmoner arterlerde intima kalınlaşmasına neden olan elastozis gözlemlenmiştir. Ancak arteriyollerde, dairesel düz kaslarda yeni elastik bir laminayla sınırlı medial tabaka gelişimi de vardır (37,41). Pulmoner arterlerdeki yapısal değişiklikler KOAH tanısı konan hastalar ile sınırlı değildir. Aslında, hafif KOAH'lı hastalarda görülenden farklı olmayan intimal kalınlaşma, normal akciğer fonksiyonlu aşırı sigara içen bireylerde de oluşabilmektedir (42).

Tablo 7: KOAH'ta PHT oluşumuna katkı yapan patolojik mekanizmalar

-Akut hipoksi
-Kronik hipoksi
-Hiperkapni
-İnflamasyon
-Polisitemi
-Hava yolu direnç artışı
-Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
-Asidemi
-Tromboembolizm
-Vasküler yeniden yapılanma
-Endotel disfonksiyonu
-Parankimal harabiyet
-Pulmoner hiperinflamasyon
-Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

2.2.5. Tanı ve Klinik

Klinik olarak KOAH hastalarında PHT gelişimini göstermek zordur. Bu hastalarda zaten dispne mevcuttur. Akciğer grafisi ve elektrokardiyografi (EKG)'deki nonspesifik bulgular PHT'a özgü değildir. Bu belirtiler hafif düzeydeki PHT'da olmayabilir. Arteriyel oksijenasyondaki düşme, 6 dakika yürüme testi (6 DYT)'nde azalma klinisyeni PHT konusunda şüphelendirmelidir.

Tablo 8: Pulmoner hipertansiyona bağlı elektrokardiyografik değişiklikler

- III. ve AVF derivasyonlarında sağatriyal yüklenmeyi düşündüren P-pulmonale
- S1S2S3 paterni
- S1Q3 paterni
- İnkomplet sağdal bloğu
- Sağ ventrikül hipertrofisi; +120 derece ya da daha fazla QRS eksenini, V1'de dominant R dalgası veya V5 ve V6'da R/S amplitüd oranının <1 olması (Bu üç kriterden en az ikisi sağ ventrikül hipertrofisinden kuşulanılması için yeterlidir.)
- Düşük QRS voltajı

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), PHT tanısı için en sık kullanılan tarama yöntemidir. TTE, semptomatik olgularda PAB'nin orta-ciddi yüksekliğini %90 duyarlılık ve %75 özgüllükle tahmin edebilmektedir. TTE'da triküspit kapak kaçak akım hızı (TRV) ve PHT'yi düşündüren önceden tanımlanmış ek ekokardiyografik değişkenlerin varlığına dayalı olarak PHT olasılık derecesi değerlendirilmektedir.

Tablo 9'da ESC kılavuzunun önerdiği PHT'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler özetlenmiştir. Buna göre 3 farklı kategoride (ventriküler, PA ve inferiyör vena kava ve sağatriyum) sıralanan değişkenlerden en az iki farklı kategoriden (A/B/C) bulguların görülmesi ek ekokardiyografi bulgularının varlığı olarak kabul edilmektedir. ESC kılavuzu özellikle daha önceden PHT'ni ön görmek için kullandığımız sistolik PAB'nin hesaplamasını operatöre bağlı yüksek değişkenliği azaltmak için artık önermemektedir. Normalde Bernoulli eşitliğinden hareketle sistolik PAB, triküspid yetmezlik (TY) akımından elde edilen TRV değerine tahmini sağatriyal (SağA) basıncının eklenmesi ile elde edilmektedir. İlgili görüntüleme kılavuzları, SağA basıncının inferiyör vena kava (İVK) çapına ve solunumla değişim düzeyine göre hesaplanmasını önermektedir. Buna göre İVK çapı <2,1 cm ve >%50 kollabe oluyorsa SağA basıncı normaldir (0-5 mmHg arası) ve ortalama 3 mmHg kabul edilmelidir. İVK

çapı <2,1 cm ve <%50 kollabe oluyorsa veya yüzeysel solunumla <%20 değişiyorsa SağA basıncı yüksektir (10-20 mmHg); SağA basıncı için ortalama 15 mmHg eklenmelidir. Bu iki durumunda karşılanmadığı olgularda ise SağA basıncı ara bir değerde kabul edilmeli (5-10 mmHg) ve 8 mmHg eklenmelidir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu tahmini eklemelerden doğacak yanılgıları ortadan kaldırmak için son ESC PHT kılavuzu, PHT olasılığını öngörmede Sistolik PAB yerine TRV değerinin kullanılmasını önermiştir. Ancak gerek Sistolik PAB, gerekse TRV değerlendirmesi için TY akımının olması gerekmektedir. Normal bireylerde TY sıklığı %25, çocuklarda %50, PHT olanlarda %72-78, ortalama PAB>50 mmHg olanlarda ise %96'dır. Yani ciddi PHT varlığında bile %4 TY olmayabilir. Bu durumda ajite salinle kontrast oluşturup TY sinyalleri artırılması ve bu şekilde TRV hesaplanması yapılması önerilmektedir (38).

Tablo 9: Pulmoner hipertansiyonu düşündüren ek ekokardiyografi bulguları

A- Ventriküller	1. SağVentrikül/SolVentrikül bazal çap oranı >1,0 2. İntraventriküler septumun düzleşmesi (Sol ventrikül eksantrisite indeksi sistol ve/veya diyastolde >1,1)
B- Pulmoner arter	1. Sağ ventrikül çıkış yolu doppler akımı akselerasyon zamanı hızı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme varlığı 2. Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı >2,2 m/sn 3. Pulmoner arter çapı >25 mm
C- İnférieur vena kava ve Sağ atriyum	1. Azalmış inspiratuar kolapsla birlikte İVK çapı >21 mm, (inspiryumda <%50 ya da sessiz solunumla <%20) 2. Sağ atriyum alanı (sistol sonu) >18 cm ²

(2015 ESC PHT kılavuzuna göre 3 farklı kategoride (ventriküller, PA, İVK e sağ atriyum) sıralanan değişkenlerden en az iki farklı kategoriden (A/B/C) bulguların görülmesi ek ekokardiyografi bulgularının varlığı olarak kabul edilmektedir.)

TY akımından yapılan ölçümlerde dikkat edilmesi gereken diğer hususlar; nefes alma ile gradyan ve hız azalır, mitral yetersizliği ve/veya aort darlığı varsa TY akımı ile karışabilir, yüksek velositelerde hata artar, akıma paralel düşememe yanlış hesaplamalara yol açar ve de SağA basıncının yanlış var sayılması yine PHT tanısını etkileyebilir. Ayrıca ≥ 50 yaş sağlıklılarda %6'sında, aşırı obez (beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m²) olanların %5'inde Sistolik PAB >40 mmHg'dir. Tüm bu yanlışları en aza indirmek için de sadece TRV düzeyi değil diğer ekokardiyografi bulguları ile de PHT kanıtları aranmalıdır.

Tablo 10'da TTE ile PHT olasılık değerlendirmesi görülmektedir. Buna göre PHT olasılığı 3 kategoride sınıflandırılmıştır: düşük, orta ve yüksek. Bu derecelendirme klinik bağlamda kardiyak kateterizasyon ihtiyacına karar vermek için yönlendiricidir. TTE, aynı zamanda PHT etiyojisini belirleme de en önemli yöntemdir. Başta sol kalp hastalığı olmak üzere pek çok hastalığın tanısında önemli ip uçları sunacaktır (38).

Tablo 10: Ekokardiyografik olarak TY akımı ve ek EKO bulguları varlığına dayalı PHT olasılık derecelendirmesi

Triküspit yetersizlik tepe akımı hızı (m/s)	EKO'da Ek PHT bulgularının varlığı	Olasılık derecesi
$\leq 2,8$ ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	Yüksek
	Var	
$> 3,4$	Gerekli değil	

Eğer ekokardiyografide PHT düşünülen bulgular var ise tanı SKK ile kesinleştirilmelidir. PHT tanısındaki altın standart SKK'dur. Sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçlarının doğrudan ölçülmesine ve wedge pozisyonunda sol kalp dolma basınçlarının hesaplamasına olanak tanır. SKK genellikle Swan-Ganz tipinde kateter kullanılarak uygulanmaktadır. SKK uzman ellerde güvenli bir işlemdir. İnvazif özelliği nedeniyle, KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, seçilmiş olgularda SKK endike olabilir. Spesifik tedavi için uygun olabilecek şiddetli pulmoner hastalar, sağ ventrikül yetmezliği alevlenmeleri sık olan hastalar ve akciğer nakli veya akciğer hacim azaltıcı cerrahi adaylarının preoperatif değerlendirmesi bu endikasyonlar arasındadır. Yukarıda tarif edilen tüm kanıtlar, KOAH'ta PHT tanısının kolay olmadığını, PHT'ü doğrulamak ya da dışlamak için tek bir basit testin bulunmadığını göstermektedir. Daha da önemlisi, KOAH'ta PHT tanısının, akciğer transplantasyonu veya akciğer hacim azaltma cerrahisi adayı olan hastaların preoperatif değerlendirilmesi dışında, KOAH hastalarının tedavisinde klinik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (37).

KOAH'lı hastalarda FEV1'deki azalma ile ortalama PAB arasında önemli negatif korelasyon bulunduğu unutulmamalıdır (37-39).

KOAH hastalarında kardiyak problemi olan hastalıklarda brain natriüretik peptid (BNP) düzeyinin yükselebileceği unutulmamalıdır. Troponin KOAH hastalarında çalışılmış bir diğer biyobelirteçtir. Akut alevlenmelerde yüksek bulunmuştur. NT-proBNP ile beraber yükseldiğinde mortalite artmaktadır (43). Şiddetli PHT hastalarında kronik pulmoner tromboembolizmi dışlamak için, V/Q sintigrafileri ve spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografileri yararlı olabilir. Benzer şekilde KOAH olgularında uyku apneleri de şiddetli PHT'a yol açabilir. PHT'un orantısız olarak şiddetli olduğu KOAH hastalarında, uyku çalışması yapılması faydalı olabilir (37).

2.2.6. Tedavi

Sağ ventrikül basınç yükünün azaltılmasında en etkili yol, altta yatan akciğer hastalığının tedavisidir. Dolayısıyla KOAH'ta PHT tedavisinin ana amacı PAB'nı düşürmek, gaz alışverişini düzenlemek ve semptomları azaltmanın yanı sıra altta yatan KOAH'ın tedavi edilmesidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların KOAH'lı PHT hastalarında etkinliği gösterilememiştir. Bu konuda randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (37,41,44). Tablo 11'de KOAH'ta PHT tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 11: KOAH'ta PHT tedavi seçenekleri

- Sigaranın bırakılması
- Bronkodilatörler (antikolinergikler, teofilin, sempatomimetikler)
- Pulmoner rehabilitasyon
- Kortikosteroidler
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- Pozitif basınçlı ventilasyon
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Nitrik oksit
- Statinler
- prostasiklin analogları (ilioprost)
- Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan)
- Fosfodiesteraz- 5 inhibitörleri (sildenafil)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza 01/2015 -01/2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina /Cebeci Hastaneleri kardiyoloji ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran 18 yaş ve üzerindeki, KOAH'a sekonder PHT'u olan hastalar dahil edildi.

--Çalışmaya onay vermeyen

--Malignitesi olan

-- Ciddi kalp kapak hastalığı olan

--TY akımı olmayan

-- Konjenital kalp hastalığı olan

-- Primer pulmoner arteriyel hipertansiyon

-- Bağ doku hastalığı olan hastalar dahil edilmedi.

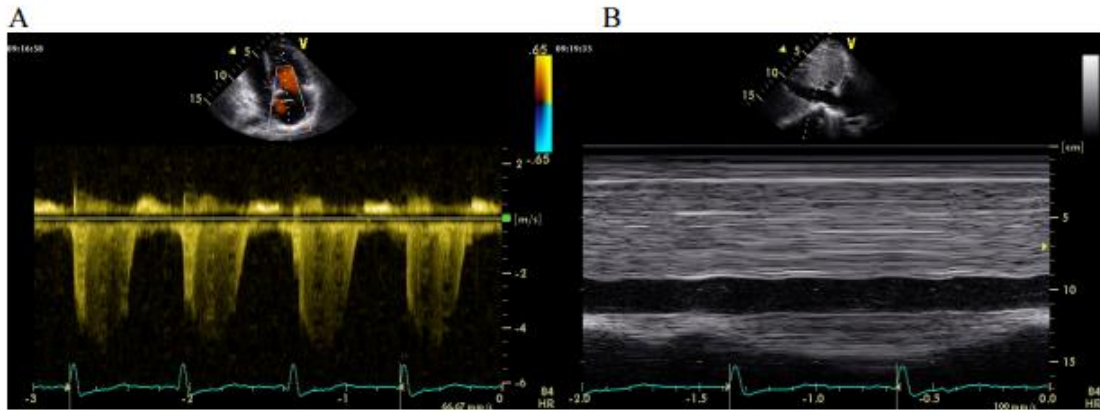
3.2. İncelemeler

Daha önceden KOAH tanısı alan (göğüs hastalıkları veya dahiliye uzmanı tarafından SFT ile KOAH tanısı konulmuş olan) hastalarda tedavi öncesi istirahat halinde ekokardiyografik olarak sistolik PAB değerleri ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüleri kullanılarak TY akımı üzerinden CW Doppler aracılığıyla Bernoulli denklemine göre sistolik PAB>40 mmHg olanlar çalışmaya dahil edildi.

$$\text{Sistolik pulmoner arter basıncı} = 4 V^2 + \text{sağ atriyum basıncı}$$

Bu formülde; V değeri, CW Doppler vasıtasıyla alınan triküspit yetersizliği pik velositesini gösterir. (Bu formül pulmoner stenoz yokluğunda geçerlidir). Sağ atriyum basıncı ise subkostal görüntüleri kullanılarak İVK'nın genişliği ve solunumsal

değişkenliği değerlendirilerek tahmin edildi. İVK çapı $< 2,1$ cm ve $> \%50$ kollabe oluyorsa 0-5 mmHg (ortama 3 mmHg) eklendi. İVK çapı $< 2,1$ cm ve $< \%50$ kollabe oluyorsa veya yüzeysel solunumla $< \%20$ değişiyorsa 10-20 mmHg (ortalama 15 mmHg) eklendi. Bu iki durumunda karşılanmadığı olgularda ise SağA basıncı ara bir değer; 5-10 mmHg (ortalama 8 mmHg) olduğu kabul edildi.



Şekil 3: Apikal 4 boşluk görüntüden CW Doppler ile TRV(A) ve subkostal İVK'nın M mod görüntüsü (B).

Hastaların tedavi öncesi lipid profili, KCFT örmeklemesi için venöz kan örneği alındı. Lipid rofilisi için hastalardan en az 12 saatlik açlık süresi istendi.

Hastaların komorbiditeleri sorgulandı; KAH, DM, HT, sigara içme hikayesi, ailesinde KAH öyküsü ve malignitler (akciğer ve akciğer dışı) sorgulandı.

Kardiyovasküler (KV) risk tahmini için SCORE çizelgesi kullanıldı. SCORE sistemi ile hastaların kümülatif 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik olay gelişme riski hesaplandı. (www.HeartScore.org) SCORE çizelgesi; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerini içermekteydi. Hesaplanan

KV hastalık risk düzeyi; 2016 ESC hiperlipidemi kılavuzuna göre SCORE puanı ≥ 10 ise çok yüksek risk; %5-%10 ise yüksek risk; %1-%5 ise orta dereceli risk ve ≤ 1 ise düşük risk olarak belirlendi.

Kılavuza uygun şekilde çok yüksek KV risk taşıyan hastalarda LDL hedefi olarak < 70 mg/dL veya başlangıç LDL değeri 70 ile 135 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma; yüksek KV risk taşıyan hastalarda LDL hedefi olarak < 100 mg/dL veya başlangıç LDL değeri 100 ile 200 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma; düşük veya orta risk taşıyan kişilerde LDL hedefi olarak < 115 mg/dL olacak şekilde statin tedavisi başlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri için SPSS 11,5 versiyonu kullanıldı. Numerik değerler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için yüzdeler hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması için parametrik koşulların sağlandığı durumlarda student's t testi, parametrik koşulların sağlanamadığı durumlarda Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare veya Fisher exact Ki-kare testleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 41-89 arasında değişen (ortalama 69,5 yaş) 91'i (%45,5) kadın, 109'u (%54,5) erkek toplam 200 hasta alındı. Çalışmaya alındıklarındaki ortalama PAB değerleri 53,18±13,07mmHg (max:100, min:40 mmHg) idi. Toplam hastaların 39'ünde (%19,5) KAH, 70'inde (%35) DM, 88'sında (%44) HT, 186(%93) kişide sigara hikayesi ve 49 (%24,5) kişide ailesinde KAH hikayesi mevcuttu. Hastaların çalışmaya alındıklarındaki başlangıç değerleri; ortalama total kolesterol değeri 193,88 ±68,391 mg/dl (max:820, min:91 mg/dl); ortalama LDL değeri 116,29±36,946 mg/dl (max:206, min:42 mg/dl); ortalama HDL değeri: 44,95±13,363 mg/dl (max:104, min:22 mg/dl) , ortalama trigliserit değeri: 148,98±88,816 mg/dl (max:679, min:41 mg/dl); ortalama ALT değeri:17±7,315 U/L (max:43, min:4 U/L); ortalama AST değeri:20,47±7,485 U/L (max:67, min:6 U/L); ortalama GGT değeri:33,46 ±43,547 U/L (max:473, min:3 U/L) idi.

200 hastanın 8 (%4) tanesinde EF değeri %50'nin altındaydı; geri kalan 192 (%96) hastada EF değeri %50'nin üzerindeydi. 14 hasta hariç bütün hastaların sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Sigara kullanmamış bu 14 hastada da ev/iş yerinde pasif sigara dumanı maruziyeti vardı. Bu sigara içmeyen 14 kişinin 10'u kadın, 4'ü erkekti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Tüm hastaların demografik özellikleri

	Ortalama±SD	Min	Max
Yaş	69,34±10,62	41	89
PAB değeri (mmHg)	53,18±13,07	40	100
Total Kolesterol (mg/dl)	193,88±63,39	91	820
LDL(mg/dl)	116,29±36,94	42	206
HDL(mg/dl)	44,95±13,36	22	104
Trigliserid(mg/dl)	148,98±88,81	41	679

	Ortalama	Min	Max
ALT (U/L)	17,75±7,31	4	43
AST(U/L)	10,47±7,48	6	67
GGT(U/L)	33,46±43,54	3	473

Kısaltmalar: LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil transferaz

Hastalar iki gruba ayrıldı, bir gruba statin tedavisi başlandı; diğer gruba ise statin verilmeyip diyet ile takip edildi. 101(% 50,5) hastaya değişik dozlarda atorvastatin ve rosuvastatin tedavisi (71 hastaya atorvastatin; bunların da 25'ine 10mg atorvastatin, 24'üne 20 mg atorvastatin, 14'üne 40 mg atorvastatin ve 8 tanesine 80 mg'lık atorvastatin; 30 hastaya ise rosuvastatin tedavisi; bunların 16'sına 10 mg rosuvastatin, 10'una 20 mg rosuvastatin ve 4'üne de 40 mg'lık rosuvastatin) reçete edilmiştir; 99 hastaya ise kolesterol düşürücü ilaç başlanmamış; diyet ve öneriler ile takip edilmiştir (Statin başlanan gruba ESC 2016 hiperlipidemi kılavuzuna uygun şekilde statin tedavi şeması uygulanmıştır .)

Tablo 13: Statin başlanan hastaların statin adı ve doz şeması

	Statin Dozları			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin (n:71; %70,29)	25 %35,2	24 %33,8	14 %19,7	8 %11,3
Rosuvastatin (n:30; %29,71)	16 %53,3	10 %33,3	4 %13,3	0 %0

Tablo 14: Statin başlanan grup ve başlanmayan grup arasındaki karşılaştırılmalı bazal değerler

	Statin Kullanan	Statin kullanmayan	P değeri
Yaş	67,76	70,95	0,34
LDL mg/dl	138,42	93,71	<0,001
Total Kolesterolmg/dl	219,91	167,32	<0,001
HDL mg/dl	48,30	41,54	<0,001
Trigliserid mg/dl	169,32	128,23	<0,005
ALT (U/L)	17,63	17,88	0,813
AST(U/L)	19,43	21,53	0,051
GGT(U/L)	28,94	38,06	0,139
PAB mmHg	51,34	55,05	0,044

Statin başlanan ve başlanmayan grup arasında başlangıç lipid profile ve PAB değeri arasında fark mevcuttu; KCFT değerleri ve yaş aralığı ise benzerdi.

Statin başlanan 101 hastanın 39'unda (%38,6) KAH, 69'unda (%68,3) DM, 71'inde (%71) HT, 96'sında (%96) sigara hikayesi ve 40'ında (%40) ailesinde KAH öyküsü vardı. Statin başlanan grupta sigara dışında diğer KVH risk faktörleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Tablo 15'te Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda KAH risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir.

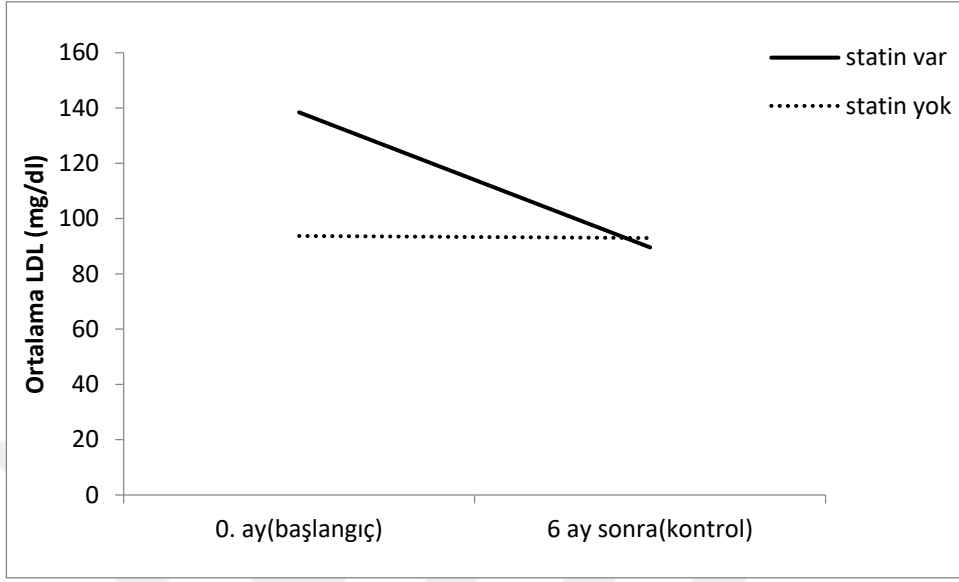
Tablo 15: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda KAH risk faktörlerinin dağılımı

	Toplam	Statin kullanan (n:101)	Statin kullanmayan (n:99)	P değeri
KAH	39 %19,5	39 %38,6	0 %0	<0,001
DM	70 %35	69 %68,3	1 %1	<0,001
HT	88 %44	71 %70,3	17 %17,2	<0,001
Sigara	186 %93	96 %95	90 %90,9	0,281
Aile hikayesi	49 %24,5	40 %39,6	9 %9,1	<0,001

Statin başlanan ve başlanmayan tüm hastaların ortalama 6,89 ay sonraki (min 2 ay; max 14 ay) kontrol PAB, Lipid profili ve KCFT değerleri Tablo 16’te gösterilmiştir.

Tablo 16: Tüm hastaların kontroldeki PAB, lipid profile ve KCFT değerleri

	Ortalama±SD	Min	Max
PAB değeri (mmHg)	53,30±12,18	35	95
Total Kolesterol (mg/dl)	162,62±43,07	77	457
LDL(mg/dl)	91,26±29,32	37	198
HDL(mg/dl)	44,57±16,35	19	134
Trigliserid(mg/dl)	147,61±110,75	46	984
ALT (U/L)	21,47±21,16	6	277
AST(U/L)	22,80±10,22	11	86
GGT(U/L)	36,93±51,97	7	581



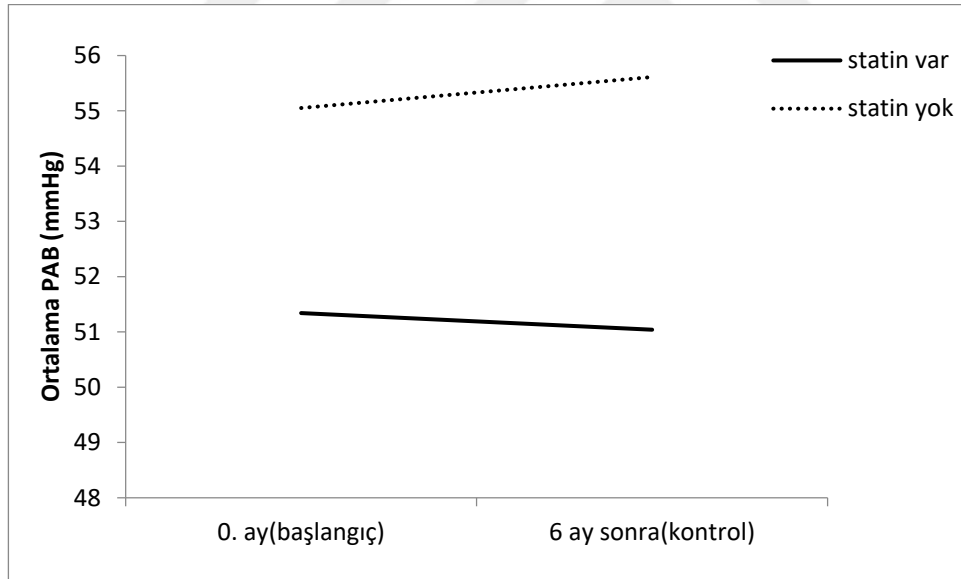
Şekil 4: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda; başlangıç ve kontrol LDL değişim grafiği

Statin başlanan grupta başlangıçtaki ortalama LDL değeri:138,42± 30,629; statin başlanmayan grupta ortalama başlangıç LDL değeri:93,71±28,193 arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p değeri:<0,001).Statin başlanan grupta başlangıç LDL değeri:138,42'den kontrolde 89,58'e gerilemiş (p<0,001); statin kullanmayan grupta başlangıç LDL değeri 93,71'den 92,96'ye gerilemiş (p>0,05)tir.

Çalışmamızda statin başlanan ve başlanmayan grup arasında başlangıç PAB değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu. Statin başlanan grupta başlangıç ortalama PAB değeri: 51,34±12,901 mmHg; statin başlanmayan grupta başlangıç ortalama PAB değeri:55,05±13,044 mmHg (p:0,044) saptanmıştır. Statin kullanan grupta kontrol PAB değeri gerileme eğiliminde, statin kullanmayan grupta ise PAB değeri artış eğilimindedir; ancak her ikisinde de anlamlı fark bulunamamıştır (p değerleri statin kullanan ve kullanmayan grupta sırasıyla 0,580 ve 0,795 saptanmıştır).

Tablo 17: Statin kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıç ve kontrol PAB değerleri

		Başlangıç PAB (mmHg)	Kontrol PAB (mmHg)	p değeri
Statin Kullanma yan	Ortalama	55,05	55,61	0,580
	Min	40	40	
	Max	100	95	
Statin Kullanan (101)	Ortalama	51,34	51,04	0,795
	Min	40	35	
	Max	95	95	



Şekil 5: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda başlangıç ve kontroldeki ortalama PAB değişim grafiği; *statin kullanan grupta başlangıç PAB değeri 51,34'ten 51,04'e gerilemiş (p: 0,580); statin kullanmayan grupta başlangıç PAB değeri 55,05 mmHg'dan 55,61 mmHg'ya progrese olmuştur (p: 0,795) Her iki grupta da değişimler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.*

Statin grupları arasında (atorvastatin ve rosuvastatin) başlangıç PAB değerleri benzerdi. Atorvastatin başlanan 71 hastanın başlangıç ortalama PAB değeri: $51,90 \pm 13,845$ mmHg; rosuvastatin başlanan 30 hastanın başlangıç PAB değeri: $50,0 \pm 10,422$ mmHg idi (p değeri:0,847). Atorvastatin başlanan grupta başlangıç PAB değerinin $51,90 \pm 13,845$ mmHg'dan kontrolde $51,07 \pm 12,026$ mmHg'ya gerilediği saptandı; ancak aradaki fark anlamlı değildi (p:0,797). Rosuvastatin başlanan grupta ise başlangıç PAB değerinin $50,0 \pm 10,422$ mmHg'dan kontrolde $48,83 \pm 11,423$ mmHg'ya gerilediği gözlemlendi; ancak bu gruptaki değişimde de anlamlı fark bulunmadı (p:0,235). Atorvastatin ve rosuvastatin alan grupların kontroldeki PAB değerleri kıyaslandığında gruplar arasında da anlamlı fark bulunmadı (p:0,137).

Tablo 18: Statin grupları arasında başlangıç ve kontroldeki PAB değerleri

		Başlangıç PAB (mmHg)	Kontrol PAB (mmHg)	p değeri
Atorvastatin (n:71)	Ortalama	51,90	51,07	0,797
	Min	40	35	
	Max	95	95	
Rosuvastatin (n:30)	Ortalama	50,00	48,83	0,235
	Min	40	35	
	Max	80	80	



Şekil 6: Atorvastatin ve rosuvastatin alan gruplar arasında başlangıç ve kontroldeki PAB değişim grafiği

(Atorvastatin başlanan grupta başlangıç PAB değeri 51,90 mmHg'dan kontrolde 51,07mmHg'ya gerilediği; rosuvastatin başlanan grupta başlangıç PAB değerinin 50,0 mmHg'dan kontrolde 48,83 mmHg'ya gerilediği görülmektedir).

Hastaların 8'ine EF %50'den düşük bulunmuştu. PAB yüksekliğine sebep olabilecek bu hasta grubu dışlandığı yapılan istatistik sonuçları arasında da kontrol PAB değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Her iki statin grubunun farklı dozlardaki subgruplarının örneklem sayısı küçük olması nedeni ile doz etkisinin karşılaştırılması yapılamamıştır.

Statin kullanan grupta herhangi bir major yan etki saptanmamıştır. (Karaciğer testlerinde artış, kas problemleri gibi..)

TARTIŞMA

Önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olan KOAH, genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Zararlı gaz/partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın prognozuna katkıda bulunur. Hastalığa eşlik eden komorbiditeler hastalığın yönetimini güçleştirir (1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada en sık öldüren 4. hastalıktır ve 2020'de 3. hastalık olması beklenmektedir. Türkiye'de ise 4. en sık öldüren hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede kullanılan 'Disability Adjusted Life Years (DALY)' e göre KOAH dünyada en sık sakat bırakan hastalıklar arasında 13. sıradadır. Türkiye ise DALY sıralamasında 11. sıradadır (1).

Bu nedenle, KOAH'ın morbidite ve mortalitesinin azalmasına yönelik tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. KOAH tedavisinde; bronkodilatör tedavi ile semptomatik iyileşme, atakların azaltılması ve akciğer fonksiyonlarının kısmen iyileştirilmesi hedef alınmıştır. Ancak günümüzde bronkodilatörler, KOAH patofizyolojisinin temeli olan akciğer inflamasyonunun tedavisinde etkisiz ya da minimal etkili ilaçlar olarak kabul edilmektedir (45). Yarar sağlamalarının yanı sıra, son yıllarda bronkodilatörlerin KOAH'da morbidite ve mortaliteyi artırdığına dair giderek artan veriler bulunmaktadır (46). Mortalitenin azaltılmasında ise, sadece sigaranın bırakılması ve ciddi hipoksemisi olan olgularda uzun süreli oksijen tedavisinin yararlı olduğu bilinmektedir (47). Ancak en iyi sigara bırakma programlarında dahi olguların %25'inden azı beş yıl sonra sigarayı bırakmış olarak kalabilmektedir (48). KOAH'ın etkin bir tedavisinin olmaması birçok faktöre bağlanabilir. Bu faktörlerden en önemlisi; KOAH'ın güncel kılavuzlarda sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesiyle açıklanabilir. Sadece KOAH tedavisi, mortalitenin azaltılması için yeterli olmayıp eşlik eden komorbiditelerin tedavisine de

ağırlık verilmesi gerekmektedir (49). KOAH'daki komorbid durumların en sık görülenleri; akciğer kanseri ve kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Çok merkezli, yaşları 35-60 arasında değişen ve hafif hava yolu obstrüksiyonu olan 5887 sigara içen olgu üzerinde yürütülen Akciğer Sağlığı Çalışması (Lung Health Study)'nda; kardiyovasküler ve solunumsal morbidite/mortaliteler incelenmiştir. Olguların üçte ikisinde, ölümlerin kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserine bağlı gerçekleştiği görülmüştür. Hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde; olgularda hafif ve orta düzeyde hava yolu obstrüksiyonu bulunduğundan, çoğunun solunumsal kökenli olmadığı, büyük bir kısmının yine kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu saptanmıştır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonların da azaldığı vurgulanmıştır. FEV1'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28, fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında artırmıştır. Kardiyovasküler olaylar hastaneye ilk yatışın %42'sinden, ikinci yatışın ise %48'inden sorumlu olmuştur (50). "Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)" çalışmasında ise; orta ve ciddi KOAH'lılarda tüm ölümlerin %27'sinden kardiyovasküler olayların, %22'sinden ise akciğer kanserinin sorumlu olduğu saptanmıştır (51).

KOAH'ta mortaliteye neden olan en önemli komorbiditelerden biri PHT gelişimidir. PHT'un KOAH için bağımsız bir prognostik faktörü olduğu gösterilmiştir. 1981'de Weitzenblum ve arkadaşları, 175 KOAH'lı hastadan PAB'ı >20 mmHg olanlarda sağkalımın, PAB'ı normal olanlara göre daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (40).

Oswald-Mammoser ve arkadaşları, uzun süreli oksijen tedavisi alan 84 hastada, mortaliteyi en iyi belirleyen faktörü PAB olduğunu saptamışlardır. Ortalama PAB'ı >25 mmHg olanlarda 5 yıllık sağkalımın oranı %36 iken, PAB'ı <25 mmHg olan hastalarda sağkalım oranı %62 bulunmuştur. Bu çalışmada FEV1'in ve hipoksemi derecesinin ya da hiperkapninin prognostik değeri görülmemiştir (51). Daha önemlisi, Kessler ve

arkadaşlarının çalışmasında, orta-ciddi hava akımı sınırlılığı bulunan hastalarda alevlenme riskindeki artış ile PAB'ın 18 mmHg'den yüksek oluşu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. İlginç bir nokta, bu seride hastalık şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan parametrelerin (FEV1 ve PaO2) hastaneye yatış riski ile ilişkisinin saptanmamış olmasıdır (52).

Son birkaç yıl içinde özellikle primer pulmoner hipertansiyon tedavilerinde umut verici gelişmeler söz konusudur. Randomize kontrollü çalışmalarda sentetik prostasiklin (epoprostenol), prostasiklin analogları (iloprost), endotelin-1 reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz- 5 inhibitörleri (sildenafil) denenmiştir (39,53,54). KOAH'ı komplike eden PHT'un tedavisinde de bu ilaçların kullanılması düşüncesi ilgi çekici hale gelmiştir. Plasebo kontrollü, 213 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bosentanın pulmoner hipertansiyonu azalttığı, egzersiz kapasitesini belirgin olarak artırdığı ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği saptanmıştır (44). Bununla birlikte, KOAH hastaları üzerinde yapılan yeni bir randomize çalışmada, bosentanın gaz değişimi üzerine zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (55). Bu nedenle pulmoner arteriyel hipertansiyon ilaçlarının, KOAH'a sekonder PHT tedavisi için kullanılması sınırlıdır (37,39,41) .

Son yıllarda yapılan retrospektif ve randomize kontrollü çalışmalarda; KOAH'a sekonder PHT tedavisinde statinle üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların kanıt düzeyi yetersizdir. Yapılan bu çalışmalarda statinlerin PAB değerinde azalma, 6 dakika yürüme testinde artış, solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Statinlerin temel vasküler etkileri lipoprotein metabolizması üzerinedir. Statinler aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyon ve dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerin sayısını artırır. Bu mekanizma ile, statinlerin kolesterol sentezini inhibe

etme etkilerinin yanı sıra önemli biyolojik etkileri de ortaya çıkmaktadır, buna “pleiotropik etki” adı verilir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik özellikler, statinlerin başlıca “pleiotropik” etkileridir. Ateroskleroz üzerindeki etkileri sadece kolesterol sentezi inhibisyonu üzerinden değil aynı zamanda aterosklerozun patogenezinde de inflamasyon rol oynadığından antiinflamatuvar etkilerle de gerçekleşmektedir. Statinlerin, lökosit fonksiyonel antijen-1 (LFA-1) ekspresyonunu azaltması, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu gibi immünmodülatör etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler nedeniyle, koroner arter hastalığı dışında T-helper 1 aracılı otoimmün hastalıklarda, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi hastalıklarda kullanılabilme potansiyeli vardır (56). Kardiyovasküler patolojiler ve iskemik kalp hastalıkları sıklıkla KOAH’a eşlik ettiğinden statinlerin KOAH tedavisinde yer alması, böylece primer hastalık tedavisine antiinflamatuvar katkısının yanı sıra aterosklerozu önleyerek mortalitenin azaltılması tartışılmaktadır. Ishida ve arkadaşlarının çalışmasında, 65 yaş üzeri KOAH’lı olgularda statin kullanımı ile kardiyovasküler ve KOAH mortalitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (57). Statinlerin pleiotropik etkilerinin KOAH ve influenza mortalitesi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada; statin kullanımı ile KOAH’a ve influenzaya bağlı ölümlerin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (58).

Biz de çalışmamızda KOAH’a sekonder gelişen PHT tedavisinde statinlerin PAB üzerine etkisini inceledik. Statin kullanan grupta (hem atorvastatin hem de rosuvastatin kullanan grupta) kontrol PAB değerinde başlangıçtakine göre azalma saptandı, statin kullanmayan grupta ise PAB değerinde artış gözlemlendi; ancak her ikisinde de anlamlı fark saptanmadı. Her iki statin grubunda da kontrol PAB değeri azalma eğilimindedir bu nedenle statinlerin bu olumlu etkisinin alt gruplara bağlı olmadığı statinlerin ortak etkilerinden/özelliklerinden kaynaklandığı söylenebilir. Ancak rosuvastatin alan grubun (n:30) atorvastatin alan gruba (n:71) göre hasta sayısı azdır; benzer hasta popülasyonu sağlandığında subgruplar arasında anlamlı fark gözlemlenebilir.

Aynı zamanda her iki grupta hastaların başlangıç PAB ve lipid profili arasında da anlamlı fark mevcuttu; hastaların bazal değerlerinin benzer olması durumunda farklı sonuçlar saptanabilir.

2013 yılında yayınlanan Moosavi SAJ ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 2009-2011 yılları arasında 45 hasta çalışmaya alınmış; 24 kişiye atorvastatin 40 mg , 21 kişiye plasebo uygulanmıştır. 6 ay sonra hastaların kontrol PAB, 6 DYT, SFT, CO, sağ ventrikül boyutu ve LDL değerleri kıyaslanmıştır. PAB değeri azalma eğiliminde olmasına karşın anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine aynı şekilde 6 DYT, CO, sağ ventrikül boyutu, LDL ve SFT değerlerinde iyileşme olsa da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada alınan hasta sayısının az olması ve sadece orta yoğunluklu statin tedavi kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında daha yüksek yoğunluklu statin tedavisinin kullanılması ile anlamlı farklar çıkabileceği ifade edilmiştir. Üstelik 6 ay sonra kontrole gelen hastaların bir kısmı alevlenme dönemine denk gelmiştir (59). Bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir. Statin kullanan grupta PAB değerinde azalma gözlenmiş ancak anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kontrole gelen bazı hastaların KOAH alevlenme dönemine denk gelmiş olması da çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda iki farklı statin (atorvastatin ve rosuvastatin) farklı dozlarda kullanılmış; üstelik çoğunluğu da düşük-orta yoğunluklu statinlerden oluşmaktaydı. Statin kullanan hastalarda her iki statin grubunda da kontrol PAB değerinde azalma gözlenmiştir, ancak statinlerin farklı dozlardaki subgruplarının örneklem sayısı küçük olması nedeni ile doz etkisinin karşılaştırılması yapılamamıştır. Belki de yüksek yoğunluklu statinlerin kullanılması ile statinlerin pleiotropik etkisinin daha olumlu sonuçlarını saptamak mümkün olabilir. Bu nedenle daha büyük ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lee TM ve arkadaşlarının 2009-2011 yılları arasında yaptığı 53 hastanın alındığı çalışmada ise pravastatin ile placebo karşılaştırılmış; 6 ay sonraki kontrolde pravastatin alan grupta birincil sonlanım noktası olan egzersiz kapasitesinde anlamlı artış bulunmuştur. Sekonder sonlanım noktası olan PAB değerinde ise anlamlı azalma, CO ve solunum fonksiyon testlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın tasarımı bizim çalışmamıza benzerdi; ancak sonuçlardaki fark bu çalışmada daha düşük örneklem sayısından kaynaklanıyor olabilir (60).

Peter N. Kao, primer ve sekonder PHT'ü olan 16 on altı hastada simvastatinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmişlerdir. Simvastatin 20-80 mg / gün dozunda reçete edilmiş ve yan etkilerin olmadığı sürece devam edilmiştir. Her bir hastaya 6 DYT, hemodinami ve EKO ile PAB değerleri ölçülmüştür. Simvastatin tedavisi alan grupta belirgin bir yan etkiye rastlanmazken; 6 DYT performansı, CO ve PAB değerinde azalmalara ilişkin iyileştirmeler gösterilmiştir; ancak bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde dozlar arasında herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır (61).

Martin R ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları bir çalışmada, PAH hastalarında simvastatinin terapötik değerini değerlendirmişler. PAH'lı 42 hasta, simvastatin (80 mg / gün) ve plaseboya randomize edilmiş ve birincil sonlanım noktası olan 6 ay sonraki MR ile değerlendirilen RV kütlelerinde anlamlı azalma saptanmış; ancak diğer sonlanım noktaları olan NT-pro-BNP, CO, 6 DYT'nde anlamlı fark bulunamamıştır (62).

Blamoun A.I ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında, 185 KOAH tanısı olan hasta üzerinde; statinlerin bir yıllık izlemde; tekrarlayan yatış; KOAH alevlenme ve solunum yetmezliği nedeni ile entübasyon endikasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Statin alan grupta almayan gruba göre anlamlı düzeyde daha az atak, daha az tekrarlayan yatış ve entübasyon gereksinimi saptanmıştır (63).

Carlene MM Lawes ve arkadaşları tarafından Yeni Zelanda'da 1687 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında KOAH'lı hastalarda statin kullanımının mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu hastaların 596'sı statin başlanmış olup bu grupta daha KVH oranı ve diğer komorbiditelerin oranı daha yüksek saptanmıştır. Statin kullanıcı grubunda% 91'ine (545/596) simvastatin, % 9'una (55/596) atorvastatin reçete edilmiştir. 3-4 yıllık izlem süresi boyunca 671 ölüm gerçekleşmiştir (tüm katılımcıların yaklaşık% 40'ı). Statin kullanıcıları ve kullanmayanlar arasında benzer ölüm oranları saptanmıştır. (Statin kullananlarda % 40.6, 242 ölüm; ve statin kullanmayanlarda % 39.3, 429 ölüm) . Ölümlerden 137'sinin (% 36) KOAH'a, 69'unun (% 18) kalp hastalığına, 11'inin (% 3) inme ve 45'inin (% 12) akciğer kanserine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda tüm nedenlere bağlı mortalitede %30 azalma saptanmıştır. Ancak bu yanıt statin kullanan gruptaki hastaların başlangıçtaki komorbiditelerinin daha fazla oluşu ve statinin bu komorbiditelere faydasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim bu komorbiditelerin birçoğunun KVH üzerine olması ve statinlerin aterosklerotik süreci olumu etkisinden kaynaklanmış olabilir. Bu verilere bakarak statinlerin KVH dışında da mortaliteyi azaltığı söylenebilir (64). Çalışmaya alınan hastaların komorbidite oranları bizim çalışmamıza alınan hastalar ile benzerdi. Bizim çalışmamızda da statin başlanan grupta KAH tanısı olan ve KVH risk faktörlerinin (DM, HT, sigara, aile öyküsü) anlamlı derecede fazla oluşu statinlerin ateroskleroza önleyici olumlu etkisine bağlı olabilir. Ayrıca biz çalışmamızda hastaları ortalama 6 ay gibi görece kısa bir sürede kontrole çağırdık; statinlerin pleiotropik etkilerini daha iyi gösterebilmeleri adına daha uzun zaman zarfına ihtiyaç vardır.

Norveçte V. Søsseth ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2000-2003 yılları arasında KOAH alevlenme nedeni ile hastaneden taburcu olan toplam 854 hasta takibe alınmış ve 118'ine statin başlanmıştır. Hastalar ortalama 1.9 yıl takip edilmiş ve

statinlerin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır . Statin başlanan grupta komorbiditeler (akciğer kanseri, akciğer dışı kanserler, kardiyovasküler-aterosklerotik hastalıklar) oranı almayan gruba göre daha fazlaydı. Takip süresince statin alan grupta almayan gruba göre mortalite daha az saptanmıştır. Çalışmada ayrıca statin kullanan ve statin kullanmayan kişiler, inhale kortikosteroid kullanicılarına ve inhale kortikosteroid kullanmayanlara tabakalandırılmış; kombine tedavi alanlarda (statin +inhale kortikosteroid) sadece statin alan gruba göre mortalite daha az saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaların yaklaşık % 30'unda İKH tanısı konmuştur. Ek olarak, bazı hastalarda tanı konmamış İKH bulunması muhtemeldir. Hastanedeki otopilerde, KOAH'lı hastaların 144'ünden (% 74) 106'sında eşzamanlı KVH saptanmış. Bu nedenle, KOAH'lı hastaların önemli bir kısmında tanı konulamayan İKH olabileceği düşünölmektedir. Bu çalışmaya alınan hastalardaki komorbiditeler de bizim hasta popölyasyonumuz ile benzerdi. Bu çalışmada da statinlerin KOAH'ta mortalite üzerine olumlu etkisini göstermiş; İKS'lere eř zamanlı statin eklenmesini yararlı etkileri arttırdığı gösterilmiştir (65).

Yine 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada steroid kullanamayan hastalara simvastatin başlanmış olup statin alan grupta semptomlarda ve akciğer fonksiyonlarında ufak düzelmeler saptanmıştır (66).

Sonuç olarak PHT mortalitesi yüksek ve tedavisi zor bir hastalıktır. PHT'a özđün tedaviler (prostenoidler,Endothelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri) pahalı, endikasyonları sınırlı, yan etkileri çok olan ve gelişmekte olan ölkelerde bulunması oldukça zordur. Bu nedenle kolay ulaşılabilen, ucuz, etkin ve yan etkisi az olan ilaçlara ihtiyaç vardır. PHT tedavisindeki amaçlar altta yatan hastalığı tedavi etmek, belirtileri azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Tüm bu veriler eşliğinde statinler; PAB’da azalma, KOAH alevlenme sayısını azaltma, egzersiz testlerini iyileştirme, akciğer fonksiyon testlerini düzeltme ve yaşam kalitesini arttırmakla birlikte hastalığın ilerlemesi üzerinde çok az veya hiç bir etkiye sahip değildir.

Bu çalışma ile statinlerin sadece kolesetrol düşürü etkileri olmadığı; birçok yönden pleiotropik etkileri ile (anti-oksidan, anti-neoplastik ve immunmodülatör etkilerinden) sistemik ve pulmoner inflamasyonu azalttığı söylenebilir. Ancak bunu kanıtlayacak yeterli hasta popülasyonunun sağlandığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Statinler ucuz, kolay ulaşılabilir, tolere edilebilen ve yan etkisi az olan/olmayan bir ilaç olmasıyla KOAH’ta adjuvant tedavi olarak kullanılabilir. Anlamlı fark bulunamasa da statin kullananlarda PAB değerinde veya major yan etkiler anlamında olumsuz bir sonuç saptanmamıştır.

Nitekim statinler GOLD 2017 kılavuzuna girmeyi kısıtlı da olsa başarmışlardır. Kılavuza göre “Statin kullanma endikasyonu olmaksızın alevlenme riski olan KOAH’lı hastalarda simvastatin alevlenmeleri önlememektedir (Kanıt düzeyi A). Ancak gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler ve metabolik endikasyonu bulunan KOAH’lı hastalarda, statinlerin bazı olumlu yararları olduğunu düşündürmektedir (Kanıt düzeyi C)” şeklinde yer almıştır (1).

Çalışmamız statin gruplarının PAB üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışma olma niteliğindedir. Örneklem sayısının az olması, tedavi süresinin görece kısa olması ve egzersiz kapasitesi, 6 DYT, SFT gibi parametrelerin değerlendirilememiş olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleridir. Statin kullanan grupta major olumsuz etkiye rastlanmaksızın PAB değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş saptanmıştır.

Çalışmamızda KOAH ilişkili PHT tedavisinde statin yararlarına yönelik olumlu bir eğilim saptanmış olup daha önceki çalışmaların bulguları göz önüne alındığında, KOAH'a sekonder gelişen PHT tedavisinde statinlerin rutin tedavide olmasa da adjuvan tedavi olarak eklenmesinin PAB değerinde azalma; bunun da mortaliteyi azaltacağı yönündedir. Tüm bu sonuçlar ile KOAH'ta statin tedavisinin hastalar için daha yüksek yaşam kalitesine yönelik yeni bir pencere açabileceği söylenebilir.



SONUÇ

KOAH, tüm dünyada morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Özellikle kardiyovasküler komorbiditelerin hastane yatışı ve mortalite üzerinde belirgin etkisi vardır. Bu komorbiditelerin en önemlilerinden biri KOAH'sekonder PHT gelişimidir. PHT gelişimi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve PAB artışının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PAH için geliştirilen özgül tedavilerin KOAH'a sekonder PHT tedavisinde kullanımı kısıtlıdır. Yine KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların PAB üzerine belirgin etkisi gösterilememiştir.

Biz de bu durumdan yola çıkarak statinlerin KOAH'a sekonder gelişen PHT üzerindeki etkisini araştırdık.

Statin başlanan grupta başlanmayan gruba göre komorbiditelerin (DM, HT, KAH gibi) daha yüksek olduğunu saptadık.

Statin başlanan grupta kontroldeki PAB değeri başlangıçtakine göre azalma eğilimde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PAB değerindeki azalma her iki statin alt grubunda (hem atorvastatin hem rosuvastatin) da benzer saptanmıştır .

Statin kullanmayan grupta ise kontroldeki PAB değeri yükselme eğilimindedir; ancak buradaki fark da anlamlı değildir.

Bu bulgular statinlerin KOAH'a sekonder PHT tedavisinde kullanılmasına yönelik umut vericidir; ancak bu konuda çok merkezli, kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü aydınlatılması gereken daha birçok nokta bulunmaktadır.

ÖZET

GİRİŞ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Özellikle kardiyovasküler komorbiditelerin hastane yatışı ve mortalite üzerinde belirgin etkisi vardır. Bu komorbiditelerin en önemlilerinden biri KOAH'a ilişkili PHT gelişimidir. PHT gelişimi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve PAB artışının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Primer arteriyel hipertansiyon için geliştirilen özgül tedavilerin KOAH'a sekonder PHT tedavisinde yararı, PAB üzerinde yararlı etkileri gösterilememiştir; bu nedenler bu ilaçların KOAH'ta kullanım endikasyonu yoktur.

Bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun en önemli nedeni hipoksi ve inflamasyondur, daha da önemlisi pulmoner vasküler endotelial disfonksiyondur. Biz de bu patofizyolojiden yola çıkarak statinlerin pleiotropik (antiinflamatuvar, NO sentezini artırıp endotel hücrelerini tamir eden) etkilerinin PAB üzerine olumlu etkisi olup olmadığını araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında KOAH'a sekonder gelişen PHT'ü olan 200 hasta dahil edildi. Hastarın bir kısmına statin tedavisi başlandı; bir kısmına da herhangi bir ilaç verilmeyip diyet ile takip edildi. Bu hastalar ortalama 6 ay sonra kontrole çağrılarak ekokardiyografik olarak ölçülen PAB, lipid profili ve KCFT değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

Statin başlanan grupta kontrolde ölçülen PAB değeri başlangıç PAB değerine göre düşme eğilimdedir; ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:0,795) Statin kullanmayan grupta ise kontrolde ölçülen PAB değerinde başlangıç PAB değerine göre artış mevcuttur ancak aradaki fark anlamlı değildir (p:0,580). Ayrıca statinlerin bu etkisi farklı altgruplarda (atorvastatin ve rosuvastatin alan her iki grupta da) da benzer bulunmuştur. Statin başlanan grupta tedavi süresince herhangi major bir yan etkiye rastlanılmamıştır.

SONUÇ

KOAH'a sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon tedavisinde statin tedavisi anlamlı olmasa da PAB değerinde düşüş sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler:KOAH, PHT, PAB, statin

SUMMARY

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a globally prevalent disease and has a high morbidity and mortality. Coexistent cardiovascular diseases, one of which is pulmonary hypertension (PHT), have a marked impact on hospitalization and mortality rates. Development of PHT is an independent predictor of mortality, and increased pulmonary artery pressure (PAP) is associated with increased mortality as well. Specific treatment modalities used in the management of primary pulmonary arterial hypertension has no shown effect in patients with PHT secondary to COPD. Pulmonary vascular endothelial dysfunction in COPD-related PHT is mainly caused by hypoxia and inflammation. Statins are known to have pleiotropic effects (i.e. antiinflammatory, nitric oxide promoting, endothelioprotective) on endothelial dysfunction. We planned to investigate whether statins have any favorable effect on PAP in patients with COPD.

METHODS

200 patients with COPD-related PHT, referring between January 2015 and January 2017 were included in the study. Some patients were given statins and some were followed with diet. After a mean time of 6 months, parameters of echocardiographic PAP, lipid profiles and liver enzymes were compared.

RESULTS

PAPs were lower compared to baseline in patients using statins although not statistically significant ($p=0.795$). Patients who didnot use statins have higher control PAPs compared to baseline but this was not statistically significant ($p=0.580$). This effect of statins was also found to be similar in the different subgroups (both groups receiving atorvastatin and rosuvastatin). No major side effect was observed in patients on statins.

CONCLUSION

Although not significant, statins provide some decrease in PAP in patients with COPD.

Key words: COPD, PHT, PAP, statin

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009.
3. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1 (ek 1): 1-25.
4. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33
5. Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 41-57.
6. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51: 348-50.
7. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 49-52.
8. Yıldırım N. KOAH fizyopatolojisi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 58-70.
9. Demir G, Acıcan T. KOAH'ta klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 35-48.
10. Tetikkurt C. KOAH'ta klinik. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 71-3.
11. Altın S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında klinik özellikler. Klinik Aktüel Tıp Solunum Forumu 2007;1:5-8.
12. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. Eur Respir J 2007; 30: 993-1013.

13. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
14. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of spirometric impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:727-35.
15. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016;21:1227-34.
16. Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A, et al. Turkish Thoracic Society-COPD Comorbidity Group. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2016;64:292-301.
17. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:95- 109.
18. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:871-88.
19. Divo M, Cote C, de Torres J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
20. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
21. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:647-62.
22. Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology* 2012;17:627-38.
23. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2013;8:e60532.

24. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
25. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;341:209-18.
26. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003;50:663-7.
27. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016;13:399-406.
28. Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks* 2004;52:52-5.
29. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
30. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
31. Ni H, Nauman D, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1998;158:1231-6.
32. Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respir Med* 2010;104:690-6.
33. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016;48:880-8.
34. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016;16:97.
35. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:715-20.

36. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
37. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
38. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119
39. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
40. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-758.
41. Barbera JA . KOAH'ta Pulmoner Vasküler Yapılar. In: Rennard SI, Rodriquez-Roisin R, Huchon G, Roche N. Türkçe çeviri editörü: Sayiner A, (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Klinik Tedavisi. İkinci baskı. İstanbul: 121 Medikal Yayıncılık Eğitim ve İletişim Hizm. Tic. Ltd. Şti; 2009;10:189-210.*
42. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002;7:3-13.
43. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166–74.
44. Koldaş L. KOAH'ta Pulmoner Hipertansiyon. In: Umut S, Yıldırım N (eds). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş; 2005;18:201-214.*
45. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.

46. Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: A scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301-12.
47. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
48. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A casecontrol study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2653-8.
49. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *AJRCCM* 2002; 166: 333-9.
50. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
51. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. Importance of Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 1995;107:1193- 1198
52. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164
53. Maloney JP. Advances in the treatment of secondary pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:139-143.
54. Valerio G, Bracciale P and D'Agostino AG. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:15-21.
55. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-628.
56. Endres M. Statins: Potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 31-5.

57. Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, et al. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: A population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 265-73.
58. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007; 131: 1006-12.
59. Moosavi SAJM, Raji H, Faghankhani M, Yazdani R, Esmaeili M. Evaluation of the Effects of Atorvastatin on the Treatment of Secondary Pulmonary Hypertension due to Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013; 15: 649-54.
60. Lee TM, Chen CC, Shen HN, Chang NC. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116497–505.
61. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest*. 2005;127: 1446-52
62. Wilkins MartinR, Ali Omar, Bradlow William, Wharton John, Taegtmeyer Anne, Rhodes ChristopherJ, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181: 1106-13
63. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1373-8
64. Lawes CM, Thornley S, Young R, Hopkins R, Marshall R, Chan WC, Jackson G. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J*. 2012 ;21: 35-40
65. Søyseth V¹, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29: 279-83.
66. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Simvastatin in the treatment of asthma: lack of steroid-sparing effect. *Thorax* 2010;65: 891–896.

EKLER

Ek 1:mMRC NEFES DARLIğI SKALASI

Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor Derece 4 Nefes darlığım yüzümden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Derece 4	Nefes darlığım yüzümden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Ek 2:KOAİ DEğERLENDİRME ANKETİ CAT (COPD ASSESSMENT TEST)

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler	Skor
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/ daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	