



Biomass Maruziyeti Olan Kadın Olgularda Pulmoner Arter Basıncının Değerlendirilmesi

Assessment of Pulmonary Hypertension Exposure to Biomass Smoke in Female Patients

Zehra Dilek Kanmaz¹, Elif Özülkü², Esin Yentürk¹, Gülfidan Aras¹, Esin Tuncay¹, Abdüssamet Gülsüm³

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Esenyurt Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Batman Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Batman, Türkiye

ÖZ

Amaç: Pulmoner hipertansiyon ileri evre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda sık görülen bir komplikasyondur. Hayvansal biyokütle yakıtı (tezek) kullanan toplumlarda biomass maruziyeti, kadınlar da erkekler kadar, hatta daha yüksek oranda KOAH görülmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda sigara içmeyen ve biomass maruziyeti olan kadın olgularda, pulmoner hipertansiyon varlığını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Sigara içmeyen, biomass maruziyeti olan ve Ekokardiyografik inceleme yapılmış 90 kadın olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olgulardan GOLD kriterlerine göre tanı konulan 52 KOAH'lı olgu çalışmaya alındı. Biomass maruziyeti olan, solunumsal yakınması olmayan ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda 12 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) >35 mmHg olması pulmoner hipertansiyon varlığı kuşkusuz olarak kabul edildi.

Bulgular: KOAH grubunda s(PAB) ekokardiyografik ölçümde referans değerlere göre yüksek saptandı (38,3±10,7). Kontrol grubunda ise s PAB 32,5±7,6 mmHg arasında bulundu. Ancak s(PAB) açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda; s(PAB)'nin mutlak değeri, biomass maruziyeti olan KOAH'lı olgularda daha yüksek saptandı. Ancak, KOAH'lı ve kontrol olguların s(PAB) ekokardiyografik ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular biomass maruziyetinin solunum semptomları olmaksızın da pulmoner hipertansiyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak biomass maruziyeti ve pulmoner hipertansiyon ilişkisinin yeni cohort çalışmalarla araştırılması önemli bir halk sağlığı problemiyle ilgili farkındalığı artırarak gerekli önlemlerin alınmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Biomass, pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

ABSTRACT

Objective: Pulmonary hypertension is a common complication among patients with advanced stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In communities using animal biomass fuels, biomass exposure causes COPD in females as much as it does in males, or even more. The aim of our study was to investigate the existence of pulmonary hypertension in biomass-exposed females.

Methods: Ninety non-smoking female patients who were previously exposed to biomass and underwent echocardiography examinations were retrospectively analyzed. Fifty-two of these patients who were diagnosed with COPD, according to GOLD criteria, were included in the study as the study group and 12 patients with no respiratory problem and normal respiratory function test were included as the control group. Systolic pulmonary arterial pressure (sPAB) of >35 mmHg was accepted as the presence of suspected pulmonary hypertension.

Results: High sPAB was detected in the study group, according to reference value (38.3±10.7). In the control group, sPAB was found to be 32.5±7.6 mmHg. However, no statistical significance in sPAB was found between the two groups.

Conclusion: In our study, the absolute value of sPAB was determined to be higher in the biomass-exposed COPD patients than in the normal controls. However, no statistical significance in echocardiography measurements was observed between the control and COPD patients. These results suggest that biomass exposure is related to pulmonary hypertension even without respiratory symptoms. As a result, cohort studies on the relationship between biomass exposure and pulmonary hypertension will help increase awareness of a very important public health problem and help decrease biomass exposure.

Keywords: Biomass, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease

GİRİŞ

Hayvansal biyomass yakıtına maruziyet özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemidir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyon kişi biomassı ve kömürü enerji kaynağı olarak kullanmaktadır (1). Biomass maruziyeti Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akut solunum yolu enfeksiyonları, tüberküloz, akciğer

kanseri ve intersitisyel akciğer hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (2). Biomass maruziyetinin kardiyovasküler hastalıklar ve pulmoner hipertansiyon (PH) ile ilişkisi de tanımlanmıştır (3, 4).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından tamamiyle reverzibilite göstermeyen hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanmak-

Bu araştırma, Toraks Derneği'nin 19. Yıllık Kongresi'nde (06-10 Nisan) poster olarak sunulmuştur.

This article was presented as poster presentation at 19th Annual Congress of Turkish Thoracic Society on 6-10 April 2016.

tadır (5). Kronik akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyonun saptanması hipoksi, egzersiz intoleransı ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (6).

Çalışmamızda ülkemiz kırsal kesiminde, günlük yaşamında yavaş olarak biomassa maruz kalan, sigara içmedikleri halde KOAH gelişen kadın olguların ekokardiyografik olarak değerlendirilen sistolik pulmoner arter basınç ölçümlerini s(PAB) inceleyerek; KOAH'ta kötü prognoza neden olan pulmoner hipertansiyonla ilgili farkındalık yaratmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

2014-2015 yılları göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş, ekokardiyografisi yapılmış ve s(PAB) değerleri kaydedilmiş 140 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Batman Devlet Hastanesi Etik Komitesi tarafından onaylandı. Olgular, telefonla tek tek aranarak biomass maruziyetleri, sigara içme öyküleri sorgulandı ve onamları alınmak üzere hastaneye davet edildi. Davete uyan ve biomass maruziyeti olan 90 kadın olgunun fizik muayeneleri ve önceden mevcut tetkikleri değerlendirildi. Sol kalp yetersizliği, pulmoner emboli, uyku apne, obesite (35>BMI), kanser, diyabet, bronşektazi, haraplanmış akciğer saptanan 26 olgu çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların stabil dönemde çekilmiş posteroanterior akciğer grafileri, erken ve geç revezibiliteli solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konulan ve sigara içme öyküsü bulunmayan 52 olgu çalışmaya alındı. Biomass maruziyeti olmakla birlikte solunum problemi olmayan ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda saptanan 12 olgu ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların ekokardiyografik bulguları, biomass maruziyet süreleri, solunum fonksiyon testi parametreleri, yaş ve cinsleri kaydedildi.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografik ölçümler aynı kardiyolog tarafından General Elektrik Vivid 4 marka Ekokardiyografi ile yapıldı. Kardiyak boşlukların ölçümleri ve ventrikül çapları M Mode 2D ile ölçülerek hesaplandı. Continous Doppler ile Doppler kürsörünün yetersizlik akımına paralel düşülmesi sağlanarak triküspid yetmezliği (TY) akımı değerlendirildi ve s(PAB) hesaplandı. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) Modifiye Simpson metoduyla hesaplandı. s(PAB) Bernoulli denklemi kullanılarak, apikal 4 boşluk veya sağ ventrikül giriş yolu pencerelerinden elde edilen triküspit yetersizlik akımının tepe hızının karesinin 4 katına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile hesaplandı.

Sistolik PAB= $[4 \times (\text{triküspit yetersizlik akımı hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}$

Sağ atriyal basınç subkostal görüntüden inferiyor vena kavanın çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliğine (inspiratuvar kollapsı) göre değerlendirildi.

Solunum Fonksiyon Testleri: Spirometrik ölçüm manevraları tüm hastalara test öncesinde aynı teknisyen tarafından anlatıldı. Pnömotakografin günlük kalibrasyonu yapıldı. Ölçümler ERS'nin önerilerine uygun olarak, oturur pozisyonda ve burun mandalı kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri ölçüldü. Yapılan üç testten en iyi olan değer, sonuç olarak kaydedildi ve değerler arasında %5'ten az değişim olmasına dikkat edildi. Beklenen değer olarak ERS'nin referans değerleri kullanıldı (7).

Dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Teşhis ve Tedavi Sempozumunun tavsiyeleri doğrultusunda Sistolik Pulmoner arter basıncının s(PAB)'nin 35 mmHg'nin üstünde olması Pulmoner hipertansiyon varlığı kuşkusuz olarak değerlendirilmiştir (8).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 15,0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t Testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranları Ki-kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Biomass maruziyeti olan KOAH'lı olguların yaş ortalaması 64,4±14,9 (n=52), kontrol grubunun ise 64,5±10,6 (n=12) idi. Biomass maruziyet yılı KOAH olgu grubunda 29,5±6,5 yıl, kontrol grubunda ise 26,1±10,4 yıl olarak saptandı.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olgu grubunun FVC%, FEV₁%, FEV₁/FVC%, ortalamaları kontrol grubuna göre düşüktü (p=0,028, p<0,001, p<0,001). Yaş, biomass maruziyet süresi EF'u ve s(PAB) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). KOAH olgu grubunda s(PAB) mutlak

Tablo 1. Olguların yaş, biomass maruziyet süresi, solunum fonksiyon değerleri ve ekokardiyografik bulguları

	KOAH olgu grubu		Kontrol		p
	Ort.±SS	Ortanca	Ort.±SS	Ortanca	
Yaş	64,4±14,9	66	64,5±10,6	68	0,986
Biomass (Yıl)	29,5±6,5	30	26,1±10,4	20	0,063
FVC%	67,5±22,1	71	78,0±11,0	80	0,028
FEV ₁ %	64,0±26,3	62	86,8±14,3	84	<0,001
FEV ₁ /FVC%	77,5±12,7	77	93,4±7,0	96	<0,001
Ejeksiyon fraksiyonu	63,0±3,0	65	63,0±2,4	64	0,430
s(PAB)	38,3±10,7	35	32,5±7,6	30	0,085

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; Ort: ortalama; SS: standart sapma; FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye; S(PAB): sistolik pulmoner arter basıncı

Tablo 2. Yaş, biomass maruziyet yılı, solunum fonksiyonlarının s(PAB) ile ilişkisi

	s(PAB) Rho	P
Yaş	0,341	0,009
Biomass maruziyet yıl	0,094	0,481
FVC%	-0,278	0,035
FEV ₁ %	-0,264	0,045
FEV ₁ /FVC%	-0,094	0,481
EF	-0,052	0,697

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; S(PAB): sistolik pulmoner arter basıncı; EF: ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 3. s(PAB) ile KOAH ve kontrol grubunun yaş, biomass maruziyet süresi, solunum fonksiyon testleri ve EF ile ilişkisi

	PAB KOAH Rho	p	Kontrol Rho	P
Yaş	0,314	0,032	0,650	0,030
Biomass (yıl)	0,215	0,146	-0,115	0,737
FVC%	-0,222	0,033	-0,307	0,358
FEV ₁ %	-0,270	0,048	-0,304	0,363
FEV ₁ /FVC%	-0,072	0,543	-0,332	0,319
EF	-0,148	0,322	0,195	0,565

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; S(PAB): sistolik pulmoner arter basıncı; EF: ejeksiyon fraksiyonu

değer olarak 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Teşhis ve Tedavi Sempozyumunun pulmoner hiperansiyon tanı kriterlerine göre yüksek saptandı (38,3±10,7 mmHg) (8). Kontrol grubunda ise s(PAB) 32,5±7,6 mmHg bulundu. Ancak biomass maruziyeti olan her iki grubun arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

Biomass maruziyeti olan KOAH ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde s(PAB) değerlendirilen parametrelerden yaş ile pozitif yönde, FVC % ve FEV₁ % ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0,009, p=0,035, p=0,045). Biomass maruziyet süresi ile s(PAB) ve EF arasında ise ilişki saptanmadı (p=0,481, p=0,697) (Tablo 2).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde s(PAB) ile yaş arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişkili saptandı (p=0,032, p=0,030). KOAH grubunda s(PAB) ile FVC %, FEV₁ %, arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanırken (p=0,033, p=0,048), kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Her iki grupta da s(PAB) ile EF ve biomass maruziyet yılı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Dünya genelinde KOAH insidensi son 20 yıl içinde %10,7'den %11,7'e yükselmiş, etkilenen kişi sayısı 227 milyondan 384 milyona çıkmıştır (9). 2030 yılında KOAH'ın dünya genelinde ölümlerin %7,8'inden sorumlu olacağı öngörülmektedir (10).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için bilinen en önemli risk faktörü sigaradır ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. KOAH için bilinen diğer risk faktörleri ise mesleki veya çevresel olarak maruz kalınan çeşitli iritan gazlar, enfeksiyonlar ve herediter faktörlerdir. Ülkemizde özellikle yemek pişirme, ekmek yapma ve/veya ısınmada kullanılan biomass yakıt dumanları kadınlarda KOAH prevalansını arttırmaktadır (11). Kadın olgularda KOAH'ın; depresyon, anksiyete, malnutrisyon, amfizemin farklı anatomik dağılımı, düşük dispne indeksi ve düşük yaşam kalitesi gibi özelliklerle erkeklere göre daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Biomass maruziyeti ve sigara bağlantılı KOAH'ın fenotipleri arasındaki farklar da açık değildir. Bu nedenle biomass maruziyeti olan kadınlardaki KOAH fenotipinin çeşitli yönlerden değerlendirilmesi önem taşımaktadır (13).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklı hastalarda fonksiyonel ve morfolojik nedenlerin yanı sıra alveolar hipoksi vasküler rezistansı artırarak pulmoner hipertansiyona neden olur.

Çeşitli çalışmalarda, KOAH'ın biomass ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkileri gösterilmiştir. Özbay ve ark. (14) çalışmasında, 3-6 ve 9 aylık sürelerle tezek dumanına maruz bırakılan dişi albino sıçanların, mikroskopik olarak peribronşial, perivasküler ve intima bölgelerinde makrofaj ve eozinofil infiltrasyonları, hyalinizasyon ve kollajen artışı izlenmiştir.

Buturak ve ark. (15) çalışmalarında, doğumlarından itibaren tezek dumanı maruziyeti olan 47 sağlıklı bireyin karotis intima ve media kalınlığı (CIMT) ve endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon (GTN) değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında CIMT değerleri arasında fark saptanamazken GTN % değerleri biomass maruziyeti olanlarda daha düşük bulunmuştur. Bu veriler biomass maruziyetinde vasküler direnç artışını desteklemektedir. Pulmoner hipertansiyonda akciğerler vazokonstriktör medyatörlerin hem kaynağı hem de hedef organıdır. Endotelial disfonksiyonun sonucu olarak dokuda ve dolaşımdaki vazokonstriktör medyatörler arasındaki dengesizlik, pulmoner hipertansiyon gelişiminde karakteristik bir özelliktir (16).

Emiroglu ve ark. (17) çalışmasında, sağ ventrikül basınçları ve pulmoner arter basıncı biomass maruziyeti olan olgularda, maruziyet olmayan olgulara göre daha yüksek bulunmuş ve natriüretik peptid (BNP) seviyelerinin bu parametrelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulguların, biomass maruziyetinin sağ ventrikül disfonksiyonundaki rolünü desteklediği bildirilmiştir. Sertoğullarından ve ark. (4) çalışmasında orta derecede KOAH'ı bulunan biomass maruziyeti olan kadın olgular, sigaraya bağlı KOAH gelişen erkek olgular ile karşılaştırılmış ve biomass maruziyeti olan kadın olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığının istatistiki olarak daha fazla görüldüğü, ileri evrelerde ise fark saptanmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da biomass maruziyeti olan KOAH'lı kadın olgularda pulmoner hipertansiyon (sPAB 38,3±10,7 mmHg) saptanırken, pulmoner semptomları olmayan olgularda sPAB 32,5±7,6 mmHg idi. İkinci grupta sPAB düşük görünmekle birlikte araların-

da istatistiki olarak anlamlı bir fark ($p=0,085$) olmaması solunum bulguları olmaksızın da pulmoner arter basınçlarında artış olabileceğinin göstergesidir.

Yapılan bazı çalışmalarda pulmoner hipertansiyon ile Spirometri değerleri arasında ilişki kurulurken (18, 19), FEV₁ ile sPAB arasında zayıf ilişki saptayan yada hiç ilişki saptamayan çalışmalar da vardır (20, 21). Çalışmamızda KOAH ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde s(PAB) ile FEV₁ arasında negatif yönde bir ilişki saptandı ($p=0,045$). Pulmoner hipertansiyon ileri evre KOAH'ta sık görülen bir komplikasyondur (22). İleri evre KOAH'da FEV₁ azaldıkça s(PAB) artmaktadır. Sonuçlarımız bunu desteklemektedir. Çalışmamızda sigara içmeyen, biomass maruziyeti ile KOAH gelişen kadın olgularda saptanan anlamlı s(PAB) yüksekliğinin, kontrol grubunda ise referans değerinden düşük olsada KOAH'lı grupla istatistiki fark olmayan değerlerin; sadece biomass maruziyetinin pulmoner arter basıncında değişikliğe yol açabileceği görüşünü desteklediği düşüncesindeyiz.

SONUÇ

Çalışmamızda pulmoner arter basıncının ekokardiyografik olarak 2009 klavuzuna göre indirekt olarak ölçülmüş olması kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Ekokardiyografik olarak tahmin edilen s(PAB) ile hemodinamik olarak ölçülen s(PAB) her zaman uygun olmayabilir (23). Ancak çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır ve doppler EKO pulmoner hipertansiyonda hala değerli bir tarama testidir. 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon klavuzunda belirtilen (24) ekokardiyografik tanının tepe trikuspid regürjitasyon hızı, ventrikül, pulmoner arter, vena cava inferior, sağ atrium bulgularıyla birlikte değerlendirildiği geniş kohort çalışmalarıyla önemli bir halk sağlığı problemi olan biomass ile ilişkili pulmoner hipertansiyon gibi komorbiditelerin açıklanması ve gerekli önlemlerin alınmasına gereksinim vardır. Çalışmamızın amacı; biomass maruziyetinde gelişen pulmoner hipertansiyon ile ilgili farkındalığa katkıda bulunmaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Batman Devlet Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.D.K., E.Ö., E.Y., G.A., E.T., A.G.; Tasarım - Z.D.K., E.Ö., E.Y., G.A., E.T., A.G.; Denetleme - G.A., E.T.; Kaynaklar - E.Y., E.T., G.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Z.D.K., E.Ö., E.Y.; Analiz ve/veya Yorum - Z.D.K., E.Ö., G.A., E.T.; Literatür Taraması - Z.D.K.; Yazıyı Yazan - Z.D.K., E.T., G.A.; Eleştirel İnceleme - Z.D.K., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Batman State Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.D.K., E.Ö., E.Y., G.A., E.T., A.G.; Design - Z.D.K., E.Ö., E.Y., G.A., E.T., A.G.; Supervision - G.A., E.T.; Resources - E.Y., E.T., G.A.; Data Collection and/or Processing - Z.D.K., E.Ö., E.Y.; Analysis and/or Interpretation - Z.D.K., E.Ö., G.A., E.T.; Literature Search - Z.D.K.; Writing Manuscript - Z.D.K., E.T., G.A.; Critical Review - Z.D.K., E.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Sood A. Indoor fuel exposure and the lung in both developing and developed countries. An update Clin Chest Med 2012; 33: 649-65. [CrossRef]
2. Rehfuess E, Mehta S, Pruss-Ustun A. Assessing household solid fuel use: multiple implications for the Millennium Development Goals. Environ Health Perspect 2006; 114: 373-8. [CrossRef]
3. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 121: 2331-78. [CrossRef]
4. Sertogullarından B, Gumrukcuoglu HA, Sezgi C, Akil MA. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. Int J Med Sci 2012; 9: 406-12. [CrossRef]
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease, updated 2015 Available at: www.goldcopd.org. [Retrieved Dec 2015;21].
6. Papatheanasiou A, Nakos G. Why there is a need to discuss pulmonary hypertension other than pulmonary arterial hypertension? World J Crit Care Med 2015; 4: 274-7. [CrossRef]
7. Quanjer H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Standardised lung function testing; lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6(Suppl 16): 5-40. [CrossRef]
8. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 55-66. [CrossRef]
9. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Systematic review and meta-analysis. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). J Glob Health 2015; 5: 020415. [CrossRef]
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: e442. [CrossRef]
11. Yasin A, Özlü T. Türkiye'de KOAH epidemiyolojisi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013; 1: 7-12.
12. Torres Tajes JP, Macario CC. Chronic obstructive pulmonary disease in women. Arch Bronconeumol 2010; 46(Suppl 3): 23-7.
13. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Med Clin North Am 2012; 96: 713-27. [CrossRef]
14. Özbay B, Yener Z, Acar Ş, Kanter M. Histopathological changes in the lung of rat following long-term exposure to biomass smoke. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 877-83.
15. Buturak A, Genç A, Ulus OS, Duygu E, Okmen AS, Uyarel H. Evaluation of the effects of chronic biomass fuel smoke exposure on peripheral endothelial functions: an observational study. Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 492-7. [CrossRef]
16. Dinh-Xuan A, Higenbottom T, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1991; 324: 1539-47. [CrossRef]

17. Emiroglu Y, Kargin R, Kargin F, Akcakoyun M, Pala S, Mutlu H, et al. BNP levels in patients with long-term exposure to biomass fuel and its relation to right ventricular function. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 420-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Fangersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR. Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung* 2011; 189: 377-82. [\[CrossRef\]](#)
19. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991; 58: 304-10. [\[CrossRef\]](#)
20. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Bishop JM, Csukas M. Combined use of non-invasive techniques to predict pulmonary arterial pressure in chronic respiratory disease. *Thorax* 1989; 44: 85-96. [\[CrossRef\]](#)
22. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81: 390-8.
23. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615-21. [\[CrossRef\]](#)
24. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. [\[CrossRef\]](#)