

---

# Güncel verilerle kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon

Zeynep Pınar ÖNEN, Gülseren KARABIYIKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

### *Güncel verilerle kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon*

*Kronik solunum hastalıklarına ikincil pulmoner hipertansiyon (PH), uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Görülme sıklığı nedeniyle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ise, bu grupta karşılaşılan en sık PH nedenidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda PH'nin uyku, atak ve egzersiz sırasında belirginleşmesine karşın ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)'nın 20-35 mmHg arasında değiştiği görülür. Sadece sınırlı sayıdaki hastada, ortalama PAB değeri > 35 veya 40 olan, ağır PH görülür. Ayrıca bir diğer hasta grubu vardır ki hava yolu obstrüksiyonu sınırlı olmasına karşın, PAB değerleri çok yüksektir, bu nedenle orantısız PH olarak tanımlanırlar. Her iki grubun da tanıdan tedaviye kadar, daha dikkatli incelenip idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi değerlendirilmesi uygun olacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, orantısız pulmoner hipertansiyon, ağır pulmoner hipertansiyon.

## SUMMARY

### *Update on pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*

Zeynep Pınar ÖNEN, Gülseren KARABIYIKOĞLU

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

*Secondary pulmonary hypertension (PH) is a well known possible feature in patients with chronic respiratory diseases. Owing to its frequency advanced chronic obstructive pulmonary disease is the most common cause of PH. The studies that have focused on this topic have shown that PH is frequent during sleep, exacerbations or exercise but mean pulmonary ar-*

---

#### **Yazışma Adresi (Address for Correspondence):**

Dr. Zeynep Pınar ÖNEN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Dikimevi  
ANKARA-TURKEY

e-mail: zponen@yahoo.com

tery pressure (PAP) is usually between 20 to 35 mmHg. Limited number of patients have severe PH, which is defined as > 35 or 40 mmHg. Unfortunately, there is another subset of patients whom have minimal airway obstruction with greater PAP values called as out of proportion. These two groups need special interest for further evaluation diagnosis and treatment strategy.

**Key Words:** Pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, out of proportion pulmonary hypertension, severe pulmonary hypertension.

Pulmoner hipertansiyon (PH), birbirinden farklı nedenlere bağlı ortaya çıkan, pulmoner arter basıncı (PAB)'nın yükselmesiyle sonuçlanan, hemodinamik bir süreçtir. Son iki dekatta, yapılan çalışmalardan pek çok bilgi edinilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, tanıdan tedaviye kadar her konuyu içeren kılavuzlar yayınlanmaktadır. PH, tüm kılavuzlarda, alta yatan patolojilerin benzerliğine göre, beş alt gruba ayrılmıştır. Yeni yayınlanan kılavuzlara göre, akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili PH, daha önceki kılavuzlarda olduğu gibi halen grup 3'te yer almaktadır (1-3). Bu grupta, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ise görülme sıklığı nedeniyle, sekonder PH'ye yol açan, en önemli neden olarak karşımıza çıkmaktadır (4,5). Ayrıca, KOAH olgularının morbidite ve mortalitelerinin en önemli nedeni de sekonder PH'dir. Klinisyenlerin çok sık karşılaştığı, neden-sonuç ilişkisi ile giden bu tablo, idiyopatik pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH)'dan daha sık karşımıza çıkmaktadır. Ancak tanıdan tedaviye kadar tamamen farklı bir tablo olduğu için, bu derlemede güncel veriler eşliğinde, KOAH'da PH'nin değerlendirilmesi planlanmıştır.

### TANIM

KOAH'a bağlı PH ilk olarak, istirahat sırasında ortalama PAB > 20 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır (6). Bu tanım idiyopatik PAH'dan bir miktar farklıdır (1-3). İdiyopatik PAH tanımılamasında ortalama PAB değerinin > 25 mmHg olması gerekmektedir (1-3).

KOAH'larda da aynı tanımlamanın kullanılması, üçüncü dünya PAH sempozyumunda önerilmiştir. Buradan yola çıkarak, birkaç çalışmada ortalama PAB değerinin > 25 mmHg olduğu olgular PH olarak kabul edilmiştir (7,8). Ancak son yapılan, dördüncü dünya PAH sempozyumunda, akciğer

hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili PH olgularında, tanımlamada geçerli olan daha önceki değerler (istirahat sırasında ortalama PAB > 20 mmHg) kullanılması tekrar kabul edilmiştir (1-3).

Sağlıklı erişkinlerde, 50 yaş altında, ortalama PAB değeri istirahat sırasında 10-15 mmHg arasında değişmektedir. Yaş ilerledikçe basınç her 10 yıl için sadece 1 mmHg artacağından, > 20 mmHg'lık değer, hemen daima patolojiktir (9). Bu nedenle, son sempozyumda verilen kararın daha uygun olduğu söylenebilir.

KOAH'da ağır PH tanımı ile ilgili farklı kabuller bulunmaktadır. Çalışmalara bakıldığında; hastalığın stabil döneminde, ortalama PAB değerinin > 35 veya > 40 mmHg'ya yükselmesinin, ağır PH şeklinde kabul edildiği görülür (10). Ancak yine de ağır PH tanımlaması için henüz fikir birliği bulunmamaktadır.

KOAH'da PH öyküsüne bakıldığında, egzersiz sırasında ortalama PAB değerinin > 30 mmHg olması şeklinde bir tanımlamanın uzun süre kullanıldığı görülür. Ancak, yapılan egzersiz ile ilgili standardizasyon olmaması ve egzersiz sırasında sağlıklı kişilerde de basınç artışlarının yüksek değerlere ulaşabilmesi gibi nedenlerle yalnızca pozitiflik değeri yüksek olan bir tanı yöntemi olarak kabul görmektedir ve yeni kılavuzlarda tanımlamadan tamamen çıkarılmıştır (1-3).

### EPİDEMİYOLOJİ

KOAH'da PH insidansı ve prevalansı ile ilgili çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bunun nedenleri arasındaki en temel sorun, KOAH olgularında PH tanısının konulmasıyla ilgilidir. Günlük pratikte tam aksi gibi görünse de; PH için kabul edilen sınırların farklılığı, hastalığın stabil evresinde ölçümlerin yapılması, kullanılan tanı yöntemlerinin istirahat/egzersiz sırasında uygulanması

ve invaziv/noninvaziv tanı yöntemleri gibi tamamen metodolojik farklılık göstermesi gibi ciddi sorunlar bulunmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ise, epidemiyolojik istatistik çalışma yapılmasına uygun olmayan, kesitsel verilerden oluşmaktadır. Diğer taraftan, KOAH'da PH tanısı için altın standart olan sağ kalp kateterinin, tarama amaçlı kullanımı etik nedenlerle uygulanamamaktadır. İnvaziv olmayan tanı yöntemleri arasında bugün için önerilen en iyi yöntem ise Doppler ekokardiyografi (EKO)'dir (11). Ancak KOAH olgularında Doppler EKO ölçümlerinin yapılması ile ilgili önemli sorunlar bulunmaktadır ve elde edilen değerler hemodinamik ölçümlerle uyumlu olamamaktadır (12).

Literatür incelendiğinde çalışmaların genel olarak hastane kaynaklı verilere dayandığı görülür. Sadece 20 yıl önce Williams ve Nicholl tarafından İngiltere'de yapılan bir çalışmanın, toplumsal değerlendirmeden elde edilen verilerden oluştuğu görülür (13). Bu çalışmada 45 yaş üstü popülasyonda, parsiyel oksijen basıncı < 55 mmHg ve FEV<sub>1</sub> < %50 olan olgulardan PH gelişme olasılığı olanların %0.3 olduğu görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre aynı bölgede 60.000 olgunun uzun süreli oksijen tedavisi alması gerektiği ve PH gelişme riski olduğu gösterilmiştir. Ancak son yıllarda, Avrupa ülkelerinde yaşayan erişkinler arasında KOAH insidans ve prevalansının artış gösterdiği ve olası prevalansın %6.2'ye arttığı gösterilmiştir (14). 1985 yılındaki çalışmaya göre kıyaslandığında PH gelişme olasılığının en az %100 oranında arttığı söylenebilir.

Oswald-Mammosser ve arkadaşları 151 KOAH olgusuna sağ kalp kateteri uygulamışlardır. PH tanımını, istirahat sırasında ortalama PAB değerinin  $\geq 20$  mmHg ve/veya egzersiz sırasında  $\geq 30$  mmHg olması şeklinde kabul etmişlerdir. İstirahat sırasında KOAH olgularının %21'inde, egzersiz sırasında da %66'sında PH olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada, artan PAB değerinin, istirahat sırasındaki arter kan gazı satürasyonu ile arasında ilişkili bulunmazken, FEV<sub>1</sub> değeri ile ters orantı bulunmuştur (15).

Ulusal amfizem değerlendirme ve tedavi (NETT) çalışmasında ise Scharf ve arkadaşları

120 amfizem olgusuna sağ kalp kateteri uygulamışlardır. Tanımlamalarında ortalama PAB değeri  $\geq 20$  mmHg olan olgular hafif PH, 21-35 mmHg arasında değişen olgular orta derecede PH ve > 35 mmHg olan olgular ise ağır PH şeklinde sınıflanmıştır. Çalışma sonucunda olguların %85'inde orta derecede PH görülürken sadece %5'inde ağır PH görülmüştür (16). Daha önceki çalışma ile kıyaslandığında, olguların hava yolu obstrüksiyonları daha ileri derecedeymiş (ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri %27) (15). Yine bir önceki çalışmada olduğu gibi istirahat sırasında elde edilen arter kan gazı satürasyonları ve ortalama PAB değeri arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak regresyon analizi sonuçları, ortalama PAB değerinin, difüzyon kapasitesi ve FEV<sub>1</sub> değerleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir (16). Bu iki çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak, bozulan akciğer fonksiyonlarının PH olasılığını artırdığı varsayımı yapılabilir. Ancak artmış hava yolu obstrüksiyonu (düşük FEV<sub>1</sub>) ve PH (artmış ortalama PAB) gelişimi arasındaki ilişkinin özellikleri henüz bilinmiyor.

Thabut ve arkadaşları, volüm küçültücü cerrahi ve akciğer nakli planlanan 115 KOAH olgusuna sağ kalp kateteri uygulamışlardır. Hemodinamik verileri değerlendirirken, PH için tanımlamalarında, diğer çalışmalardan bir miktar yüksek olan bir sınır değer (ortalama PAB değerinin > 25 mmHg olması) kabul edilmiştir. Orta derecede PH tanımında, ortalama PAB değeri ise 35-45 mmHg gibi daha yüksek sınıra çekilmiş ve dolayısıyla ağır PH içinde sınır değer 45 mmHg'ya yükseltilmiştir. Sınırlar yükseltilmiş olmasına rağmen, dikkat çekici bir şekilde, diğer çalışmalara göre PH prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan, yine artırılan sınır değerle ilişkili olabilecek bir oranda, ağır PH görülme oranı düşük bulunmuştur (%3.7). On altı olguda ise hava yolu obstrüksiyonu sınırlı olmasına rağmen, orantısız bir şekilde artmış ortalama PAB değerine rastlanmıştır. Yine diğer çalışmalardan farklı olarak, ortalama PAB değerinin, arter kan gazındaki düşük oksijen basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Bugün için, diğer çalışmalarla farklılık gösteren bu durumun tanı ve tedavi de nasıl bir rol oynayabileceğini ön görmek mümkün değildir.

Kesler ve arkadaşları KOAH olgularında PH insidansını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 131 KOAH olgusuna tekrarlayan sağ kalp kateteri uygulamışlardır. Bazal kateter verilerine bakıldığında, istirahat sırasında, olguların tamamının ortalama PAB değerinin normal sınırlarda olduğu (< 20 mmHg) görülmüştür. Egzersiz sırasında ortalama PAB değeri yüksek olan (> 30 mmHg) ve olmayan olgular ikiye ayrılarak izleme alınmıştır. Tekrarlayan sağ kalp kateterlerinden elde edilen verilere bakıldığında, egzersiz sırasında PH gelişen olgularda zaman içerisinde istirahat de PH geliştiği görülmüştür. Ancak PH derecesine bakıldığında ise hafif derecede bir PH ortaya çıktığı ve bazal değerlendirmelerde egzersiz sırasında PH görülen olgularda bu oranın daha yüksek olduğu görülmüştür. Yıllık ortalama PAB değerinde karşılaşılan artışın ise 0.4 mmHg düzeyinde kaldığı görülmüştür (18).

KOAH'a sekonder PH tanısı için sağ kalp kateteri yapılan en büyük seri ise Chaouat ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. KOAH tanısı olan 998 olguya sağ kalp kateteri yapılmış, 27 olguda ortalama PAB değeri < 40 mmHg bulunmuş ve ağır PH tanımlaması yapılmıştır. Bu olgular tekrar değerlendirildiğinde sadece 11 (%1.1) olguda PH için ek risk faktörü bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada PH olan olgulardan rando-mize olarak 30 olgudan oluşan bir kontrol grubu seçilmiştir. Ağır PH olgularının hava yolu obstrüksiyonlarının hafif ve orta derecede olduğu, ancak hipoksemilerinin daha derin ve difüzyon kapasitelerinin de daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmayı diğer çalışmalardan ayıran en önemli özelliği ise, PH prevalansının en düşük düzeyde olmasıdır (19).

Literatür verilerinden elde edilen bilgilere bakıldığında, KOAH olgularında PH insidansı ve prevalansı ile ilgili şu yorumlar yapılabilir. KOAH olgularında PH genellikle hafiftir ve ağır PH görüldüğünde mutlaka eşlik eden etyolojileri araştırmak gerekmektedir. Her ne kadar KOAH olgularında PH derecesi hafif ve orta seviyelerde kalsa da bazen hava yolu obstrüksiyonuyla orantısız ağır PH görülebilir. Bu grup tamamen farklı bir hasta profili olarak değerlendirilmelidir. Temel özellikleri ile İPAH'a benzediği için orantısız PH tanımı ile deneyimli merkezlere refere edilerek tanı ve tedavisi KOAH'da PH'den farklı yapılmalıdır (20).

## PATOLOJİ

KOAH'da PH gelişiminde, bugüne kadar ortaya koyulmuş en önemli morfolojik patoloji, pulmoner arter ve arteriyollerin yeniden yapılanmasıdır. Damar duvarının her üç tabakasında da yeniden yapılanma görülür. Muskularizasyon dışı tabakaya kadar uzanırken, intima tabakasında kalınlaşma ve buna bağlı lümen daralma görülür (21).

Pulmoner damarların yeniden yapılanması, akciğerdeki damarların duvarlarının yapısal ve fonksiyonel olarak değişime uğramasıdır. Bu değişim süreci akciğerin düşük dirençli damarlarındaki bir hasara yanıt olarak ya da hipoksi gibi bir uyarı ile başlar. Proksimaldeki damarlarda olan hasarları başlatan bir diğer patoloji ise sinsi seyirli damar içi basınç artışıdır. Laplace kuralına göre, kronik seyirli lümen içi basınç artışı ile damar duvarı kalınlaşırken aynı zamanda da güçlenir (21,22).

### Laplace Kuralı

$$\text{Basınç} = \frac{\text{Tanjansiyel gerim}}{\text{Çap}}$$

Lümen içi basınç artışına bağlı duvarlarda düz kas hücresi ve hücre dışı bağ dokusu artarken (çap) vazodilatasyon kapasitesi azalır. Bütün bu süreç artan basınca uygun yanıt verememekle başlar, pulmoner damar direncinin artışı (PVR) ile devam eder ve PH ile sonuçlanır (21,22).

Yapılan çalışmalarda, KOAH olgularının hastalık evrelerinden bağımsız, damarlarında yeniden yapılanma olduğu çok uzun yıllardır gösterilmiştir (23-25). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, akciğer fonksiyonları normal sınırlarda olan, ama sigara içen kişilerde pulmoner musküler arterlerde, intima tabakasında kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (21). Bütün bu çalışmaların sonucunda söylenebilecek en önemli gözlemsel veri ise; KOAH olgularında pulmoner damara ait lezyonların hastalığın çok erken dönemlerinden itibaren olduğu ve sonuç olarak PH'ye yol açabileceğidir. Bu tür yapısal değişiklikler ise muhtemelen sigara içilmesi, hipoksi, hiperkapni ile pulmoner arterlerde tetikle-

nen, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (21). Hayvan modelleri ise; CO<sub>2</sub> artışı ve pH düşüşünün eşlik ettiği durumlarda, hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstrüksiyonun daha da arttığını göstermektedir. Hipoksi, ayrıca endotel hücrelerinden sitokin salınımını uyararak, damar duvarında hipertrofiye ve hücre dışı matris tabakasında da artışa yol açabilir. Bütün bu yeniden yapılanma ise vasküler fonksiyonlara etki ederek PH gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak erken dönemde ortaya çıkan bu yapısal değişikliklerin, klinik önemi bugün için bilinmemektedir.

### Polisitemi

Sekonder polisitemi, aslında hipoksemiye adapte olmak için verilen bir yanıttır. Fakat, savunma mekanizması olarak artan eritrosit hücreleri nedeniyle, pulmoner vasküler tonus artışı da olabilir. Bu nedenle polisiteminin KOAH olgularında PH gelişiminde rolü olabileceği düşünülebilir. Ancak KOAH olgularında, henüz yeterli çalışma ve kanıtı dayalı veriler bulunmamaktadır.

### İnflamasyon

Kronik olarak sigara dumanı ile temas eden hava yollarında, inflamasyon tetiklenir ve bu durum aynı zamanda pulmoner vasküler yatakta da yapısal değişikliklere yol açar. Bu yapısal değişik-

likler arasında, intima tabakasında fibrozis artışı ve muskularize olan damarların sayı ve yoğunluğunun artışı en iyi bilinenleridir. Bu yapısal değişiklikleri, hangi inflamasyon sürecinin tetiklediği ise tam olarak bilinmemektedir. Literatüre bakıldığında monokralin, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve C-reaktif protein (CRP)'in KOAH olgularında PH gelişimine yol açabildiğine dair kanıtlar görülmektedir (26).

### KOAH'DA PH MEKANİZMASI

Ortalama PAB= Pulmoner kapiller wedge basıncı (PWB) + [kardiyak output (CO) x pulmoner vasküler direnç (PVR)] formülü ile hesaplanır. KOAH'da görülen PH prekapiller tiptedir. Yani yukarıda gösterilen formülde yer alan faktörlerden sadece PVR artışına bağlı PAB artışı sağlanmaktadır. KOAH'da PVR artışına katkıda bulunan faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir (5,27).

Temel olarak ortalama PAB artışına etki eden, sol kalp yetmezliklerinde görülen PWB artışı, izole KOAH olgularında geçici ve tama yakın geriye dönüşlüdür. Atak sırasında intratorasik basınç artışına bağlı PWB artışı geriye dönüşlü ve hafif derecedir. Bu nedenle ölçülen ortalama PAB üzerinde kalıcı olmayan ve çok hafif düzeyli bir yükselme dışında etki edemez. Egzersiz sırasında ortaya çıkan ventriküler diyastolik dis-

**Tablo 1. Kronik solunum sistemi hastalıklarında pulmoner vasküler direncini artıran sebepler.**

#### Anatomik sebepler

- Pulmoner vasküler yatağın hasarı (obstrüksiyonu ve/veya destrüksiyonu)
  - Amfizem
  - Fibrozis
  - Tromboembolizm

#### Fonksiyonel sebepler

- Alveoler hipoksi
  - Akut hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon
  - Kronik hipoksemiye bağlı pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanması
- Hiperkapni ve asidoz
- Hiperviskozite
- Polisitemiyeye sekonder hipervolemi
- Mekanik sebepler
  - Alveoler damarların kompresyonu

fonksiyon ise PWB'de geriye dönüşlü ve hafif derecede bir artışa neden olur. Tekrarlayan atak ve hastalık ilerlemesi ise hiçbir zaman sol kalp yetmezliğinde görülen derecelerde PWB artışına yol açamaz. Sonuç olarak, PWB tarafından oluşturulan PAB artışı geçici ve çok hafiftir (28).

Diğer taraftan pompa fonksiyonlarının korunduğu ve sadece; atak, uyku ve egzersiz sırasında geçici bir artış gösteren CO, izole KOAH olgularında hemen daima normal sınırlardadır. Sadece vasküler yataktaki doğrudan ve dolaylı değişikliklerden etkilenen PVR artışı ortalama PAB değerinin yükselmesine neden olduğu için izole KOAH olgularında hastalık hangi evrede olursa olsun hafif-orta dereceli bir PH görülür (28).

### Hipoksik Vazokonstrüksiyon

Küçük arter ve arteriyollerde akut gelişen hipoksik vazokonstrüksiyon lokal ventilasyon perfüzyon ilişkilerini sağlamak için geliştirilen bir savunma mekanizmasıdır. Hipoksik alanlarda lokal pulmoner vazokonstrüksiyon geliştiğinde kan akımı yeterli ventilasyon olan alanlara kayar ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği düzeltilmeye çalışılır. Hipoksiye akut vazokonstrüktör yanıt yararlı olsa da kronik hipoksik vazokonstrüksiyon pulmoner arterleri daraltır ve yukarıda tanımlanan muskularizasyonu uyarır. Sonuçta periferik vasküler direnç artar ve PH gelişir. Hipoksik vazokonstrüksiyon pulmoner vasküler yataktaki önemli bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) üretimini etkiler. NO üretimindeki azalma pulmoner damar yatağının gevşeyememesine ve aynı zamanda vasküler düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Bu yapısal değişiklikler trombosit agregasyonunu artırır, in situ trombüs oluşumuna neden olur ve periferik vasküler direncin artmasına yol açar. Pulmoner vasküler yatağın azalmasına bağlı gelişen PH geri dönüşümsüzdür (29).

Vasküler endotel, hipoksi tarafından uyarılan PH gelişiminde çeşitli mediyatörlerin salınımında rol oynar. Önemli bir mediyatör olan endotelin-1 (ET-1) aynı zamanda kuvvetli bir endojen vazokonstrüktördür. ET-1, endotelial hücreler tarafından hipoksi durumunda salgılanır. ET-1 varlığı damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişine neden olur. Aynı zamanda vaskü-

ler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PGF) A ve B gibi çeşitli endotelial büyüme faktörleri kronik hipoksi olan çeşitli durumlarda artış gösterir. Bu büyüme faktörleri endotelial hücre proliferasyonunda, vasküler hasarda ve pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılandırılmasında önemli roller oynar (30). Anjiyotensin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) hipoksi tarafından indüklenmiş PH'de sağ ventrikül hipertrofinin patogenezinde benzer rol oynar. Rat modellerinde hipoksiye sekonder PAH ve daha sonra sağ ventrikül hipertrofi gelişimi sağ ventrikül membranına bağlı ACE aktivitesinin artışı ile olur. Kronik hipoksili hayvanlarda ACE inhibitörü ile tedavi sağ ventrikül hipertrofini ve fibrozisini azaltır (31).

Kronik alveoler hipokseminin tetiklediği vazokonstrüksiyona sekonder gelişen PH sağ ventrikül art yükünü artırarak kor pulmonaleye neden olur. Hipoksemi ile seyreden akciğer hastalıklarına bağlı oluşan PH oluşum mekanizmalarına yönelik en iyi tanımlanmış örnek KOAH'a bağlı PH'dir. Buna göre PH aşağıdaki nedenlerle gelişir:

1. Amfizem nedeniyle pulmoner vasküler yatağın kaybı,
2. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyona bağlı olarak PVR'de artış,
3. Hiperkapni ve asidoza bağlı vazokonstrüksiyon,
4. İnflamasyon sonucu oluşan vazokonstrüktif ve remodelling yapıcı mediyatörlerin salınımı,
5. Polisitemi nedeniyle pulmoner kan akımına karşı direnç oluşması,
6. Arteriyel hipoksemi sonrası gelişen sistemik arter vazodilatasyonu sonucu kardiyak atım ve pulmoner kan akımında artış,
7. Akciğerdeki hiperinflasyon sonucu pulmoner vasküler yatağa bası olması (32).

### Pulmoner Vasküler Yatağın Konstrüksiyonu

Hipoksik vazokonstrüksiyon dışında pulmoner damarların dıştan basılanması da KOAH'da bir diğer PH mekanizmasıdır. Orta-büyük çaplı pulmoner arterler hiler veya mediastinal metastatik

tümörler, fibrozis ve primer pulmoner tümörler tarafından baskıya uğratılabilir. Ayrıca, büyük damarlar kronik tromboembolik hastalık, infeksiyonlar ile de tıkanabilir. Pulmoner vasküler yatağın konstrüksiyonu aynı zamanda KOAH'a sekonder PH'de de önemlidir. Asidoz ve sekonder polisitemi, hasarlanmış pulmoner vasküler yatakta kan akımı direncine neden olur (29).

### KOAH'DA PH'NİN ÖZELLİKLERİ

#### İstirahatte ve Stabil Dönemde

KOAH'da PH'nin en temel özelliği hafif veya orta derecede olmasıdır. İstirahat sırasında ortalama PAB değeri 20-35 mmHg arasında değişir (5,10). Bu hafif basınç yüksekliğinin yıllar geçse de artış göstermemesi diğer kronik pulmoner patolojilere sekonder gelişen PH özellikleri ile benzerdir. Oysa İPAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) da ortalama PAB değerleri genellikle 40 mmHg'nın üstündedir ve bazı hastalarda çok daha yüksek değerlere ulaşabilir.

KOAH'da PH evresinin ağıra doğru ilerlemesi durumunda; atak, eşlik eden hastalık (KTEPH, uyku ile ilişkili bozukluklar, vb.) ve orantısız PH kavramı akla getirilmelidir.

#### Atak, Egzersiz ve Uyku Sırasında KOAH'da PH

KOAH'da atak dönemlerinde hipokseminin derinleşmesi ve hiperkapninin artması nedeniyle solunum yetmezliği ortaya çıkar. Bu durum ise intratorasik basınç artışına bağlı PWB'yi artırır ve dolayısıyla PAB değerinin yükselmesini tetikler. Atak tablosu düzelince ortalama PAB değeri bazal seviyelerine kadar geriler. Ortalama PAB artışı, hipoksik vazokonstrüksiyon nedeniyle hipokseminin derinleşmesiyle paralellik gösterir (20).

Sağlıklı erişkinlerde sabit yükte yapılan egzersiz sırasında PVR düşer. Oysa hafif bile olsa ortalama PAB değeri yüksek olgularda PVR düşemez ve dolayısıyla yapılan iş tolere edilemez ve ortalama PAB değeri beklenen değerlerden daha fazla artar. Bu sebeple KOAH olgularında PH gelişirse merdiven çıkmak ve hatta düz yolda yürümek bile var olan PH'nin ilerlemesine neden olur (20,21).

KOAH istirahat sırasında ve uyanırken hipoksemi görülen olguların uyku sırasında bakılan arter

kan gazlarında hipoksemilerinin daha da derinleştiği görülür. Hipokseminin uyku sırasında derinleşmesi, özellikle hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM döneminde daha belirgindir. Bu değişiklikler KOAH olgularında, apneden bağımsız bir şekilde karşımıza çıkar. Uyku sırasında görülen bu ataklar, istirahat sırasında görülen ortalama PAB değerinde 15-20 mmHg'lık yükselmelere neden olabilir ve hipoksik vazokonstrüksiyonu taklit edebilir (5).

KOAH'da PH her ne kadar hafif derecede olsa da ataklar, egzersiz ve uyku sırasında geçici yükselmeler olur. Bu durum, ard yük artışına neden olur ve sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir.

### ORANTISIZ PH

Daha önce değinildiği gibi, KOAH'da PH hafif ve orta derecelerdir. Ortalama PAB değerleri ise 20-35 mmHg arasında değişir. Hastaların küçük bir kısmında ise 35 veya 40 mmHg'nın üzerine çıkan bir ortalama PAB değeri görülebilir. Artık bu olgulara orantısız PH tanımlaması yapılmaktadır. Bu olguların sayı ve sıklığını belirlemeye çalışan sınırlı sayıda çalışma vardır. Karabıyıkoglu ve arkadaşları tarafından KOAH olgularında uygulanan 180 sağ kalp kateteri sonuçlarından da sadece %3.9 olguda ağır PH olduğu ve orantısız PH sınıflamasına girdiği bizim klinik tecrübelerimizle de ortaya konulmuştur (7,10,16,33,34).

Bu hastaların parankim patolojileri yaygın olmasına, solunum fonksiyon testlerinde düşük düzeyde bir hava yolu obstrüksiyonu olmasına rağmen ortalama PAB değerleri beklenen değer üzerinde. Ayrıca, hipoksemi ve hipokapni ortalama PAB değeri düşük olan olgulara göre daha belirgindir. Bu nedenle bu olgulardaki temel patolojinin vasküler yataktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu alt grupta kardiyak out-put düşük ve hipokapni olduğu için İPAH grubuna benzetilmektedir. Bu olguların sayıları çok az olup İPAH konusunda deneyimli merkezlerde, İPAH gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir.

### KOAH'DA PH TANISI

PH tanısı için, şüphe uyandırması konusunda ısrarla vurgulanan nefes darlığı ve egzersiz intoleransı, KOAH olgularında PH şüphesinde kullanı-

lamamaktadır. Çünkü bu hastaların, hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle, nefes darlığı ve egzersiz intoleransı şikayetleri zaten bilinmektedir. Şikayetlerindeki artışları ise, genellikle atakla ilişkilendirildiği ve atak sırasında ortalama PAB değeri geçici bir şekilde arttığı için doğru yorumlanamayabilir.

Fizik muayene bulguları tüm PH olguları için benzerdir. Ancak KOAH'a bağlı PH olgularında hastalık evresi hafif ve orta düzeyde olduğu için İPAH olguları kadar belirgin bulgular genellikle izlenmez. Periferik ödem KOAH olgularında genellikle ilerleyen evrelerde görülür ve sağ kalp yetmezliği ile aynı anlama gelmemelidir.

Elektrokardiyogramın KOAH olgularında PH tanısı konusunda güvenilirliği ve duyarlılığı %20-40 arasında değişir. Radyolojik inceleme ise PH için yeterince özgün değildir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kardiyak ve pulmoner vasküler değerlendirme için etkin bir yöntem olsa da temel sorun KOAH olgularında rutin inceleme amaçlı kullanılmaz (35).

KOAH Doppler EKO bugün için önerilen en iyi noninvaziv tanı yöntemidir (11). Triküs pit jet akımı (TR)'nin maksimum velositesinin ölçülmesi, sağ ventrikülden atriya doğru olan akımın Bernoulli yöntemi ile hesaplanmasını sağlar. Gradyent  $4V^2$  (maksimum TR velositesi) değerine eşittir ve sağ atriya basıncının (5 veya 10 mmHg) toplanması ile sağ ventrikül basıncı, dolayısıyla pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilir. Pulmoner arterde stenoz olmadığı durumlarda sağ ventrikül basıncı pulmoner arter basıncına yaklaşık olarak eşittir. Ancak KOAH olgularında TR ölçümleri için görüntü kalitesi genellikle yetersizdir (36). Arcaşoy ve arkadaşları volüm küçültücü cerrahi ve akciğer nakli planlanan 374 KOAH olgusuna EKO yapmışlar ve sistolik PAB ancak olguların %44'ünde ölçülebilmıştır. Ayrıca, sağ kalp kateteri yapılan olgularda ölçümlerin %52 oranında hatalı olduğu görülmüştür (12).

Serum beyin natriüretik peptid (BNP), miyokard dokusunun stresi nedeniyle açığa çıkan ve serum düzeyi artan serolojik bir belirteçtir. Serum BNP düzeylerinin PH olmasa da KOAH olgularında, sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu

bilinmektedir (37). Serum düzeyi artışlarının PAB ile korele olduğu yine son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak tüm bu çalışmalar tek merkezli ve sınırlı sayıda hastalardan olmaktadır. Her ne kadar kronik akciğer hastalığına bağlı PH olgularında biyomarker olarak kullanılabilir gibi görünse de henüz yeterli veri yoktur ve ileri çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyaç vardır (38).

Sağ kalp kateteri tüm PH olgularında olduğu gibi KOAH olgularında da altın standart olma özelliğini koruyor (27,39). Sağ kalp kateteri basınçlarının (PAB, PWB vb.) ve kardiyak out-put değerinin doğrudan ölçümüne izin verir. Böylece venöz PH'nin ekarte edilmesi de sağlanır. Tedavi sonrası tüm ölçümlerin yapılması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi sağlanır. İnvaziv bir yöntem olması en önemli sınırlayıcı faktördür. Her invaziv işlemde olduğu gibi, bazı riskleri olması nedeniyle KOAH olgularında rutin tarama testi olarak kullanılması uygun değildir. Bu nedenle KOAH olgularında PH şüphesi olan olgularda, öncelikle invaziv olmayan EKO yapılmalıdır. Elde edilen basınç değerleri yüksek (sistolik PAB > 50 veya 60 mmHg) olan olgularda ise sağ kalp kateteri yapılarak, venöz PH'nin ekarte edilmesi ve ağır PH olgularının diğer ayırıcı tanıların değerlendirilmesi için de kullanılması önerilmektedir.

KOAH'da PH tanısı akla geldiğinde, PH ile ilişkili diğer durumların mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu olgularda PH'nin zaten beklenmediği, bu nedenle diğer etyolojilerin düşünülmemesi; tanı, prognoz ve tedavi yönünden hatalı bir yaklaşım olabilir.

### PROGNOZ

KOAH'da PH, diğer PH'lerden farklı olarak, yavaş seyirlidir. Genellikle iki-beş yıl süresince PAB değeri sabit kalır. Yapılan bir çalışmada KOAH olgularında PH görüldüğünde 5-12 yıl (ortalama 90 ay) izlemde tutulmuşlardır. Olguların hemen tamamında yıllık ortalama PAB artışı +0.5 mmHg düzeyinde kalmıştır. Ancak parsiyel O<sub>2</sub> değeri düşük olan ve zamanla daha da bozulan olgularda (yaklaşık olarak %30'luk bir grupta) PAB değerinin daha hızlı arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle KOAH olgularının hastalık seyrinin değerlendirilmesinin yanı sıra, PH seyrinin belir-



lenmesi için de düzenli arter kan gazı takibi yapılması önerilmektedir (18,20).

KOAH'da prognozu belirleyen en önemli faktör PAB düzeyidir. Uzun süreli oksijen tedavisi almayan ve PAB değeri yüksek olan olgularda beş yıllık sağkalım yaklaşık olarak %50 oranındadır (40). Diğer taraftan PAB değeri uzun süreli oksijen tedavisi alan olgular içinde en önemli takip parametresidir. Çünkü PAB alveoler hipokseminin süre ve derinliğinin en önemli yanmasıdır (41).

### TEDAVİ

En önemli soru KOAH'da PH tedavi edilmeli mi? Daha önce de bahsedildiği gibi KOAH'da PH hafif ve orta derecededir, ilerleme hızı ise yavaştır. Bu nedenle spesifik tedavilerin gerekliliği tartışmalıdır. Ancak diğer taraftan ataklar sırasında ve egzersiz sırasında (günlük aktivitelerde bile) daha da artan PAB değerleri zaman içerisinde tama yakın geriye dönemez ve kalıcı bir artış gösterebilir. Bu artışlar zaman içerisinde sağ kalp yetmezliği ve mortaliteyi beraberinde getirebilir.

#### Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

Kronik alveoler hipokseminin, KOAH olgularında PH gelişiminin ve ilerlemesinin en temel nedeni olduğu düşünüldüğünde, en mantıklı tedavi uzun süreli oksijen tedavisidir. Bu konuda, bu güne kadar yapılan en önemli iki çalışma; NOTT (Nocturnal Oxygen Treatment Trial) ve MRC (Medical Research Council)'nin yürüttüğü çalışmalarıdır. NOTT çalışmasında seçilen olguların; arter kan gazlarında  $PaO_2 < 55$  mmHg veya  $PaO_2 < 59$  mmHg ve sağ kalp yetmezliğinin eşlik etmesi şartları aranmıştır. Günde 18 saatten fazla oksijen tedavisi alan olguların bir yılın sonunda, PAB değerlerinin 10-12 saat süreyle oksijen tedavisi alanlara göre hafif derecede düştüğü gösterilmiştir (42).

Ağır KOAH olgularında  $PaO_2$  değerleri 40-60 mmHg arasında ise MRC çalışmasına alınmıştır. Diğer çalışmadan farklı olarak bu çalışmada olguların birinci grubu 15 saat/gün olmak üzere 2 L/dakika şeklinde oksijen tedavisi almıştır. Diğer gruba ise oksijen tedavisi verilmemiştir. Olgular beş yıl izlemde kalmış ve sağkalım çalışmaları ortalama 500 gün süreyle tedavi alan ve alma-

yan gruplar arasında değerlendirilmiştir. Sonuçta oda havasında izlenen hastaların ortalama PAB değerlerinin arttığı, oysa düzenli olarak uzun süreli oksijen tedavisi kullanan olgularda PAB değerlerinin sabit kaldığı görülmüştür (43).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, aslında hemodinamik değişikliklerin sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirmek için planlanmamıştır. Ancak, hemodinamik verilerin elde edilebildiği hasta sayısı çok fazla olduğu için, bu iki çalışmanın sonuçları önemlidir. Ayrıca, bu iki pilot çalışma dışında, uzun süreli oksijen tedavisinin, KOAH olgularında PH üzerine hemodinamik etkilerini değerlendiren kapsamlı çalışmalar da bulunmamaktadır. Sonuç olarak bugüne kadar olan veriler ışığında hipoksemik KOAH olgularında uzun süreli oksijen tedavisinin uygulanması PH ve sağkalım üzerine olumlu etkiye sahip olduğu için önerilmektedir (20,42,43).

#### Vazodilatör İlaçlar

Bugüne kadar vazodilatör ilaçlarla ilgili veriler, temel olarak İPAH tedavilerinden elde edilen verilerden oluşmaktadır. Vazodilatör ajanların KOAH'a bağlı PH olgularında kullanılması genellikle gerekmez. Çünkü bu olgularda görülen PH hafif-orta derecede olup, yavaş ilerleme gösterir. İlerlemeyi durdurmak için en etkin tedavi de uzun süreli oksijen tedavisidir. Ayrıca, kullanılacak pulmoner vazodilatörler ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artıracığı için, hipoksemiye daha da derinleştirip, PAB artışını tetikleyebilir.

Nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı, selektif ve etkin bir pulmoner vazodilatördür. Vazodilatör etkisini, siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırarak sağlar. İnhalasyon yolu ile uygulanan NO, KOAH olgularında ventilasyon-perfüzyon uyumunu bozar. Oysa oksijen desteği ile verilen NO bu sorunu çözer. Ancak bu noktada önemli bir uygulama sorunu ortaya çıkar. Her ikisi de inhalasyon sistemi ile verilen ve yarı ömürü kısa olan NO nedeniyle, 24 saat aralıksız 25 parts per milion dozundan verilen, yani uygulanması çok zor olan bir tedavi şeklidir. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde, 40 KOAH olgusunda, NO ve oksijen tedavisinin birlikte uygulanması sonrasında PAB ve PVR düşerken, kardiyak out-put artmıştır (44). Ancak uygulanma-

sı ile ilgili sorunlar bugün için çözülmekten çok uzaktır, bu nedenle yukarıda bahsedilen hemodinamik yararlar, klinik pratikte henüz çok tartışmalıdır.

### Prostasiklinler, Fosfodiesteraz İnhibitörleri ve Endotelin Reseptör Antagonistleri

Prostasiklinler, fosfodiesteraz inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri pek çok çalışmada KOAH olgularında PH tedavisi için denenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında hiçbir yarar sağlanamazken, bazı tek merkezli çalışmalarda klinik etkileri yine tartışmalı bazı olumlu sonuçlar görülmüştür. Bu çalışmalar içerisinde, Stolz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre endotelin reseptör antagonistleri, KOAH olgularında PH tedavisinde kullanılmamalıdır.

Bugün için, tanıdan tedaviye kadar İPAH olgularına benzeyen, “orantısız PH” veya “ağır PH” olarak adlandırılan grup dışında, vazodilatör tedavinin KOAH olgularında kullanımını uygun bulunmamaktadır. Hava yolu hastalığından bağımsız ağır PH olan olgular ise, İPAH konusunda deneyimli merkezlerde, çalışmalar kapsamında, sürekli denetim altında tutularak tedavi edilmelidirler.

### KAYNAKLAR

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
4. Weitzenbulm E, Chaouat A, Kessler R, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Chapter 22. 306-28.
5. Weitzenbulm E, Chaouat A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Circulation*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Arnold, 2004: 374-86.
6. Bishop JM. Cardiovascular complications of chronic bronchitis and emphysema. *Med Clin North Am* 1973; 57: 771-80.
7. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
8. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, NETT Research Group, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914-21.
9. Naeije R. Pulmonary vascular function. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*. London: Arnold, 2004: 3-13.
10. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94
11. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445-9.
12. Arcasoy SM, Chiristi JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
13. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985; 2: 369-72.
14. Boutin-Forzano S, Moreau D, Kalaboka S, et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 695-702.
15. Oswal-Mammosar M, Apprill M, Bachez P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of emphysematous type. *Respiration* 1991; 58: 304-10.
16. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
17. Thabut G, Dauriat G, Stern G, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
18. Kessler R, Faller M, Weitzenbulm E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219-24.

19. Chaouat A, Bugnet AS, Kadoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
20. Weitzenbulm E, Chaouat A, Canuet M, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 458-70.
21. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632-8
22. Morrell NW, Jeffery TK. Pulmonary vascular remodeling. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Circulation Disease and Their Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Oxford University Press, 2004: 44-61.
23. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-9.
24. Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 273-8.
25. Wright JL, Lawson L, Paré PD, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702-7.
26. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 678-87.
27. Weitzenbulm E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-30.
28. Macnee W. Pulmonary circulation: An integrated approach to the treatment of pulmonary hypertension due to hypoxic lung disease. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Circulation*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Arnold, 2004: 398-409.
29. Budev M, Arroliga AC, Wiederman HP, et al. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 233-43.
30. Christou H, Yoshida A, Arthur V. Increased vascular endothelial growth factor production in the lungs of rats with hypoxia induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 768-76.
31. Pelouch V, Kolar F, Ost'adal B. Regression of chronic hypoxia induced pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy and fibrosis: effect of enalapril. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11: 177-85.
32. Nadel De Marco T, RaPABort E. Cor pulmonale. In: Murray and Nadel (eds). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Vol 2. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1545-69.
33. Karabıyıkoglu G, Önen ZP, Akkoca Yıldız Ö. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon. *Toraks Dergisi Bildiri Özetleri Kitabı* 2006; 7: 14.
34. Karabıyıkoglu G, Önen ZP, Akkoca Yıldız O. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 28 :656-7.
35. Oswald-Mammossar M, Oswald T, Nyankiye E, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 419-29.
36. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, et al. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 1991; 12: 103-11.
37. Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, et al. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med* 2009; 48: 503-12.
38. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
39. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
40. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
41. Oswal-Mammosar M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107: 1193-8.
42. Nocturnal Oxygen Treatment Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
43. Report of the Medical Research Council Working Party. Long Term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 681-6.
44. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trials on the effects on pulmonary hemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-93.