

KOAH Patogenezi ve Klinik Gidişinde Pulmoner Embolinin Rolü

Uğur Gönllügür*, İbrahim Akkurt*, Sefa Levent Özşahin*

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Postmortem çalışmalar temel alındığında kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki (KOAH) akut ve kronik solunum yetmezliklerinde pulmoner embolilerin de etiyolojik bir faktör olarak yer alabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan rekürren pulmoner embolilerin pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olabileceği bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon, KOAH 'ın vasküler bir komplikasyonu olduğundan pulmoner embolik süreçler KOAH 'ın patogeneze katkıda bulunabilirler. Biz bu derlememizde pulmoner emboli ile KOAH arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Akciğer Arşivi: 2002; 2: 82-85

Anahtar kelime: KOAH, pulmoner emboli, patogenez

SUMMARY

The role of pulmonary emboli in the pathogenesis and in the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease.

Largely on the basis of postmortem studies, pulmonary emboli have been implicated as an etiologic factor in the acute and chronic respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, it is known that recurrent pulmonary emboli may cause pulmonary arterial hypertension. Because of pulmonary hypertension is a vascular complication of COPD, pulmonary embolic processes may contribute to the pathogenesis of COPD. We researched the association of pulmonary emboli and COPD in this review..

Archives of Pulmonary: 2002; 2: 82-85

Key word: COPD, pulmonary emboli, pathogenesis

Giriş ve Amaç

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progresif seyirli bir hastalık olup zaman içinde pulmoner hipertansiyona sebebiyet vermektedir. Bu hastalıkta ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun tekrarlayan pulmoner embolilere bağlı olma ihtimali vardır (1). Rekürren pulmoner tromboembolilerin kor pulmonaleye sebep olabileceği 1960'lardan önce dile getirilmekteydi (2). 1960'lı yıllarda yapılan postmortem çalışmalarda KOAH 'lı olguların % 28-51'nde pulmoner tromboembolizm gösterilmiştir. Bu da araştırmacılara KOAH 'da ortaya çıkan akut ve kronik solunum yetmezliklerinin etiyopatogenezinde de pulmoner embolinin olabileceğini düşündürmüştür (3). Havig adlı araştırmacı yapmış oldu-

ğu 261 otopsinin 131'nde major pulmoner emboli saptamış, 125 olguda embolinin alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklandığını gözlemiştir. Kalan 6 olguda ise embolinin yeni ve küçük olduğunu bildirmiştir (4). Embolilerin alt ekstremitelerden olduğu kadar sağ kalp boşluklarından da köken alabileceğini ileri sürenler olmuştur (5).

KOAH ve Derin Ven Trombozu

Pulmoner emboli bilindiği üzere bir hastalık değil, venöz trombozun bir komplikasyonudur. Bu trombus de % 87-97 oranında alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) sıklığı bir kısım araştırmacılara göre pulmoner emboli sıklığını yansıtabilir. Diğer yandan derin venlerin incelenmesinde KOAH 'ın anlamlı bir artefakt yaratıcı etkisi yoktur. KOAH olan bir olguda zemindeki perfüzyon

Yazışma Adresi: Dr. Uğur Gönllügür
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
ve Tüberküloz Anabilim Dalı, 58140, Sivas,
e-mail: gonlugur@e-kolay.net

defektleri nedeniyle pulmoner emboli tanısı koymak zordur, dolayısıyla KOAH egzeserbasyonlarında pulmoner embolinin rolünü değerlendirmek pek gerçekçi olamamaktadır. Kaldı ki KOAH'lı bir olguda pulmoner emboli varlığının dokümanite edilmesi zordur, pahalıdır ve birtakım riskleri de beraberinde getirmektedir. İşte tüm bu nedenlerden dolayı bazı araştırmacılar KOAH 'da DVT 'yi araştırmayı daha uygun bulmuşlardır. Prescott ve ark. bu amaçla KOAH olgularında kontrast venografi, radyoaktif fibrinogen, Doppler ultrason, impedans pletismografisi gibi tetkikleri yapmışlar, 45 olgunun sadece 2'sinde (% 4.4) proksimal DVT'yi demonstre edebilmişlerdir. İki olguda ise hastaneye yattıktan birkaç gün sonra distal DVT geliştiği izlenmiştir. Ancak bilindiği üzere distal DVT pulmoner emboli açısından proksimal DVT kadar önemli bir risk yaratmamaktadır. Proksimal DVT saptanan 2 olgunun ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi nondiyagnostik gelmiş ve sadece birine pulmoner anjiyografi yapılmıştır. KOAH'lı olgularda Prescott ve ark.nın bulunduğu toplam DVT sıklığı (% 8.8), myokard enfarktüsü veya diğer postoperatif dönemdeki olgulara göre anlamlı derecede düşüktür (3). Bunun nedeni belki de tütün kullanımının DVT gelişimi üzerindeki inhibitör etkisi olabilir. Prescott 'un serisindeki olguların % 46 'sının aktif, % 95 'nin ise geçmişte sigara içicisi olması da bu kanıyı desteklemektedir (3).

DVT tanısında kullanılan diğer bir yöntem ise indiyumla işaretlenmiş trombositlerdir. Fenech ve ark. bu yöntemle hiç yanlış pozitiflik saptamışlar, ancak birkaç olguda yanlış negatiflik ortaya çıktığından bu tekniğin DVT insidansını normalden daha az gösterdiğini bildirmişlerdir (6). Winter ve ark. bu yöntemle 29 KOAH egzeserbasyonu olan olgunun 13 'nde DVT saptamışlardır. Bu oran Prescott ve ark.nın sonuçlarına göre oldukça yüksek kalmaktadır. Bunun nedeni belki de İskoç ve Kuzey Amerika halkı arasındaki genetik ve çevresel farklılıklardır (1).

KOAH egzeserbasyonunda DVT insidansı stabil KOAH'lılara göre daha fazla ise bu durumda eg-

zeserbasyonlarda profilaktik heparin kullanımı mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Winter ve ark.nın çalışması KOAH egzeserbasyonunda profilaktik heparin kullanımını desteklemektedir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta DVT tanısında kullanılan noninvazif testlerin spesifiteleridir. Doppler ultrason ve impedans pletismografisinin negatif prediktif değeri % 93-94 iken pozitif prediktif değerleri sırasıyla % 33 ile % 25 'e düşmektedir. Bu da pozitif çıkan her 3 veya 4 testten sadece birinin gerçek pozitiflik olduğunu göstermektedir (1).

KOAH'lı Olgularda Klinik/Laboratuvar Olarak Pulmoner Emboli Şüphesi

Pulmoner emboliye ait klinik bulguların nonspesifik olması ve aynı bulguların çoğu zaman KOAH'lı olgularda da gözlenmesi tanıyı zorlaştırmaktadır. Lippmann ve Fein, KOAH'lı bir olguda bronkodilatatör tedaviye yanıt vermeyen dispne durumunda pulmoner emboliden şüphelenilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu olgular hiperkapnik ise ve PaCO₂'de öncekine göre düşüş olmuşsa bunun pulmoner emboli tanısını destekleyeceğini belirtmişlerdir (7). Ancak Lesser ve ark. pulmoner embolisi olan KOAH'luların % 90'nda, olmayanların ise % 92'sinde dispne olduğunu ne bu semptomun ne de PaCO₂ düzeyinin iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini saptamışlardır. Pulmoner emboli gelişen KOAH'lılarda PaCO₂ düşecek diye bir şart yoktur. Embolus, fizyolojik ölü boşluğu arttırarak PaCO₂'yi yükseltebilmektedir. Pulmoner embolisi olan ve olmayan KOAH'lular kıyaslandığında ne radyopatoloji ne de alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti açısından farklılık gözlenmemiştir (8). Hartmann ve ark. da bu bulgulara paralel olarak, klinik bulgulara dayanarak yapılan pulmoner emboli olasılığının KOAH'lı olanlar ile olmayanlar arasında farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir (9).

Pulmoner emboli tanısı için son zamanlarda D-dimer, spiral CT anjiyografi, MR anjiyografi gibi noninvazif yöntemler ortaya atılmıştır. D-dimer

düzeyi enfeksiyonlar dahil pekçok hastalıkta yükselmektedir. KOAH'ı olanlar ile olmayanlarda D-dimer testinin sensitivite ve spesifitesinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemektedir. KOAH mevcudiyeti ne D-dimer testi, ne klinik şüphe ne de pulmoner anjiyografi testlerinin performansını etkileyememiştir (9).

KOAH'da Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Akciğer perfüzyon sintigrafisi 50 mikron küçük-lüğündeki damarlarda bile kan akımını değerlendirmeye olanak sağlayan bir yöntem olup mikroembolilerin gösterilmesinde yeterli bir etkinliğe ulaşmaktadır. Gerek multipl küçük emboliler gerekse KOAH nonspesifik perfüzyon defektleri yaratmaktadır. Genel hasta popülasyonunda multipl nonsegmental defektlerin pulmoner emboli olma olasılığı % 10 veya daha azdır. Normal akciğer grafisi olan olgularda nonsegmental defektlerin en sık nedeni obstrüktif akciğer hastalıklarıdır (10).

Alderson ve ark. yüksek olasılıklı sintigrafi çıkan KOAH'lı olguların % 86'sında, orta olasılıklı sintigrafi çıkanların % 2'sinde ve düşük olasılıklı sintigrafi çıkanların % 7'sinde emboli saptamışlardır (11). Hartmann ve ark.nın çalışmasında KOAH'lıların % 75'nde, KOAH'ı olmayanların % 51 'nde perfüzyon defektlerine rastlanmıştır. KOAH'lıların defektleri diğer gruba göre daha büyük ve segmental olma eğiliminde bulunmuştur. 67 KOAH olgusunun analiz edildiği bu çalışmada yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu gelenlerin % 79'nda, orta/düşük olasılıklı gelenlerin % 13'nde, normal sonuç gelenlerin % 0'nda pulmoner emboli saptanmış ve bu oranlar KOAH'ı olmayan gruba yakın bulunmuştur (9). Buraya kadarki bilgilere dayanarak söylenecek şey KOAH 'lı bir olguda yüksek olasılıklı veya normal sintigrafi sonucu gelmişse ileri tetkike gerek olmadığıdır. Aynı şey belki düşük olasılıklı sintigrafi sonucu için de söylenebilir. Lesser ve ark., düşük klinik şüphe ve düşük olasılıklı V/P sintigrafisi çıkan 10 KOAH olgusunun

hiçbirinde pulmoner emboli bulamamışlardır. Ancak düşük olasılıklı bir sintigrafinin negatif prediktif değerinin diğer hastane popülasyonundan daha düşük olmadığı da unutulmamalıdır (8).

KOAH varlığı nondiyagnostik V/P sintigrafi sonucu çıkma ihtimalini anlamlı derecede arttırmaktadır (9). Orta olasılıklı V/P sintigrafi sonucu çıkma oranı kalp-akciğer hastalığı olmayanlarda % 33, önceden kalp-akciğer hastalığı olanlarda % 43 ve KOAH'lı olgularda % 60 olarak saptanmıştır (12). Görüldüğü üzere pulmoner emboli şüphesi olan KOAH'lıların çoğunda V/P sintigrafisi orta olasılıklı sonuç vermektedir. Bu da KOAH'lı olgulara daha sık pulmoner anjiyografi endikasyonu konmasına neden olmaktadır (8,9).

KOAH ciddiyetinin perfüzyon defektlerine etki göstermesi de ihtimal dahilindedir. Ancak Lesser ve ark. orta-ağır KOAH'lı 35 olgu ile 108 genel KOAH grubu arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (8).

KOAH 'da Pulmoner Emboli Prevalansı

KOAH'lılar ileri yaş, inaktivite ve kalp yetmezliği gibi nedenlerle pulmoner emboliye predispozisyon gösterebilirler. Ancak çalışmalar bunun tersini göstermektedir. Hartmann ve ark. pulmoner emboli prevalansını KOAH'lı olanlar (% 29) ile kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda (% 31) benzer bulmuşlardır. Turkstra ve ark. da buna paralel olarak pulmoner emboli prevalansını KOAH'lı olanlar (% 39) ile olmayanlarda (% 43) yaklaşık eşit bulmuşlardır (9). Bazı araştırmalar ise pulmoner emboli prevalansının KOAH'lılarda anlamlı olarak daha az gözleendiğini ifade etmektedir. Lesser ve arkadaşları 108 KOAH'lı olgunun 21'nde (% 18) pulmoner emboli saptamış iken (8) PIOPED çalışmasında 887 hastane personelinin 252'sinde (% 28) pulmoner emboli saptanmıştır (13). Önceden kardiyopulmoner hastalığı olan olgularda ise pulmoner emboli dokümantasyon oranı daha da yüksek (% 32) olmaktadır (4).

Sonuç olarak:

1- KOAH varlığının pulmoner emboliye bağlı mortaliteyi arttırdığı anlaşılmaktadır (9). KOAH'lı olgularda çoğu zaman zeminde var olan pulmoner hipertansiyon bir pulmoner emboli ile agreeve olabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar DVT gelişmiş KOAH'lı olgulara vena kavaya filtre takılmasını önermişlerdir (14).

2- Tartışmalı olmakla beraber KOAH egzaserbasyonlarında profilaktik heparin kullanılabileceği ancak KOAH'da ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon sürecine pulmoner embolilerin önemli bir katkısı olmadığı düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38: 605-8.
2. Ehrner L, Garlind T, Linderholm H. Chronic cor pulmonale following thromboembolism: a clinical and pathophysiological study of three cases. *Acta Med Scand* 1959; 164: 279-97.
3. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, et al. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 32-6.
4. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Acta Chir Scand (suppl)* 1977; 478: 42-7.
5. Baum GL, Fisher DF. The relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, rightsided mural thrombi and pulmonary emboli: a preliminary report. *Am J Med Sci* 1960; 240: 609-12.
6. Fenech A, Hussey J, Smith FW, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis using autologous indium-111-labelled platelets. *Br Med J* 1981; 282: 1020-2.
7. Lippmann M, Fein A. Pulmonary embolism in the patient with chronic obstructive pulmonary disease: a diagnostic dilemma. *Chest* 1981; 79: 39-42.
8. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17-22.
9. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: Effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2232-7.
10. Fanta CH, Wright TC, McFadden ER jr. Differentiation of recurrent pulmonary emboli from chronic obstructive lung disease as a cause of cor pulmonale. *Chest* 1981; 79: 92-5.
11. Alderson PO, Biello DR, Sachariah G, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981; 138: 661-6.
12. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, et al. Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 604-6.
13. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scans in acute pulmonary embolism: result of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
14. Pomper SR, Lutchan G. The role of intracaval filters in patients with COPD and DVT. *Angiology* 1991; 42: 85-9.