

Pulmonary pressure increases during acute exacerbation in COPD and clinical outcome

Ema Rastoder | Pradeesh Sivapalan  | Caroline Hedsund | Peter Kamstrup | Tor Biering-Sørensen | Maria Dons |
Trine Charlotte Bistrup Petersen | Filip Soeskov Davidovski  | Kristoffer Grundtvig Skaarup | Morten Sengeløv | Emil Durukan |
Ditte Vesterlev | Helena Zander Wodschow | Lars Pedersen  | Josefin Eklöf  | Anna Kubel Vogensen | Mia Moberg |
Julie Janner | Louise Lindhardt Toennesen | Hashmat S.Z. Bahrami | Ulrik Dixen | Jens Dahlgaard Hove | Magnus Thorsten Jensen |
Daniel Alexander Ackermann | Alexander Jordan | Valdemar Rømer | Søren Sperling  | Elisabeth Bendstrup  |
Casper Falster  | Christian B. Laursen  | Jørn Carlsen | Jens-Ulrik Stæhr Jensen  [See Less ^](#)

European Respiratory Journal 2025 66(3): 2500169; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00169-2025>

KOAH'ta Akut Alevlenmelerde Pulmoner Basıncı Artışı ve Klinik Sonuçlar (CODEX-P)

Moderatör :Doç.Dr.Özge AYDIN GÜÇLÜ

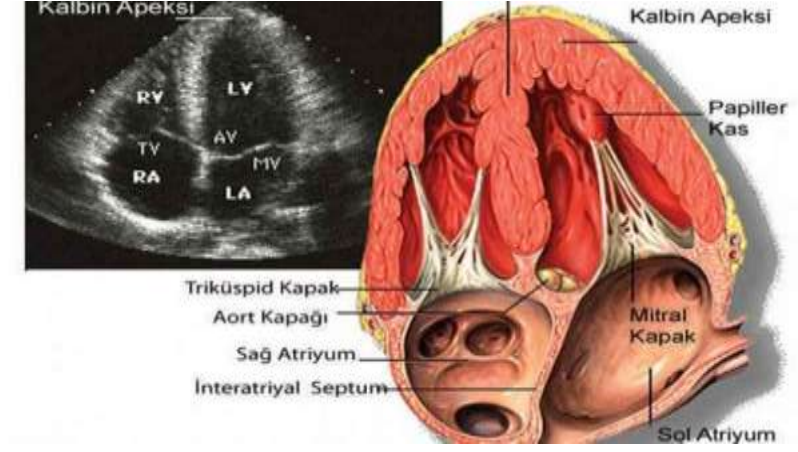
Sunan :Araş.Gör.Dr. Ebru ÇOBAN

GİRİŞ



- KOAH küresel çapta üçüncü en sık ölüm nedenidir
- KOAH yalnızca akciğerleri etkilemekle kalmaz
 - Sekonder pulmoner HT, kronik hipoksi ve vasküler değişiklikler sonucunda gelişen sağ kalp yetmezliği dahil olmak üzere kardiyovasküler risk oluşturur

GİRİŞ



- Transtorasik ekokardiyografi (TTE) sağ kalp fonksiyonunun değerlendirmesinde geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemdir
- Sağ kalp değerlendirilmesinde kullanılan parametreler
 - **TAPSE (triküspit anüler düzlem sistolik ekskursiyonu):** Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonunu değerlendirir
 - **TR gradyanı (triküspit kapak gradyanı):** Tahmini sağ atrium basıncına eklenerek pulmoner arter sistolik basıncını gösterir
 - **Sağ ventrikül çapı**

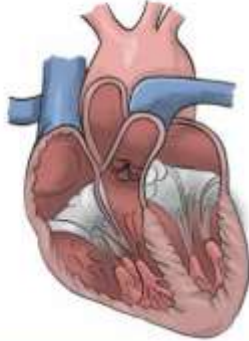
Çalışmanın Amacı

1. KOAH akut alevlenmesinde (AECOPD) hastaneye yatırılan hastalarda pulmoner basınçların stabil döneme göre yüksek olup olmadığını belirlemek
2. TR gradyanı ile hastane yatışı sonrası canlı gün sayısı (DAOH) arasındaki ilişkiyi incelemek

CODEX -P Çalışmasının Tasarımı

Aim

- To determine whether pulmonary pressures are elevated during AECOPD compared with the stable phase
- To investigate the association between TR gradient during AECOPD and days alive and out of hospital



Participants

- 250 AECOPD patients
(107 eligible for the main analysis)

Method

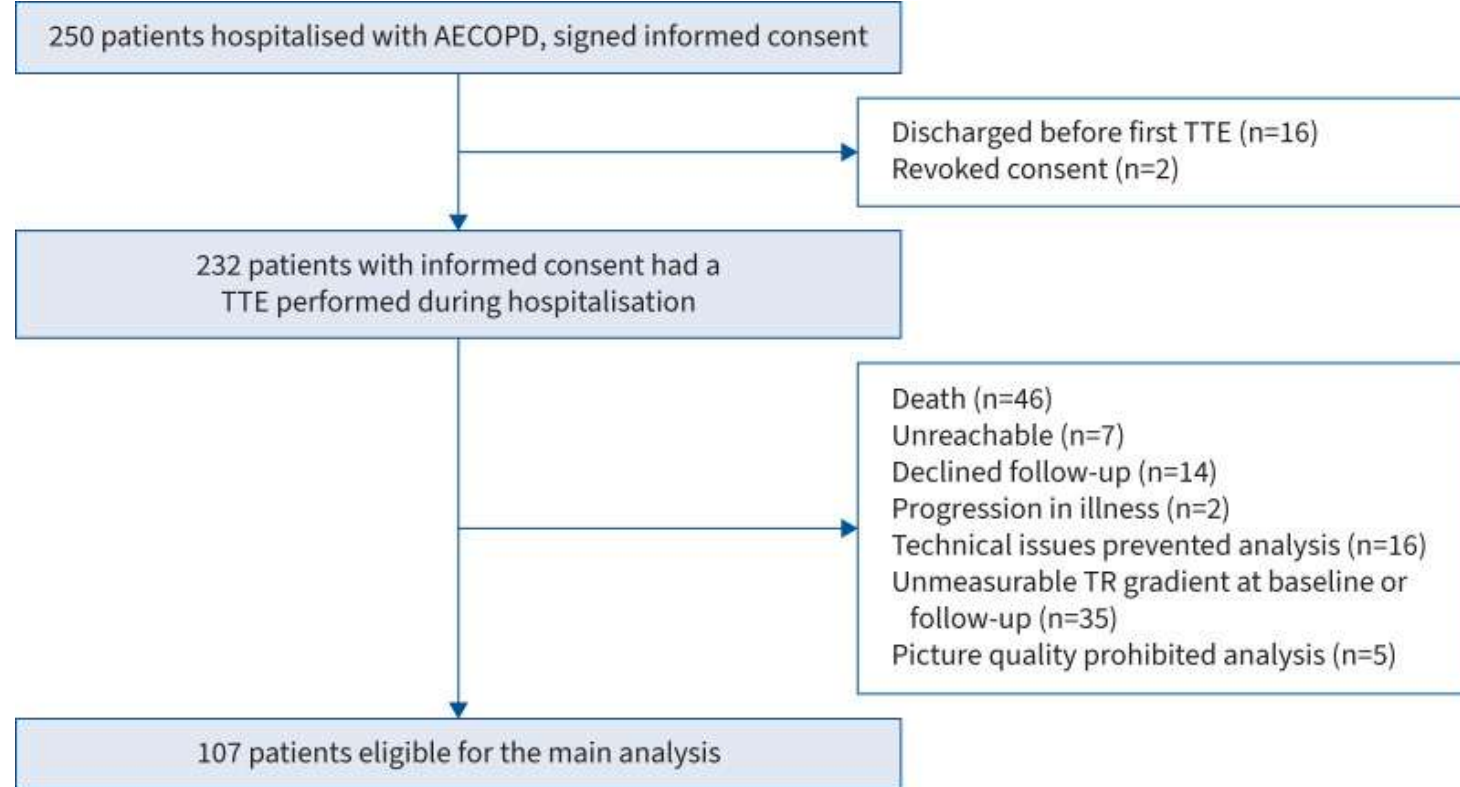
Echocardiography performed at the stable phase and exacerbation



- Şubat 2020– Aralık 2023 tarihleri arasında yatan
- 250 KOAH alevlenme hastası
- Çok merkezli
- Prospektif
- Eşleştirilmiş ölçümlü çalışma

CODEX -P Çalışmasının Tasarımı

- Toplam 250 hasta dahil edildi
- 232 tanesine akut alevlenme yatışı sırasında TTE yapıldı
- Sadece 107 hasta stabil dönem TTE'sini de tamamlayarak ana analize dahil edildi



Metod

- Alevlenme döneminde hastane yatışı sırasında yatak başı TTE cihazı (Vivid IQ) kullanıldı
- Stabil fazdaki değerlendirme poliklinikteki TTE cihazı (Vivid 9) ile yapıldı
- Mobilitesi kısıtlı olan bireylerde taşınabilir cihaz ile ev ziyareti ile ölçüm yapıldı
- Tüm incelemeler, aynı protokole uygun olarak eğitilmiş sonograflar tarafından gerçekleştirildi

Metod

TTE parametreleri

- Triküspit kapak (TR) gradyanı (mmHg)
- TAPSE
- Sağ ventrikül çapı
- İnterventriküler septum kalınlığı
- Sol/sağ ventrikül oranı
- Sağ atrial alan
- Sağ atrial basınç (RAP ,mmHg)
- Pulmoner arter sistolik basıncı (PASP,mmHg)

Demografik özellikleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut kitle indeksi
- mMRC ve CAT skorları
- Sigara öyküsü
- Spirometrik değerleri
- Laboratuvar değerleri
- Radyolojik bulguları
- Medikal tedavisi
- Komorbiditeleri

Hastane yatışı sonrası sağ kalım süresi (Day alive and out of hospital-DAOH)

Dahil edilme kriterleri

- Uzman hekim tarafınca SFT ve klinik ile KOAH tanısı almış olmak
- Hastaneye yatışın ilk 72 saati içinde olmak
- Onam verebilme yetisi

Dışlama kriterleri

- Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı almış olmak
- Orta ve şiddetli kalp kapak hastalığı varlığı
- Var olan sol kalp yetmezliği
- Erkek < 40 yaş
- Kadın <55 yaş
- Menopoza girmemiş >55 yaş kadınlar

BULGULAR

Tablo 1 :Tüm katılımcılar
ve ana analiz grubunun
demografik özellikleri

	All recruited participants (n=250)	Main analysis population (n=107)
Female	157 (63)	66 (62)
Age, years	75±9	75±9
Body mass index, kg·m ⁻²	24±6	24±5
Smoking status		
Ex-smoker	151 (61)	66 (62)
Current smokers	91 (37)	37 (35)
Never-smokers	6 (2)	3 (3)
Pack-years	44.2±24.7	44.6±27.4
Pulmonary function		
FEV ₁ , L	0.93±0.45	0.96±0.47
FEV ₁ % pred	40±17.0	43±18.6
FVC, L	1.95±0.76	2.00±0.79
FVC % pred	66.8±23.2	70.23±24.93
FVC/FEV ₁	0.49±0.22	0.49±0.29
MRC score		
1	4 (2)	2 (2)
2	31 (15)	15 (16)
3	64 (32)	27 (29)
4	68 (34)	35 (38)
5	36 (18)	14 (15)
CAT score	23±8	21±9

Laboratory measurements		
Ca ²⁺ , mmol·L ⁻¹	1.2±0.08	1.2±0.05
Lactate, mmol·L ⁻¹	1.4±0.84	1.5±0.96
CRP, μmol·L ⁻¹	50.4±65.30	47.6±65.35
Creatinine, mmol·L ⁻¹	75.7±48.41	71.8±25.12
Carbamide, mg·L ⁻¹	7.0±5.18	6.1±2.63
Non-invasive ventilation during admission	78 (31)	26 (25)
NT-proBNP	244±346	243±327
Medication		
Long-acting muscarinic antagonists	211 (84.4)	82 (76.6)
Long-acting β ₂ -agonists	216 (86.4)	91 (85.0)
Short-acting anticholinergics	98 (39.2)	36 (33.6)
Short-acting β ₂ -agonists	199 (79.6)	84 (78.5)
Inhaled corticosteroids	169 (67.6)	72 (67.3)
Roflumilast	3 (1.2)	0 (0.0)
Antileukotrienes (montelukast)	6 (2.4)	3 (2.8)
Theophylline (Theo-dur, Unixan)	11 (4.4)	8 (7.5)
Prednisolone short term	201 (80.4)	89 (83.2)
Prednisolone long term	26 (10.4)	9 (8.4)
Antibiotics use short term	162 (64.8)	59 (55.1)
Antibiotics use long term	32 (12.8)	15 (14.0)
Biologics[#]	0 (0)	0 (0)

Her iki grupta kan gazı parametreleri ve radyolojik bulgular benzerken;
Tüm kohortta (n:250) ana analiz grubuna göre oksijen desteği litre cinsinden daha yüksek bulundu

Clinical findings

Systolic blood pressure, mmHg	136±24	138±23
Diastolic blood pressure, mmHg	78±16	79±17
Heart rate, beats·min ⁻¹	99±20	100±19
Oxygen saturation with nasal oxygen, %	91±6	91±4
Oxygen supply, L·min ⁻¹ (n=134 versus n=60)	2.5±2.12	2.1±1.41

Respiratory rate, breaths·min⁻¹ 25±6 25±6

Chest radiography during exacerbation

New infiltrate	80 (32)	32 (30)
Stasis	26 (10)	10 (9)
Atelectasis	22 (9)	4 (4)
Pneumothorax	2 (1)	0 (0)
Pleural effusion	27 (11)	7 (7)
Tumour	0 (0)	0 (0)
Other	139 (56)	65 (61)

Arterial gas analysis

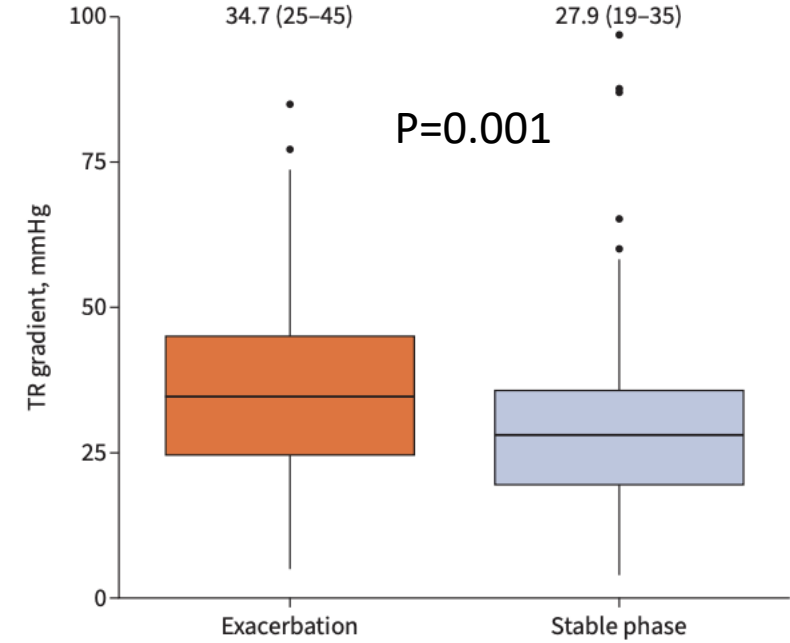
pH	7.4±0.21	7.4±0.05
P _{CO₂} , mmHg	6.2±1.40	6.0±1.41
HCO ₃ ⁻ (standard), mmol·L ⁻¹	27.5±4.54	27.1±5.03
Base excess, mmol·L ⁻¹	4.0±5.58	3.4±6.04
P _{O₂} , mmHg	8.6±2.12	9.0±2.45
S _a O ₂ , %	9.5±26.30	13.3±30.91

Comorbidities		
Diabetes mellitus	37 (14.8)	19 (17.8)
Asthma	53 (21.2)	23 (21.5)
Atopic dermatitis	31 (12.4)	8 (7.5)
Atrial fibrillation	47 (19.2)	18 (16.8)
Previous VTE	18 (7.2)	8 (7.5)
Hypertension	126 (50.4)	51 (47.7)
Kidney failure	15 (6.0)	2 (1.9)
Osteoporosis	74 (29.6)	24 (22.4)
Peripheral vascular disease	21 (8.4)	8 (7.5)
Cerebrovascular disease	39 (15.6)	9 (8.4)
Haematological disease	15 (6.0)	6 (5.6)
Prior myocardial infarct	15 (6.0)	4 (3.7)
Depression	38 (15.2)	17 (15.9)
Previous pulmonary malignancy	18 (7.2)	4 (3.7)
Previous non-pulmonary malignancy [†]	37 (14.8)	16 (15.0)

Birincil analizler

TR gradyanı akut alevlenme fazından stabil faza kadarki dönemde azaldı

Ortalama **6 mmHg (95% CI 2,5-9,6) fark** vardı

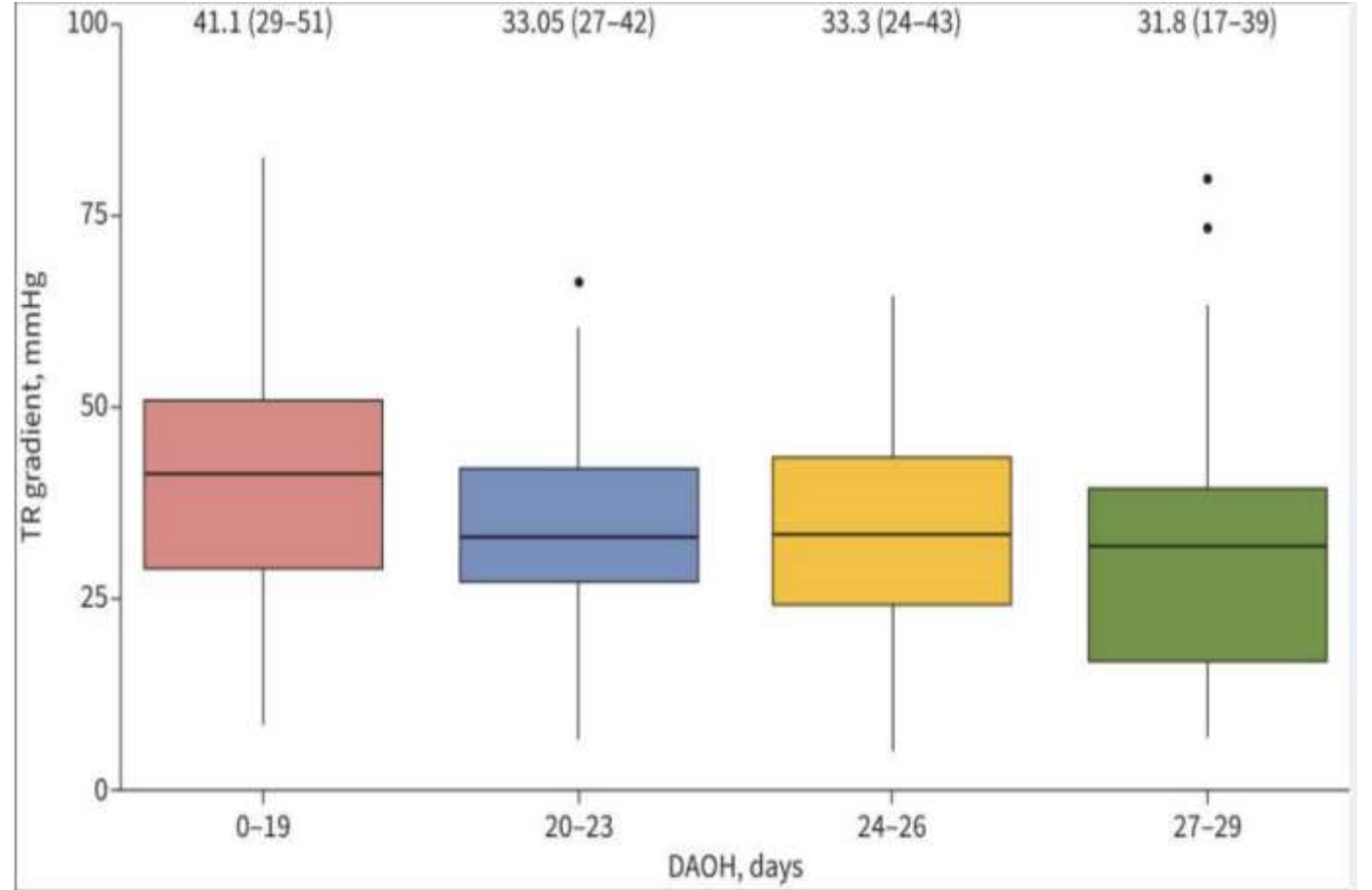


Şekil 1 :Akut alevlenme ve stabil fazda TR gradyanı kutu grafiği

İkincil analiz sonuçları

AECOPD döneminde 158 hastanın TR gradyanı ölçüldü ve DAOH hesaplanabildi

TR gradyanı yüksekliği:
Hastane yatış süresinde artış
Düşük DAOH ile ilişkili



Şekil 2 : TR gradyanının DAOH çeyreklerinin kutu grafiği

Birincil analiz sonuçları

Tablo 2 : Akut alevlenme ve stabil fazda kardiyak yapı ve fonksiyonunun TTE parametreleri

- AECOPD döneminde ölçülen **TR gradyanı** stabil döneme göre anlamlı biçimde daha yüksekti
- Buna karşın TAPSE, sağ ventrikül çapı ve sağ atrium alanı gibi diğer sağ kalp parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı

	AECOPD	Stable phase	Mean difference (95% CI)	p-value
RA area, cm ²	16.5±5.7	15.7±5.7	0.7 (−0.35–1.77)	0.19
RV diameter, cm	3.7±0.7	3.5±0.8	0.2 (−0.00–0.33)	0.06
LV diameter, cm	4.5±0.9	4.4±0.9	0.0 (−0.10–0.16)	0.56
Interventricular septum, cm	1.2±0.3	1.2±0.3	0.0 (−0.05–0.07)	0.80
LV/RV ratio	0.6±0.4	0.6±0.4	0.0 (−0.06–0.11)	0.57
TAPSE, cm	2.1±0.6	2.2±0.5	0.0 (−0.13–0.12)	0.85
TR gradient, mmHg	35.7±16.0	29.7±16.6	6.0 (2.5–9.6)	0.001
RAP, mmHg	6.9±4.2	6.0±3.6	0.9 (−0.1–1.8)	0.009
PSAP, mmHg	41.4±16.6	33.9±17.4	7.6 (3.4–11.7)	0.001
PSAP/TAPSE ratio	2.0±0.9	1.6±0.8	0.5 (0.2–0.7)	0.000

Data are presented as mean±SD, unless otherwise stated. RA: right atrial; RV: right ventricular; LV: left ventricular; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TR: tricuspid regurgitation; RAP: right atrial pressure; PSAP: pulmonary arterial systolic pressure.

Ek Analizler

	Length of hospitalization		
	Normal level Median (IQR)	Higher level Median (IQR)	P-Value (Wilcoxon-test)
TR gradient	4 (3,6) days	7 (4,9) days	0.005**
RV area	5 (3,7) days	5 (3,11) days	0.34

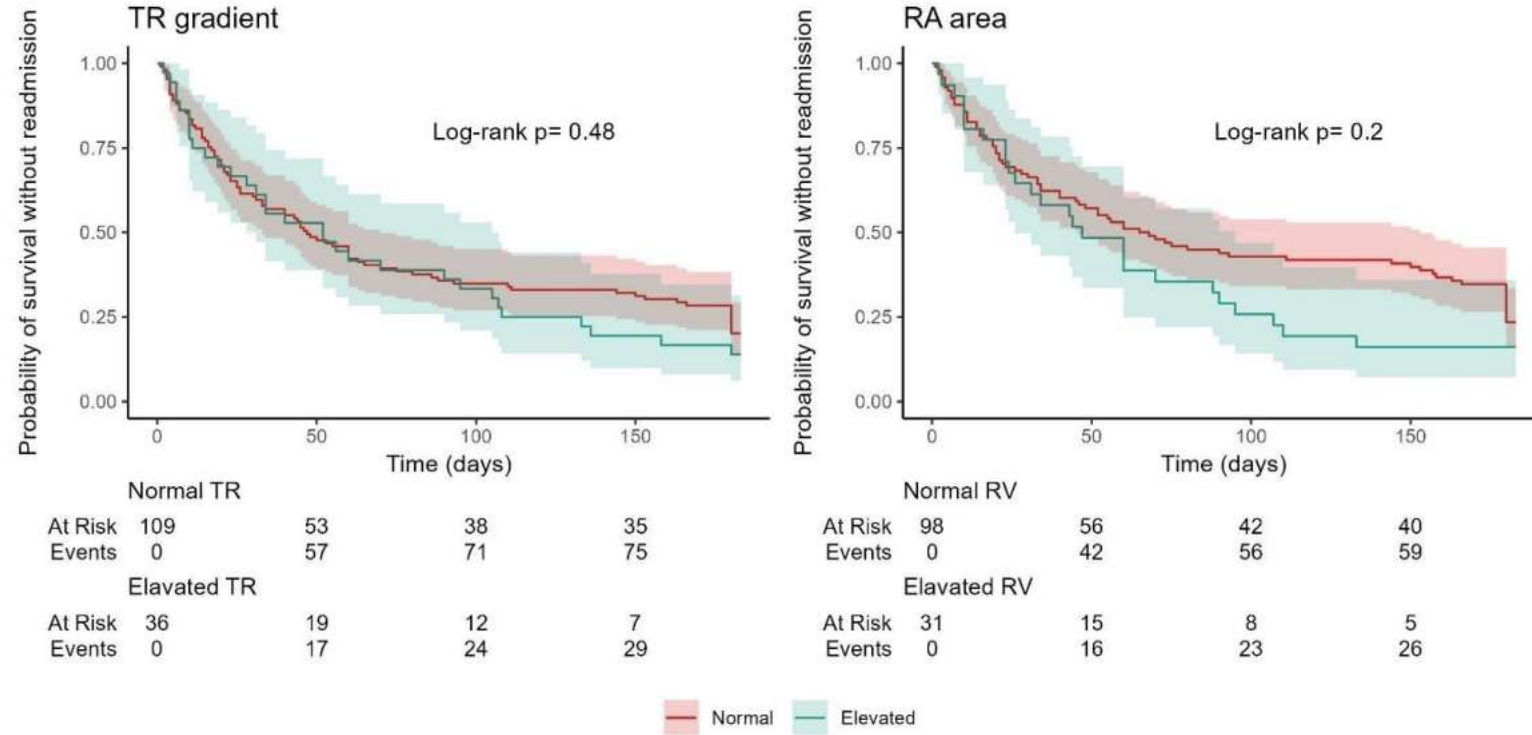
Amaç: Hastanede kalış süresi ile başlangıç eko bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek

Yüksek değerli grup: TTE parametrelerinin en yüksek % 25 lik dilimi

Normal değerli grup: TTE parametrelerinde en düşük %75 lik dilim

169 hastadan 42'si yüksek TR gradyana sahipti ve hastanede ortalama kalış süresi 7 gün
Normal değere sahip 127 hastanın ise kalış süresi 4 gün

Ek Analizler



Normal
değerlere sahip
hastalar ile
yüksek değere
sahip hastalar
arasında
sağkalım
açısından
anlamlı fark
yok

Kaplan –Meier eğrileri ile TR gradyanı ve RA alanına göre yeniden yatışsız sağkalım olasılığı gösterilmekte

İzlem süresi 6 ay

Tartışma

- Bu çalışmada AECOPD nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda **TR gradyanının akut dönemde anlamlı biçimde arttığı** gösterilmiştir
- AECOPD sırasında **yüksek TR gradyanı** değerlerinin daha **kısa hastane yatış sonrası sağ kalım süresi (DAOH)** ile ilişkili olduğu görülmüştür
 - Bu da, akut dönemdeki sağ kalp basınç artışlarının klinik sonuçlar üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir

Tartışma

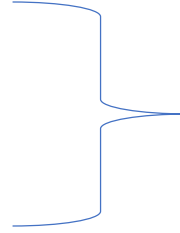
- Diğer sağ kalp ölçümleri (TAPSE, sağ atriyum hacmi, sağ ventrikül çapı, sol ventrikül çapı ve interventriküler septum kalınlığı) stabil-alevlenme dönemleri arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir
- Bu bulgular TR gradyanındaki artışın fonksiyonel veya geçici hemodinamik bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir

Tartışma

- AECOPD sırasında artan TR gradyanı, KOAH'ın bilinen patofizyolojik mekanizmalarıyla uyumludur

Akut alevlenme döneminde hastalarda;

- **Hipoksemi derinleşir,**
- **Hava yolu direnci artar,**
- **Aşırı hiperinflasyon gelişir.**



Pulmoner vasküler direnç yükselir

- Bu da TR gradyanının geçici olarak artmasına neden olabilir
- Çalışmada TR gradyanının akut fazdan stabil faza geçişte düşmesi, bu basınç artışının geçici nitelikte olduğunu düşündürmektedir
- Ancak alevlenme öncesi TR gradyanı ölçümü bulunmadığından, bu değişimin yönü ve büyüklüğü tam olarak belirlenememektedir

Tartışma

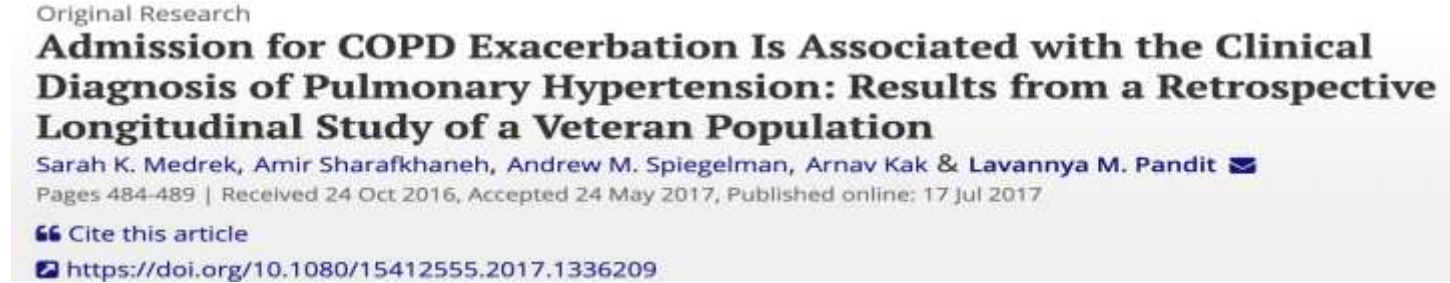
- KOAH alevlenmesinde hava yolları daraldığı için ekspirasyon zorlaşır, akciğerler hiperinflasyon gösterir ve intratorasik basınç yükselir. Bu basınç artışı:
 - **Venöz dönüşü azaltır**
 - **Sağ atriyum ve ventrikül basınçlarını yükseltir**
 - **Pulmoner dolaşımda basınç yükünü artırır**
- AECOPD sırasında artan intratorasik basınç da bu çalışmadaki bulgulara katkı sağlayan önemli bir faktör olabilir

Tartışma

- Bu mekanizmalar birlikte pulmoner hipertansiyona geçici katkı sağlayabilir
- Özellikle ileri evre KOAH hastalarında, bu etki TR gradyanında belirgin artış olarak saptanabilir
- Gelecekte, alevlenme öncesi, sırası ve sonrasında içeren üç zamanlı prospektif çalışmalar bu dinamik süreci daha iyi ortaya koyabilir

Önceki çalışmalarla karşılaştırma

- Pulmoner hipertansiyonun KOAH hastalarındaki rolü uzun zamandır bilinmektedir, ancak bu alandaki çalışmaların çoğu retrospektif niteliktedir
 - Bu araştırma ise, prospektif ve ekokardiyografik ölçümlerle birebir yapılan, çok merkezli bir çalışma olması açısından literatürde benzersizdir



2010-2012 yılları arasında retrospektif çalışma

Sonuç :KOAH alevlenme nedeniyle hastane yatışı olan hastaların pulmoner hipertansiyon geliştirme riski daha yüksek bulunmuş

KOAH –PH hastalarında yalnızca KOAH tanılı hastalara göre kardiyak komorbidite ve/veya OSA birlikteliği daha sık görülmüştür

Önceki Çalışmalarla Karşılaştırma

- Önceki küçük ölçekli araştırmalar (örneğin Holverda, Blanco, Vitulo ve ark.) yalnızca 20–30 hastayı içermekteydi
 - Bu küçük örneklemeler nedeniyle istatistiksel güç sınırlı kalmıştı ve pulmoner hipertansiyon tanısı almış hastalarda yapılmıştı
- Bu çalışma genel KOAH popülasyonunu kapsadığı için klinik pratikte karşılaşılan hasta grubuna daha yakın sonuçlar sunmaktadır

1. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 270–278. doi: 10.1164/rccm.200907-0988OC

2. Holverda S, Rietema H, Bogaard HJ, et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21: 558–564. doi: 10.1016/j.pupt.2008.01.012

3. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial. J Heart Lung Transplant 2017; 36: 166–174. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.010

Çalışmanın Güçlü Yönleri

- Kendi kendine kontrol tasarımı:**

Katılımcıların her biri, hem alevlenme hem de stabil dönemde değerlendirildiği için her hasta kendi kontrolü olarak işlev görmüştür

Bu durum, olası karıştırıcı değişkenlerin etkisini azaltmıştır

- Yeterli örneklem gücü:**

Çalışma, şimdiye kadar KOAH'ta sağ kalp yapısı, fonksiyonu ve basınç değişikliklerini bu kadar ayrıntılı biçimde inceleyen en büyük prospektif kohortlardan biridir

- Takip kolaylığı:**

Stabil faz TTE değerlendirmesine gelemeyen hastalara ev ziyareti seçeneği sunulmuş, böylece takip kaybı en aza indirilmiştir

- Çok merkezli ve gerçek yaşam verisi:**

Çalışma, farklı üniversite hastanelerinden gelen seçilmeksizin alınmış KOAH hastalarını içermektedir

Bu da bulguların genellenebilirliğini artırmıştır

Çalışmanın Zayıf Yönleri

- **Farklı sonograflar ve cihazlar:**

TTE'ler farklı sonograflar tarafından ve bazıları yatak başında, bazıları poliklinikte yapılmıştır
Bu yaklaşım, en ağır durumdaki immobil hastaları da kapsamak açısından tercih edilmiştir

- **Takip kaybı:**

Katılımcıların yaklaşık %18'i takipten önce ölmüş, %5.6'sı ise takip TTE'sine katılmamıştır

- **Yaş ve cinsiyet kısıtlaması:**

Astım olasılığını azaltmak amacıyla, erkeklerde 40 yaş altı ve kadınlarda 55 yaş altı bireyler dışlanmıştır.
Bu da genç kadın KOAH hastalarına ilişkin genellenebilirliği sınırlayabilir

Çalışmanın Klinik Önemi

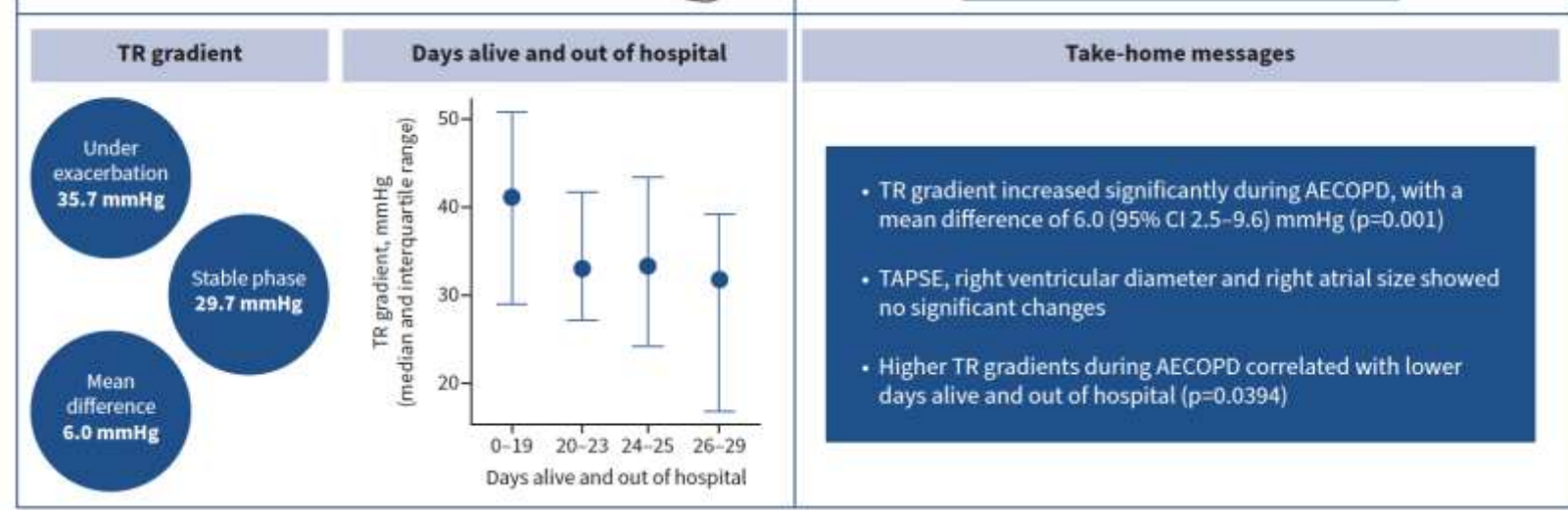
- KOAH alevlenmeleri sırasında sağ kalp hemodinamiğini değerlendiren ilk büyük prospektif analizlerden biridir
- Bulgular, **TR gradyanının yalnızca kardiyak bir ölçüm değil, aynı zamanda klinik gidişi öngören bir belirteç olabileceğini** göstermektedir

Çalışmanın Klinik Önemi

TR gradyanı yüksek hastalarda:

- **Daha uzun hastanede kalış süresi,**
 - **Daha kısa DAOH izlenmekte**
 - **Ancak sağkalım veya yeniden yatış riski açısından anlamlı fark yoktur**
-
- Bu nedenle, TR gradyanı artışı muhtemelen **alevlenmenin nedeni değil, şiddetinin bir göstergesidir**
-
- Başka bir deyişle, pulmoner basınç yükselmesi, KOAH alevlenmesinin “**yansıması**” olabilir

Sonuç



- Bu çok merkezli, prospektif kohort çalışmasında, **AECOPD sırasında TR gradyanında anlamlı ve klinik olarak önemli bir artış** saptanmıştır
- Ayrıca yüksek TR gradyanı, **daha uzun hastane yatışı ve hastane yatış sonrası canlı gün sayısı (DAOH)** ile ilişkilidir
- Bu bulgular, **KOAH alevlenmeleri sırasında sağ kalp basınç artışlarının klinik öneme sahip** olduğunu göstermektedir
- Ancak, bu artışın KOAH alevlenmelerine neden mi olduğu yoksa sadece fizyolojik bir yanıt mı olduğu henüz bilinmemektedir

TEŞEKKÜRLER

