

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EVRE 1-3 KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ
DÜZEYİ İLE SOLUNUM FONKSİYONLARI,
FİZİKSEL PERFORMANS VE DENGE ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. TUNCAY YUMRUTEPE
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEYNEP AYFER AYTEMUR**

MALATYA-2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EVRE 1-3 KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ
DÜZEYİ İLE SOLUNUM FONKSİYONLARI, KAS
GÜCÜ, DENGE VE FİZİKSEL PERFORMANS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. TUNCAY YUMRUTEPE
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEYNEP AYFER AYTEMUR**

Bu Tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma projeleri koordinasyon birimi tarafından 2009/162 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA-2011

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil, Yrd. Doç. Dr. Gazi Gülbaş ve Yrd. Doç. Dr. Hilal Ermiş'e;

Bilgileriyle tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hülya Taşkapan, Doç. Dr. Çağatay Taşkapan, Doç. Dr. Özlem Baysal'a;

Çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Sinan Türkkın, Müge Otlı, Ayşegül Altıntop, Deniz Tavlı, Nurcan Kırıcı Berber ve Ömer Kaya'ya; kıdemlilerim Uzm. Dr. Erdal İn ve Kadir Yıldız'a;

Tezimin hazırlanması sırasında kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi, bronkoskopi ünitesi ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına;

Rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşan, eğitimime katkıda bulunan ismini yazamadığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Berber çalışmaktan mutlu olduğum hemşirelerimiz, hasta bakıcılarımız, sekreterlerimize;

Manevi desteklerinden dolayı aileme

sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Tuncay YUMRUTEPE

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA)	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2. KOAH Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2.1. Prevelans.....	5
2.1.2.2. Morbidite.....	6
2.1.2.3. Mortalite	7
2.1.3.KOAH Risk Faktörleri.....	7
2.1.4.Patoloji	13
2.1.5.Patogenez	16
2.1.6.Fizyopatoloji	17
2.1.7. KOAH'da sistemik etkiler.....	18
2.1.8. Klinik Değerlendirme.....	21
2.1.8.1. Semptomlar.....	22
2.1.8.2. Klinik Bulgular	24
2.1.8.3. Tanısal yaklaşım.....	25
2.1.8.3.1.Solunum Fonksiyon Testleri.....	25
2.1.8.3.2. Arter kan gazları.....	28
2.1.8.3.3. Radyolojik bulgular.....	28
2.1.8.4. Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.9. Prognoz.....	31
2.1.10. Tedavi.....	32
2.1.10.1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi.....	32
2.1.10.2.Risk faktörlerinin azaltılması.....	32

2.1.10.3. Stabil KOAH tedavisi.....	33
2.1.10.3.1. Eğitim.....	33
2.1.10.3.2. Farmakolojik tedavi.....	33
2.1.10.3.3. Farmakolojik olmayan tedavi.....	35
2.1.10.4. KOAH alevlenme ve tedavisi.....	35
2.2. D VİTAMİNİ.....	37
2.2.1. Giriş.....	37
2.2.2. D Vitamini metabolizması.....	38
2.2.3. D Vitamini düzeyinin saptanması.....	39
2.2.4 D Vitamini eksikliği nedenleri.....	40
2.2.5 D Vitamini eksikliğinin sonuçları.....	41
2.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'INDA KAS GÜÇLERİ VE FİZİKSEL PERFORMANS.....	44
2.4. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'INDA YAŞAM KALİTESİ, ANKSİYETE VE DEPRESYON.....	49
2.4.1. Yaşam Kalitesi.....	49
2.4.2. Anksiyete.....	52
2.4.3. Depresyon.....	52
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	53
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
6.ÖZET.....	75
7. SUMMARY.....	77
8. KAYNAKLAR.....	79
9. EKLER.....	104

TABLULAR DİZİNİ

Tablo I: KOAH'da Risk faktörleri.....	9
Tablo II: AAT incelenmesi gereken durumlar.....	11
Tablo III: KOAH'da sistemik etkilenim.....	19
Tablo IV: GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi.....	28
Tablo V: KOAH Ayırıcı Tanısı.....	30
Tablo VI: KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler.....	31
Tablo VII: KOAH atak nedenleri.....	36
Tablo VIII: D vitamini metabolitlerinin normal degerleri.....	40
Tablo IX: D vitamini eksikliği sebepleri.....	41
Tablo X: Olguların demografik özellikleri ve sigara öyküleri.....	59
Tablo XI: Olguların Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri.....	60
Tablo XII: Olguların Laboratuvar Bulguları ve Objektif Fiziksel Performans Testleri, Kas Gücü Testleri ve Denge Testleri, Yaşam Kalitesi Anketi ve HADS Skorları.....	61
Tablo XIII: KOAH Olgularında D Vitamini Düzeyine Göre Solunum Fonksiyon Testleri.....	62
Tablo XIV: KOAH'lı Olguların Vitamin D Eksikliği Olup Olmamasına Göre Laboratuvar Bulguları ve Objektif Fiziksel Performans Testleri, Kas Gücü Testleri ve Denge Testleri.....	63
Tablo XV: KOAH Olgularında D Vitamini Eksikliği Olup Olmamasına Göre SGRQ ve HADS Skorları.....	64
Tablo XVI: KOAH Olgularında FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC Parametrelerinin Çoklu Regresyon Analizi ile Değerlendirilen Belirleyicileri.....	64
Tablo XVII: KOAH olgularında Vitamin D3 Düzeyi ile Denge Testleri, Fiziksel Performans Testleri, İzometrik ve İzokinetik Kuvvet Testleri, SGRQ, HADS ve SFT Parametreleri Arasında Korelasyon Analizi.....	66
Tablo XVIII: KOAH olgularında Solunum Fonksiyon Testleri ile Denge Testleri, Fiziksel Performans Testleri, İzometrik ve İzokinetik Kuvvet Testleri, SGRQ, HADS arasında korelasyon analizi....	67

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşim.....	16
Şekil 2: D Vitamini Metabolizması.....	39
Şekil 3: KOAH Olgularında Evrelere Göre D Vitamini Eksikliği Olanlar ve Olmayanların Dağılımı.....	63

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AAT	: α -1 Antitripsin
AKG	: Arter Kan Gazı
AT III	: Anittrombin 3
ATS	: American Thoracic Society
BMD	: Kemik mineral dansitesi
BOLD	: Obstrüktif akciğer hastalıklarının yükü
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
DALY	: (Disability-Adjusted Life Year): Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı
DBP	: D vitamini bağlayan protein
DLCO	: Karbonmonoksit için Difüzyon Kapasitesi
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERS	: European Respiratory Society
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FFM	: Yağsız vücut kitlesi
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu Vital kapasite
Gaw	: Havayolu iletimi
GOLD	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
HADS	: Hasta anksiyete depresyon skalası
HT	: Hipertansiyon
IC	: İnspiratuar kapasite
IGF-1	: İnsülin Growth Faktör-1
IL-2	: İnterlökin-2,
IL-6	: İnterlökin-6,
IL-8	: İnterlökin-8
İPEEP	: İntrinsik ekspirasyon sonrası pozitif havayolu basıncı
FEF_{%25-75}	: Zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'inin atıldığı periyoddaki ortalama akım hızı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LTB4	: Lökotrien B4
MEP, PEmax	: Maksimal ekspiratuar basınç

MIP, P_imax	: Maksimal inspiratuar basınç
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NK	: Naturel Killer
NF-β	: Nükleer Faktör β
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
O₂	: Oksijen
P	: Fosfor
PaCO₂	: Arteriyel kanda karbondioksit basıncı
PaO₂	: Arteriyel kanda oksijen basıncı
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PTH	: Parathormon
PEF	: Pik ekspiratuar akım
PEEP	: Ekspirasyon sonrası pozitif havayolu basıncı
Raw	: Havayolu rezistansı
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
RV	: Rezidüel volüm
SaO₂	: Oksijen saturasyonu
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SGRQ	: St George's solunum anketi
sGaw	: Spesifik havayolu iletimi
sRaw	: Spesifik havayolu rezistansı
TLC	: Total akciğer kapasitesi
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VA	: Alveolar volüm
VC	: Vital kapasite
VKİ	: Vücut kitle indeksi
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon oranı
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
YLD (Years Lost due to Disability)	: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar
YLL (Years of Life Lost)	: Erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar
25(OH)D	: 25 hidroksi vitamin D

1.GİRİŞ ve AMAÇ

KOAH'lı olgularda; havayollarında daralma, elastik geri çekim kuvveti “elastic recoil” ve ekspiratuvar akım hızlarının azalması ilerleyici bir havayolu obstrüksiyona neden olurken, ekspirasyon sırasında akciğerlerin yeterli düzeyde boşalamaması “dinamik hiperinflasyon” ile sonuçlanmaktadır. Dinamik hiperinflasyon nedeniyle yüksek volümde soluma, diyafragmada aşağı itilme ve liflerde kısılma, dispne ve kas yorgunluğunun temel nedenidir. Tüm bunlar, solunum kasları üzerindeki mekanik yükü de artırır (1).

KOAH'lı olgularda diyafragma başta olmak üzere tüm solunum kaslarında kas güçsüzlüğü, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. KOAH'da sistemik inflamasyon, hipoksi, protein yapımında azalma, protein yıkımında artma, kortikosteroidler, hipermetabolizma ve endokrinolojik anormallikler gibi faktörlerle iskelet kas fonksiyon bozukluğu oluşur. İskelet kası fonksiyon bozukluğu, sedanter yaşayan KOAH'lı olgularda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.

Kronik akciğer hastalıklarında, egzersizi kısıtlayan birçok faktör olmasına karşın en önemli nedenleri hastanın dispne algısında artma, iskelet ve solunum kaslarındaki sistemik inflamasyona bağlı gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu gelişen kas gücündeki azalmadır. Sistemik inflamasyon nedeniyle oluşan kas güçsüzlüğü ve beslenme bozukluğu, özellikle hastalığın ileri evrelerinde kaşeksi ile sonuçlanmaktadır. Kaslarda meydana gelen değişiklikler ve dispne, kişiyi daha sedanter bir yaşama doğru iter, daha sedanter yaşayan bir kişi de egzersizden kaçınır. Bu kronik süreç sonunda, KOAH'lı olgularda anksiyete ve depresyon görülme sıklığının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (2). Bu durumlar ayrıca yaşam kalitesini de azaltır ve sıklıkla KOAH'lı hastaların klinik tedavisinde bu durumlar araştırılmaz (3).

Toplumda sık karşılaşılan yaygın bir halk sağlığı problemi olan vitamin D'nin serumda düşük düzeylerde olması kas gücü ve fiziksel fonksiyonda azalmayla ilişkilidir.

Son yıllarda vitamin D'nin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisi üzerinde de durulmaktadır.

D vitamini iskelet sisteminin sağlıklı mineralizasyonu için hayati öneme sahiptir (4-8). D vitamini eksikliği kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara neden olmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda normal popülasyonda da değişik oranlarda subklinik bir D vitamini eksikliğinin olduğu tespit edilmiştir (9-12).

Serum vitamin D seviyesi ile akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma, yüksek vitamin D seviyesi ile artmış akciğer fonksiyonları arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (13). Bu artış, doz-yanıt ilişkisini de destekler niteliktedir.

Vitamin D3 antiproliferatif, diferansiyatif ve immünomodülatör etkilere sahiptir (14). Akciğer "remodelling"i de dahil olmak üzere fibroblast proliferasyonu ve metalloproteinaz aktivitesinin rol oynadığı süreçlerde D vitamininin etkisi bildirilmektedir (15). Bu durum, D vitamininin solunum fonksiyonları üzerindeki etki mekanizmasını da açıklamaya yardım edebilir. Aynı zamanda, bilindiği gibi immün-aracılı inflamatuvar süreçler KOAH patogenezinde ön plana çıkmıştır. Hava yolu inflamasyonu, santral patolojik süreç olarak tanımlanmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarına göre D vitamini, deneysel olarak oluşturulan inflamatuvar hastalık indüksiyonunu önlemektedir (16). Hipovitaminöz D ise oksidatif stresi artırmaktadır (17). Oksidatif streste KOAH'taki inflamasyonda rolü olan önemli bir faktördür. D vitamini stres, sigara içiciliği, hava kirleticiler ile etkileşim, oksidatif/antioksidatif dengesizlik aracılığıyla akciğer inflamasyonu ve sonuç olarak akciğer fonksiyonunu etkileyebilir (18). Bu hastalarda Vitamin D düzeyinin bilinmesi ve eksikliği durumunda beklenen etkilerinin objektif parametrelerle gösterilmesi, vitamin D replasmanının önemini ortaya çıkarmak açısından anlamlı olabilir. Vitamin D (25(OH)D) eksikliğinin solunum fonksiyonları üzerine etkisini araştıran çok az sayıda araştırma bulunmakla beraber KOAH'lı hastalarda fiziksel performans, kas gücünde azalmayla ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma hastanemiz Göğüs Hastalıkları bölümünde izlenen evre 1-3 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında 25(OH)D seviyesi ile solunum fonksiyonları, kas gücü, denge, fiziksel fonksiyon arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla planlandı. Bu çalışma sonuçlandığında Evre 1-3 KOAH hastalarında 25(OH)D eksikliğinin sıklığı, 25(OH)D düzeyinin solunum fonksiyonlarına, fiziksel performansa etkisi ve eşlik eden risk faktörleri ortaya konacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1.Tanım

Günümüzde tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik bronşit ve amfizeme bağlı, hava akımı obstrüksiyonunun tam olarak geri dönüşümlü olmadığı (irreversibl), genellikle ilerleyici, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili önlenemez ve tedavi edilebilir hastalık durumudur (19-22).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlanması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez. KOAH'da maksimum ekspiratuvar akım sınırlaması vardır; patolojik olan bu sınırlamanın şiddetidir (22). KOAH'da kronik hava akımı obstrüksiyonunun nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti (amfizem) ve/veya küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozistir (küçük havayolu hastalığı). KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (21, 23).

Kronik hava akımı obstrüksiyonu hem küçük hava yollarında hem de parankimdeki patolojiden kaynaklanmaktadır, bazı hastalarda respiratuvar bronşiolit ön planda iken bazı hastalarda amfizem ön plandadır. KOAH'ın tanımlanmasında en önemli hareket noktası semptomların kronik ve tekrarlayıcı niteliğidir. Bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir, sistemik etkilerin hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (19-20, 23).

KOAH solunum fonksiyonlarının bozulduğu ve bu solunumsal sakatlık halinin tüm organizmayı etkilediği, sık görülen, etyolojide sıklıkla sigaranın suçlandığı kronik bir hastalıktır. Hastalık akciğer fonksiyonlarında %50'ye ulaşan kayıplar

gerçekleşinceye kadar genellikle asemptomatiktir, subklinik seyreder, daha sonra semptomlar gelişince genellikle düşük düzeydeki egzersizlerde bile ortaya çıkan ilerleyici bir dispne, gaz dönüşüm anormalliği ve solunum yetmezliği ile seyreden bir seyir gösterir (24). Karakteristik semptomları öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Başlangıç noktası kronik hava yolu inflamasyonuna bağlı kronik hava akımı sınırlaması olduğundan tanısı ancak solunum fonksiyonlarının ölçülmesi ile konabilir. Astımın aksine DLCO düşmüştür, erken KOAH olgularında reverzibilite testi pozitif olabilir (19, 24).

KOAH'ta inflamasyon özellikle küçük hava yolları olarak tanımlanan bölgede ve nötrofilik karakterdedir. Bronş biyopsisinde CD8 T lenfositler baskındır (dolayısıyla CD4/CD8 oranı düşüktür), intraepitelyal ve subepitelyal makrofaj, IL-8 düzeyi artmaktadır (19).

Kronik hava yolu obstrüksiyonu, hastalığın ileri dönemlerinde hipoksiye neden olur, pulmoner hipoksik vazokonstrüksiyonun da katkısıyla pulmoner hipertansiyon gelişir. KOAH'ta gelişen pulmoner hipertansiyonun klinik ifadesi korpulmonaledir (19).

Polisitemi, hipoksemi, hiperkapni görülebilir. Özellikle gaz değişiminde değişiklikler ve inflamasyonun tüm vücudu etkileyen sistemik karakteri hastalığın sistemik bir sendrom olarak ele alınmasını gerektirir. Sistemik etkilenmeye neden olan bu solunumsal sakatlık hali yaşam kalitesinde bozulma, iş gücü kaybı ve hastalık için yapılan harcamalarda artışa neden olmaktadır. 1998 yılında GOLD öncelikli amacın hem hekimler arasında hemde kamuoyunda hastalık hakkındaki bilinçlenmeyi artırmak olduğunu vurgulamıştır (19).

2.1.2. KOAH Epidemiyolojisi

Epidemiyolojinin amacı; hastalıkların etyolojileri ve nedenlerini anlamak ve tanımak, hastalıkların toplumda kontrol ve eradikasyonunu temin için gerekli koruyucu ve iyi edici tedbirleri almak veya alınmasını sağlamaktır (25, 26). KOAH tüm dünyada artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH sıklığı ve buna paralel ölümlerin artışıdaki en önemli neden muhtemelen toplumdaki sigara içme salgınındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artıştır (26, 27). Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (28). Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının olmayışı, hastalığın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. GOLD tarafından 2003 yılında KOAH'ın tanısı ve şiddeti konusunda önerilen spirometrik eşliğin yaygın kabul görmesi,

KOAH'ın doğal seyrini daha iyi tanımlamaya yönelik büyük çalışmalar ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma çabası bu konuda önemli değişiklikler yaratmıştır (24).

2.1.2.1. Prevalans

KOAH prevalansını değerlendirmede; kişilerin verdiği bilgiye dayalı prevalans, doktor tanılı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatör testi ile birlikte veya değil) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tercih edilen yöntemle ilgili olarak farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Doktor tanılı prevalansta en düşük, anket sorgulu semptom prevalansında en yüksek, spirometreye dayalı prevalansta ise ikisi arasında bir değer elde edilmektedir (23). 2003 GOLD rehberi yayınlandığından beri KOAH tanısında spirometri gerekliliği yaygın kabul görmüş, epidemiyolojik çalışmalarda altın standart haline gelmiştir. Uluslararası rehberler bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanılmasını önermektedir. 2001 yılında GOLD tarafından önerilen ve daha sonra ATS/ERS tarafından kabul edilen $FEV_1/FVC < \%70$ sabit ölçütünün, FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir. PLATINO ve BOLD çalışmalarında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, yaşla ve sigara içme alışkanlığı ile ilişkili olarak prevalansın arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, fakat gelişmekte olan ülkelere hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Dünya Bankası/DSÖ'nce yayımlanan bir çalışmaya göre, KOAH'ın 2004'te dünya çapında hastalık yüküne yol açmada 13. sırada iken, 2030'da beşinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir (31). Dahası, son yıllarda tıp dünyası KOAH'la giderek daha fazla ilgilenirse de gerek kamuoyu, gerekse halk sağlığı ve hükümet görevlileri tarafından hala bilinmemekte ya da ihmal edilmektedir (20, 26). Beş Latin Amerika şehrinde yapılan PLATINO çalışmasında, bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < \%70$ olan KOAH'lı hastaların %88.7'nin önceden tanı almadığı tespit edilmiştir. Daha önce KOAH tanısı almış olanlarında yalnızca %36.3'ünde bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı $< \%70$ bulunmuştur. Avusturya'da yapılan BOLD çalışmasında, Evre 1 KOAH oranı kadın ve erkeklerde %26.1, Evre 2-4 %10.7 iken, doktor tanılı KOAH oranı yalnızca %5.6 düzeyindedir (32).

Aralık 2003 – Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu göstermektedir (33).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997’de yüzde 203’tür ve 2000 yılında 156354 hasta KOAH ve astım tanılarıyla hastanelerden taburcu edilmiştir (23, 28). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle beraber 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (23).

Zhong ve arkadaşları, 230 milyon kişinin örneklemeyle belirlenen 20.000 kişinin solunumsal değerlendirilmesinde, 40 yaş ve üzerinde KOAH sıklığını %8.2 olarak bildirmiştir. Araştırmacılar KOAH sıklığını sigara içicilerde, kırsal bölgelerde oturanlarda, yaşlı hastalarda, VKİ düşük olanlarda, çocukluk çağında solunum problemleri olanlarda, ailesel hastalık öyküsü olanlarda ve mutfak havalandırması iyi olmayanlarda veya çevresel toz veya biyomass yakıt dumanına maruz kalanlarda daha yüksek bulmuşlardır (34).

2.1.2.2.Morbidite

Morbidite değerlendirilmesinde genelde poliklinik sayısı, acil servis başvurusu ve hastaneye yatışlar ölçüt olarak kullanılmaktadır. Bu ölçütler sevk zinciri ve hastane yatak sayısı gibi dış faktörlerden etkilendiği için güvenilirliği azdır. KOAH’a ait solunum semptomları ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. Öyle ki, SFT’leri ileri derecede bozuk olan hastalarda bile çok az solunum semptomu olabilir ya da solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle, hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları, semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece % 25’inin bir sağlık kuruluşuna kayıtlı olduğunu göstermektedir.

Küresel hastalık yükünü değerlendirmede ölçüt olarak önerilen DALY ‘‘Disability-Adjusted Life Year’’ (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı) sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD (Years lost due to disability) ve erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar YLL (Years of life lost)’ın toplamının ifade edildiği bir ölçüttür ve bu nüfustaki hastalık yükünü ifade eder (26, 35). YLD ve DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın yaygınlaşmasına paralel önümüzdeki yıllar KOAH’a ikincil YLD ve DALY’nin artması beklenmektedir (24).

2.1.2.3.Mortalite:

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. Son 30-40 yılda KOAH'dan ölümler giderek artmaktadır (23). KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulamaması hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır (23, 36-38). KOAH birincil ölüm nedeni olmasına karşın ölüm raporlarında genellikle katkıda bulunan neden olarak belirtilmekte ya da hiç belirtilmemektedir ki bu da mortalite hızlarının düşük gösterilmesine neden olmaktadır (23).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ulusal hastalık yükü 2003 yılı verilerine göre, KOAH ölüm nedenleri arasında, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler olaydan sonra 3. sırada (%5.8) yer almaktadır (35). DSÖ verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür. 1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kardiovasküler hastalıklardan ölümler azalırken KOAH'dan ölümler %163 artmıştır (20, 23). KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta sigara içme alışkanlığındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş yapısındaki değişim önemli rol oynar (23).

KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içenlerin hastalığı olarak algılanır. DSÖ verilerine göre KOAH'da mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. ABD'de son 20 yılda kadınlar arasında KOAH mortalitesi, önceki değerlerin iki katını aşmıştır (20, 28). ABD'de ilk kez 2000 yılında KOAH'dan ölen kadın sayısı erkeklerin sayısını geçmiştir, bu da sigara içme alışkanlığındaki artışa, daha uzun yaşamalarına dolayısıyla daha fazla KOAH gelişme riskine sahip olmalarına bağlanmaktadır (23, 39).

2.1.3. KOAH Risk Faktörleri

Normalde adolesan döneme kadar FEV₁ artmakta, 12-35 yaşları arasında stabil seyretmekte(plato dönemi), 35 yaşından sonra ise düşmeye başlamaktadır. Bu modele göre KOAH gelişimi için önemli sayılan faktörler:

- a. Çocukluk döneminde FEV₁ artışındaki yetersizlik, sonuçta adolesan döneme düşük FEV₁ düzeyi ile girilmesi;
- b. Plato döneminin kısalmasıyla FEV₁'deki azalmanın erken yaşta başlaması;
- c. Yetişkinlik döneminde FEV₁'deki azalmanın hızlanmasıdır (26).

KOAH genellikle genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (20, 36). Sigara, puro, pipo, nargile gibi tütün ürünlerinin dumanı ile karşılaşmanın KOAH'a yol açtığı birçok kesitsel ve uzun süreli izlem çalışmaları ile

ortaya konmuştur (40). KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Sigara içmeyenlerde görülmesi çok nadirdir (41). Hastalığın oluşumunda sigara % 80–90 tek başına rol oynar. Fakat sigara içicilerinin sadece % 10–15’inde KOAH gelişmektedir. Sigara içimine başlama yaşı, zaman içinde içilen toplam miktar ve içilen sigaranın özelliği KOAH oluşma riskini etkiler (42, 43). Sigara hava yollarında inflamatuvar değişiklikleri başlatır. Proteaz-antiproteaz, oksidan-antioksidan dengesini bozar. Siliyalı epitelyum hücre harabiyeti, mukus viskozitesinde artış ve bozulmuş mukosilyer klirens ile bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (44, 45). KOAH değişik öyküler sonucunda oluşan bir hastalıktır ve her bir bireyde aynı neden rol almaz (46). Benzer sigara içme öyküsüne sahip iki kişiden birinde KOAH gelişmesi genetik eğilimdeki farklılığa ve ne kadar uzun yaşadıklarına bağlıdır (24). Sigara içimi, mesleki veya çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal AAT eksikliği KOAH gelişiminde rolü çok iyi bilinen üç risk faktörüdür. Sigara içimi KOAH gelişimi için en önemli ve en iyi araştırılmış risk faktörüdür ancak yegâne faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Tablo I’de görülen bazı olası risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (20, 47-49).

Tablo I. KOAH’da Risk faktörleri (50)

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Pasif sigara maruziyeti	AAT eksiliği
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Genetik faktörler
Enfeksiyonlar, özellikle çocukluk dönemindeki enfeksiyonlar	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
İç ve dış ortam hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
İklim	Atopi
Yükseklik	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili faktörler	Sigara içimi
	Cinsiyet
	Beslenme
	Toraks deformiteleri

Sigara içicilerde içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyon bozuklukları daha yaygındır, sigara içmeyen sağlıklı kişilerde yaşa bağlı olarak elastik ‘recoil’deki azalmaya sekonder yıllık bir FEV₁ düşüşü görülür; ancak sigara içenlerde sigara içiminin şiddetiyle hızı artmak üzere FEV₁’deki yıllık azalma hızı daha büyüktür. KOAH mortalite hızı daha fazladır (51, 52). Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, herhangi bir kuşkuya yer vermeyecek açıklıkta gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile FEV₁’deki yıllık azalma arasında çok güçlü doz-cevap ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)] yakından ilişkilidir. Sigara içicilerinin %50’sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20’sinde KOAH gelişmektedir. Duyarlı sigara içicisi olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de diğer çevresel risk faktörlerinin etkisinin olabileceği düşünülmektedir (28, 33).

DSÖ’nün elde edilebilen en son verileri ışığında 2002 yılında yaptığı tahminlerine göre ise gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35’i, kadınların %22’si sigara içerken gelişmekte olan ülkelere erkeklerin %50’si, kadınların ise %9’u sigara

içmektedir (53). 1993 yılında yapılan bir araştırmada Türkiye’de 20 yaş üzerinde sigara içme oranı erkeklerde %57.8, kadınlarda %13.5 ve ortalama %33.6 olarak tespit edilmiştir. En yüksek sigara içme sıklığı %39 ile Trakya bölgesinde, en düşük sigara içme sıklığı ise %29 ile Güneydoğu Anadolu bölgesindedir. Aynı çalışmada sigara içme sıklığı köyde oturanlar arasında %29.1, kentte oturanlar arasında ise %36.9 olarak tespit edilmiştir (53). 2003-2006 yılları arasında Çin’de yapılan, toplam 20.430 kişinin katıldığı (15.379 kişi hiç sigara içmemiş), pasif sigara içiciliği ile KOAH arasındaki ilişkiyi araştıran kohort çalışmasında, pasif sigara içiciliği ile KOAH arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (54).

Risk faktörlerinden uzaklaşma ve sigaranın bırakılması akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızını azaltan en önemli yaklaşımdır ve düzelmeye büyük oranda sigara bırakıldıktan sonraki ilk yılda olduğu gözlenmiştir (55). Ülkemizde tütün kontrol yasasından sonra genel tütün kullanımında görülen %2’lik azalma bu açıdan memnuniyet vericidir (56). Sigarayı bırakıp yeniden başlayanlarda, akciğer fonksiyonlarının daha olumsuz etkilendiğini bildiren çalışmalar vardır (57).

Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak artırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında artırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önerilir (54).

Sigara içicilerdeki KOAH’ın %15-19’u mesleki maruziyete bağlıdır (58). KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (20, 50). Kadmiyum ve kaynak dumanının amfizem oluşumu ile ilişkisi belirgindir (59). Isınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki artıkları ve kömürün açık ateş şeklinde veya iyi çalışmayan sobalarda yakılması (biomass); karbonmonoksit (CO) ve iritan özellikteki nitrikoksit (NO) kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine yol açarak KOAH gelişmesinde rol oynayabilir (20,60). Bu yakıtlardan çevreye yayılan azot dioksit (NO₂), kükürt dioksit (SO₂) ve CO başta olmak üzere pek çok gazın ya da partikülün akciğerlere önemli zararları vardır (42).

Odun ve diğer biyomass yakıtların kullanımına bağlı her yıl 2 milyon kadın ve çocuğun ölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (20). Şehirlerde araba

egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hava kirliliğinin KOAH ataklarında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (61).

Ailelerde FEV1 azalmasının araştırıldığı bir çalışmada, ebeveyn-çocuk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kardeşler arasında anlamlı ilişkinin saptanmış olması nedeniyle resesif bir kalıtım modelini akla getirmektedir (62). KOAH ile α -1-antikimotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon S-transferaz, hem oksijenaz-1 ve TNF- α 'yı içeren gen polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (63).

En iyi bilinen genetik risk faktörü AAT eksikliğidir. Otozomal dominant geçişli olan konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (64). Karaciğerde yapılan proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın alt solunum yolları üzerine yıkıcı etkisini engeller. Bu koruyucu mekanizma çalışmadığında, alveol duvarları hasarlanır ve amfizem oluşur (21, 42). Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl'dir (50). Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyredir. AAT araştırılmasını gerektiren durumlar Tablo II'de gösterilmiştir (23).

Tablo II. AAT düzeyi araştırılması gereken durumlar (22)

- | |
|---|
| 1. Sigara içmeyen bir kişide hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit |
| 2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi |
| 3. 50 yaş altında başlayan KOAH |
| 4. Akciğer bazallerinde belirgin amfizem görünümü |
| 5. Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım |
| 6. Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü |
| 7. Belirgin bir risk faktörünü olmaksızın siroz |

Gebelik, doğum, çocukluk dönemi gibi akciğer büyümesi sürecini olumsuz etkileyen nedenlerle maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireyler artmış KOAH gelişme riskine sahiptirler (36). Düşük doğum ağırlığıyla doğan ve yaşına göre gelişme geriliği olan bebeklerde, yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olacağından KOAH gelişme riski artmaktadır (65).

KOAH gelişiminde cinsiyetin rolü konusundaki bilgiler çelişkilidir (66). Sigara dumanının etkilerine erkeklerin daha duyarlı olduğu öne sürülse de (67); aslında cins farklılıklarının sigara tüketimindeki farklılıklarla ilişkili olduğu veya kadınların aynı miktardaki sigara maruziyetine erkeklerden daha fazla duyarlı olduğu konusunda yeterli kanıt vardır (68, 69). Erkeklerin daha erken yaşta sigaraya başlayıp, daha fazla içmeleri ve mesleki maruziyetlerinin daha fazla olması nedeniyle KOAH erkeklerde daha sık görülmektedir. Fakat son birkaç dekatta kadınlar arasında da sigara içiminin yaygınlaşması ve ev dışında çalışmaya başlamaları kadınlarda KOAH prevalansının artmasına yol açmıştır (70, 71). Yüksek gelirli ülkelerde kadınların sigara içme oranının artması, düşük gelirli ülkelerde ise iç ortam hava kirliliğine daha fazla maruziyeti hastalığın erkek ve kadınları benzer oranda etkilemesinden sorumlu görünmektedir (24). Tanıda da cinsiyet çelişkisi olabilir; KOAH'ın karakteristik klinik ve fizyolojik bulgularına sahip kadınlar aynı bulgulara sahip erkeklere göre daha sıklıkla astım olarak tanı alırlar (70).

Çocukluk döneminde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarının yetişkin dönemde KOAH gelişimi üzerinde belirgin bir risk faktörü olduğu kesindir (72, 73), fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı netleşmemiştir (36). Özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda görülen çocukluk bronşiti ve pnömoni, viral enfeksiyonlarda (RSV, Adenovirüs, vs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki yıllarında solunum semptomlarında artış, kalıcı solunum fonksiyon bozukluğu ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Ayrıca bu bozukluk, kötüye gidişin de hızlanmasını sağlar. KOAH'lı hastalarda normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (74-76). KOAH'lı hastaların birçoğunda distal hava yolları potansiyel olarak patojen mikroorganizmalar ile kolonizedir. Bunların başlıcaları *H. influenzae*, *S. pneumonia* ve *M. catarrhalis*'tir. *H. influenzae* sağlıklı trakeobronşial epitele tutunmamakta, ancak mukus ve hasarlı epitelyum hücrelerine tutunmakta, bakteri yükü arttıkça inflamasyon artmakta, bu da daha fazla doku hasarına ve daha fazla bakteri kolonizasyonuna yol açan bir kısır döngüye yol açmaktadır (26, 50, 77). Her yeni alt solunum yolu enfeksiyonu KOAH'da solunum fonksiyonlarında azalmayı hızlandırmaktadır (78). Akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (29). Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeniyle tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (79).

KOAH'lı hastalarda soğuk ve kuru havaya maruziyet ve inhalasyon bronkokonstrüksiyona neden olur (80).

Sosyoekonomik durumun diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş etkisini araştıran çalışmalarda genellikle toplam gelire ölçülen düşük sosyoekonomik durumun bağımsız olarak KOAH için risk faktörü olduğu (72) ve düşük sosyoekonomik gruplarda akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (42, 81). Avrupa ülkelerinde yapılan son bir çalışmada düşük eğitim düzeylerindeki erkek ve kadınlarda KOAH mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (82).

Beslenmenin KOAH gelişimindeki rolü çelişkilidir (20). Malnutrisyon ve kilo kaybının solunum kas kitlesinde ve gücünde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (24). VKİ düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (50). Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (Vitamin A, C, E), selenyum ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (50, 83-86). NHANES 1 çalışması sonuçlarında düşük C vitamini alınması ile FEV₁ düşüklüğü arasında doğrudan ilişki bulunmuştur (26). Omega-3 yağ asidinden zengin besinlerle beslenenlerde KOAH gelişiminin daha az olduğu bildirilmektedir (87). Magnezyumun diyetik alımı da artan akciğer fonksiyonu ve azalmış hava yolu reaktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (88).

2.1.4. Patoloji

Kronik bronşit, astım ve amfizem kronik hava yolu obstrüksiyonu yapan hastalıklar olup, kronik bronşit ve astımda bronş ve bronşiol lümen daralması, amfizemde hava yollarının en periferik kısmının geri dönüşümsüz genişlemesi temel patolojidir. Bu iki patoloji birçok hastada birlikte karşımıza çıkmaktadır. KOAH patolojisi santral ve periferik hava yollarında tıkaçıcı nitelikte değişiklikler, akciğer parankiminde kalıcı değişiklikler ve bunlara eşlik eden akciğerin vasküler yatağında meydana gelen değişiklikler olarak özetlenebilir (89-93). KOAH, hava yolları ve akciğer parankiminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Temel patoloji kronik ve tekrarlayan inflamasyon, hava yollarının hasarlanması, yeniden yapılanması ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmasının yarattığı değişikliklerdir (89). KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, geniş (santral hava yolları), küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimine ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankimi

harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (94).

Trakeobronşial bezlerde hiperplazi, trakeobronşial epitelde goblet ve bazal hücre hiperplazisi, bazen displaziyle beraber olabilen skuamöz metaplazi odakları, tüm duvar kalınlığında ve düz kasta artış, kronik inflamasyon, kıkırdak ve elastik dokuda azalma santral hava yollarında görülebilen patolojik değişikliklerdir (22). Otopsi serilerinde stabil dönemdeki kronik bronşitli kişilerin akciğerlerinde mukus hipersekresyonu sonucu bronş lümeninde mukus birikimi en çarpıcı makroskobik bulgudur. Bronş lümeni bazen tamamen bazen de tama yakın mukusla dolmuştur. Mukus sekresyonu artışı distal bronşlarda proksimal kısımlara oranla çok daha fazladır; bir araştırmaya göre distalde normalin 20 misli, proksimalde ise 10 katı kadar mukus artışı vardır (89). Mukus temizlendikten sonra genellikle mukozanın normale oranla kalınlaştığı ve iç organ mukozalarının normal rengi olan pembe renk yerine daha mat beyaz renk aldığı görülür. Bir kez kronik bronşit gelişen kişiler daha sonra sigarayı bıraksalar da mukosilyer fonksiyonlar tam olarak geri dönmemektedir (89).

Kronik bronşitte artan bronş duvarı kalınlığı, bronşiyal duvar kalınlığına seromukoz bezlerin kalınlığının oranlanması ile elde edilen Reid indeksi ile değerlendirilip normalde 0,4 ya da daha küçük değerdedir. Klasik bilgilerimize göre kronik bronşitte Reid indeksinin 0,5 veya daha fazla olacağı belirtilmektedir (89).

KOAH'lı hastalarda iç çapı 2-3 mm'den küçük hava yolları hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir. Membranöz ve respiratuar bronşiol duvarlarında kronik inflamatuar hücre infiltrasyonu ve fibröz dokuyla kalınlaşması ve mukusla lümenin parsiyel ya da tam tıkanmasıyla birlikte olan goblet hücre metaplazisi temel histolojik özelliklerdir. Havayolu lümeninde ve komşu alveolar hava boşluklarında alveolar makrofaj artışı sıktır (22).

Sigara içenlerle içmeyenler arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada bronşiol duvarlarında goblet hücre metaplazisi, düz kas hipertrofisi ve iltihabi infiltrasyonun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (89).

Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvarının kalıcı (irreversibl) harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır (amfizem) (95). Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipi tanımlanmıştır (89).

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) amfizem sadece respiratuar bronşiyollerde sınırlı irreversibl fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun

sürekli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

2. Panasiner amfizemde her iki akciğerde diffüz tutulum ve asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. AAT eksikliğinde, intravenöz ilaç ve uyuşturucu kullananlarda görülür.
3. Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya lokalize amfizem) terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu sıklıkla üst loblarda ve plevra altlarında görülür. Apikal bül oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir. Proksimal ve panasiner amfizem tipine göre daha fazla fibrozis eşlik eder.
4. Düzensiz amfizem daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir, yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır (96).

Sentrasiner amfizem özellikle üst loblarda panasiner amfizem ise alt loblarda sık görüldüğünden karışmaz gibi düşünülse de bazı hastalarda bir arada bulunabilir (97).

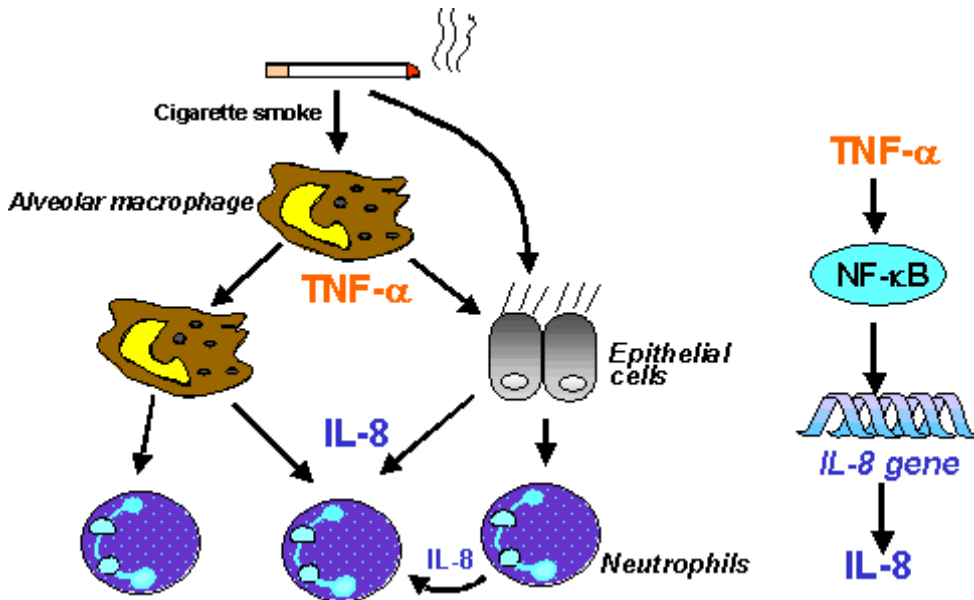
Akciğerde 10 mm'i aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa büllöz amfizem adını alır, tipik olarak üst loblarda yerleşimlidir, hemen daima subplevral yerleşimlidir. Büllerin duvarı diğer amfizem tiplerindekinden hafifçe kalındır (89).

Bronş duvarında iltihabi infiltrasyonu başlatan hücreler çoğunlukla lenfosit ve histiositlerdir. Polimorf nüveli lökositler inflamatuvar süreci tetikleyen temel hücrelerdir, ataklarda daha bol ancak kronik inaktif dönemdeki bronş duvarlarında da buldukları gösterilmiştir. Polimorf nüveli lökosit, makrofaj ve özellikle CD8+ ve NK lenfositler kalıcı patolojiyi oluşturan inflamatuvar olayda ana rolü oynarlar ve ortama sitokin, kemokin ve iltihabi mediatörlerin salınımını gerçekleştirirler (89). Pulmoner damarlardaki temel değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyondur. Damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu, hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (28, 90). Genellikle amfizem derecesi ile PHT derecesi arasında korelasyon yoktur (89).

2.1.5.Patogenez

İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle de CD8(+) T lenfositler, nötrofiller) ve bu hücrelerden salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksit peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır (şekil 1). Başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarır. Aktive makrofajlar epitelooid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır (98).

KOAH her ikisi de aşırı inflamasyona dayanan iki temel olayın sonucunda gelişir; biri havayollarını etkiler, fibrozis ve daralmayla sonuçlanır, diğeri parankimi etkiler ve amfizemle sonuçlanır. Amfizem akciğerin elastik ve kollajen yatağının enzimatik yıkımı sonucunda oluşur. Buradaki en önemli enzimin polimorfonükleer lökosit kaynaklı elastaz olmasına rağmen matris metaloproteinazları (MMP'ler) ve diğer proteolitik enzimlerin de rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (99-101). Örneğin elastaz ve kollejenaz aktivitesi olan pek çok MMP içeren alveolar ve interstisyel makrofajlar sigara içenlerde belirgin olarak artmıştır. Ayrıca MMP-12 geni kaldırılan farelerde sigara dumanına maruziyet sonrasında amfizem gelişmemektedir (22,102).



Şekil 1. Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşim. (21)

Akciğerler normalde proteazların yaptığı aşırı elastolitik hasara karşı antiproteazlarla korunur. Amfizem proteazlar ve bunlara karşı korunma sağlayan

antiproteazlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşur (22,103). Sigara dumanı harap olmuş elastin ve kollajenin tamirinde rol alan bir enzim olan lizis oksidaz düzeyini düşürür, kan ve pulmoner nötrofillerin, alveolar makrofajların sayısını artırır, nötrofillerden elastaz salınımını artırır, vasküler yataktan akciğer intertisyumuna nötrofil kemotaksisini artırır. Sigara içenlerin periferik nötrofillerinde demiyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz normalden yüksektir (22).

KOAH patogeneğinde oksidan-antioksidan dengesizliği de önemli bir mekanizmadır. KOAH'a neden olan oksidan kaynakları sigara içimi, inflamasyon ve enfeksiyonlardır. Sigara dumanının gaz fazı 1 pafında 10^{14} den fazla serbest oksijen radikali içermektedir (104, 105). İnflamasyonda rol alan nötrofiller, alveolar makrofajlar, eozinofiller, ksantin oksidaz, artmış lenfositler, epitelyum hücreleri ve mast hücreleri, KOAH'lı hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan balansını değiştirebilen O₂ radikalleri salgırlar (106-108). İnfeksiyonlar ise KOAH'lı hastalarda fagositik hücreleri aktive ederek oksidan hasara yardımcı olurlar (109-111). Aktive olan lökositlerden reaktif oksijen radikalleri salınır ve sigara dumanı antioksidan savunmaları azaltır. Oksidanlar antiproteazları inaktive eder ve hava boşluğunda epitel hasarına neden olur. Ayrıca, pulmoner vasküler yatakta nötrofil sekestrasyonunu ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu artırır (22).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (112).

2.1.6. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alış verişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon, korpulmonale ve sistemik etkilerdir (113-116). Çeşitli toksik partiküllerin inhalasyonu sonucu oluşan inflamasyon; santral hava yollarında aşırı mukus sekresyonu, periferik hava yollarında peribronşioler fibrozis ve obstrüksiyonla karakterize kronik obstrüktif bronşiolit ve akciğer elastisitesinde azalma ve havayollarında erken kapanmaya neden olan akciğer parankim harabiyetine, yani amfizeme neden olmaktadır (116).

KOAH'ta nöropeptidler, proteazlar ve lökotrienler gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde

hiperplazi ve hipertrofi, epitelyal musin depolarında artma meydana gelir (103, 113). Yapılan çalışmalarda epidermal büyüme faktörünün (EGF) mukus hücre hiperplazisi ve mukus hipersekresyonu üzerinde önemli rol oynadığını, sigara dumanı gibi uyaranların mukus sekresyonu üzerine olan etkilerini düzenlediğini ortaya koymuştur. Uzun süreli sigara içimi musin (MUC) genlerinin üretimini artırmaktadır. Sigara içenlerde ve havayolu obstrüksiyonu bulunanlarda musin sekresyonu ve depolanması daha fazla bulunmuş; hava akım hızlarını olumsuz etkilediği, yıllık FEV₁ azalması, FEV₁/FVC ile korele olduğu, hospitalizasyonu artırdığı, ileri dereceli KOAH'ta ciddi enfeksiyon eğilimini ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (116).

KOAH'ı fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek (117);

1. KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik gerilme gücünde azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma,
2. Ventilasyon ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteriel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,
3. Solunum mekaniğindeki değişimlere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma,
4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması ve erken kapanma nedeniyle aşırı havalanma artışı. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (iPEEP) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. Bunun sonucunda, inspiratuar solunum kas yorgunluğu ve kas gücünde azalma,
5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik gerilme gücü ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

Hava yolu rezistansında artma ve elastik gerilme gücünde azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalmaya bağlı ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir (1). KOAH'ta santral ve periferik hava yollarında inflamasyon görülür; havayolu duvarında kalınlaşma, alveoler-bronşioler bağlantı noktalarında ve elastik özelliklerde kayıp ve havayolu lümeninde daralmadan sorumludur (118).

2.1.7. KOAH'da sistemik etkiler

KOAH sıklıkla orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan, birçok hastalığın eşlik ettiği sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu ve

malnutrisyon, kaşeksi, kardiovasküler sistem hastalıkları (ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon), endokrinolojik anormallikler (diabetes mellitus, osteoporoz), normositik anemi, depresyon ve akciğer kanseridir. Komorbid hastalıklar KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Komorbiditelerin hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (23, 119-121). KOAH'da sistemik etkilenim tablo III'de belirtilmiştir.

Tablo III. KOAH'da sistemik etkilenim

Sistemik inflamasyon	-Oksidatif stres -Aktive olmuş inflamatuvar hücreler -Sitokin ve akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde artış
Nütrisyonel anormallikler	- İstirahat enerji harcamasında artış - Anormal vücut kompozisyonu - Anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu	- İskelet kas kaybı - Anormal yapı/ fonksiyon - Egzersiz kısıtlaması
Diğer potansiyel sistemik etkileri	- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri - Sinir sistemi üzerine etkileri - İskelet sistemi üzerine etkileri

Nütrisyonel anormallikler ve kilo kaybı:

Birçok araştırmada KOAH'lı hastalarda nütrisyonel anormallikler tanımlanmıştır. Bu nütrisyonel anormallikler içerisinde kalori alımında, bazal metabolizma hızında, vücut kompozisyonunda değişim yer almaktadır (119). En çok izlenen klinik görünüm açıklanamayan kilo kaybıdır. Bu özellikle kronik solunum yetmezliği ve ağır KOAH'lı hastaların %50'sinde, hafif ve orta KOAH'lıların %10-15'inde görülmektedir. KOAH'ta kilo kaybının ana nedeni iskelet kas kitlesinin kaybıdır (122). KOAH olgularında TNF- α ve IL-6 artışı, inflamasyon, oksidanların artışı, insülin ve IGF-1'de azalma, mitokondrilerde kalsiyumun azalması apoptozu başlatan nedenlerdir. Bu ise hem vücut hücrelerinde hem de kaslarda apoptozu neden olur, VKİ ve yağsız vücut kitlesi (FFM) azalır, kişi zayıflar (123). Kilo kaybı, KOAH'lı hastalarda pulmoner disfonksiyonun derecesini yansıtan FEV₁ ve PaO₂'den bağımsız

önemli bir prognostik faktördür (119). Celli ve ark, FEV₁'e ek olarak VKİ, dispne skoru ve egzersiz kapasitesinden oluşan BODE indeksi ile yaşam beklentisinin daha doğru değerlendirilebileceğini bildirmiştir (124).

İskelet kas disfonksiyonu:

KOAH'ın sistemik etkilerinden olan iskelet kas disfonksiyonu pek çok çalışmada incelenmiş de mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen iki mekanizma üzerinde durulmaktadır: 1)Net kas kitle kaybı (intrensek muskuler fenomen) 2)Kalan kasların disfonksiyon ya da malfonksiyonu olması. Kas malfonksiyonu hem intrensek kas değişimlerine (mitokondriyal anormallikler ve kontraktıl protein kaybı), hem de eksternal çevredeki değişimlere (hipoksi, hiperkapni, asidoz) sekonder ortaya çıkabilmektedir (119).

KOAH'da sistemik olarak TNF α , IL-6, IL-1 artmıştır. Artan bu maddeler, iskelet kas liflerinde NF- β ve Aktifleştirici Protein-1'i (AP-1) aktifleştirir. NF- β nükleusa geçerek MyoD'nin etkinliğini azaltır, baskılar. İskelet kas diferansiyasyonu ve tamiri zayıflar (123). İnsülin, growth hormon, insülin benzeri growth hormon ve anabolik hormonlar protein sentezini güçlendirirken, glikokortikoidler kas dokusunda daha belirgin olmak üzere proteolizisi stimüle etmektedir. Serum testosteron, growth hormon düzeyleri ile plazma leptin düzeyleri KOAH'lı hastalarda düşük seyretmektedir (125, 126). Anabolik bir hormon olan testosteron kas dokusu üzerine iki yolla etkilidir; androjenik reseptörler ile yönlendirilen protein üretimini artırırken, endojen glukokortikoidlerin etkisini nötralize ederek protein katabolizmasını inhibe eder (127).

KOAH'ta sık karşılaşılan kilo kaybı ve doku tükenişi, ayaktan takip edilen stabil hastalarda yaklaşık %20 gibi bir prevalansa sahiptir. Pulmoner rehabilitasyona yönlendirilen ileri dönem hastalarda ise bu rakam tahminen iki katına yükselmektedir (128). Düşük VKİ, KOAH'da bağımsız bir mortalite belirteçidir. Hastaların önemli bir kısmında periferik iskelet kas erimesi ve kas güçsüzlüğü gelişmektedir (129). KOAH hastalarının %20-40'ında yağsız kitle düzeyinde düşüş saptanmaktadır. Yağsız kitle düzeyinin kaybı ile kendini gösteren beslenme eksikliği egzersiz toleransında, kas gücünde ve yaşam kalitesinde yaşanan düşüşlerle bağlantılıdır (130-132).

İlerlemiş KOAH'larda sık olarak karşılaşılan hipoksinin kas protein sentezini engellediği ve hiperkapniye bağlı olarak gelişen asidozun ise proteolize yol açtığı saptanmıştır. Genellikle KOAH ataklarının tedavisinde ve bazende uygunsuz olarak kronik idame tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler erken dönemde

proteolizde artışa yol açmaktadır ve bu artış günler içerisinde ortadan kaybolmaktadır. Protein sentezinde yaşanan istikrarlı bir düşüşte bu duruma eşlik etmektedir. Ayrıca hareketsizlik ve sedanter yaşam da KOAH'ta görülen kas disfonksiyonuna katkıda bulunan faktörlerdendir (133).

KOAH'lılarda sıklıkla osteoporoz artmış görülmektedir (134). KOAH'lı hastalarda %41 oranında FFM'de azalma ve %32 oranında osteoporoz tespit edilmiştir (135). Osteoporoz malnütrisyon, sedanter yaşam, sigara içimi, steroid tedavisi ve sistemik inflamasyon gibi faktörlerin tek başına veya kombine etkisi ile ortaya çıkmaktadır (119).

Kardiyovasküler etkiler:

KOAH'lılarda sigara içimi, ileri yaş ve inaktivite gibi benzer risk faktörleri olması nedeniyle koroner arter hastalığı da sık görülmektedir. KOAH'lıların akciğer örneklerinin invitro incelenmesinde endotel fonksiyon anormallikleri olduğu gösterilmiştir.

KOAH'lı hastaların renal damarlarındaki endotelde de anormallikler saptanmıştır. Bu anormalliklerin diğer sistemlerde de olup olmadığı bugün için bilinmemektedir (119).

Sinir sistemi etkileri:

KOAH'lı hastalarda yüksek rakımda yaşayanlarda izlenenlere benzer şekilde beynin biyoenerjetik mekanizmasının değiştiği gösterilmiştir. KOAH'ın santral sinir sistemi üzerine olan diğer potansiyel etkisi hastalarda yüksek sıklıkla görülen depresyondur. Depresyon muhtemelen kronik debilizan hastalıklara karşı oluşan fizyolojik bir cevaptır. Takabatake ve ark. özellikle kilo kaybı olan ve leptinin normal sirkadien ritminin bozulduğu hastalarda anormal otonom sinir sistemi bulguları bildirmişlerdir (119).

2.1.8. Klinik Değerlendirme

KOAH çok erken evreler dışında geri dönüşümlü olmayan ve solunumun ekspiryum fazını daha belirgin etkileyen, akciğerlerin kronik progresif bir hastalığıdır. Hastaların nefes darlığı dışındaki semptomlarının başlamasından KOAH teşhisi aldıkları zamana kadar geçen süreç, hastadan hastaya değişmekle beraber genellikle çok uzundur. Bu sürenin uzun olmasının nedeni hastaların büyük kısmının öksürük ve

balgam çıkarma gibi semptomları sigara içilmesinin veya mesleki/çevresel maruziyetin doğal bir sonucu gibi algılamaları ile nefes darlığı şikâyetleri başladığında ise yaşam şekillerini yavaş yavaş buna adapte etmeleri sayılabilir. İlk doktora başvuru anının yıllar boyu ertelenmesinin sonucu olarak da, KOAH teşhisinin gecikmesi yanında, KOAH'lı hastaların büyük çoğunluğuna bu teşhis ancak mevcut tedavi seçeneklerinin faydalarının sınırlı olduğu ileri evrelerde konulabilmektedir. Hastalık seyrinin kronik olmasından dolayı ciddi hipoksemisi olan KOAH'lı hastalarda bile nefes darlığı semptomu da dahil olmak üzere semptomları algılamada gerçek anlamda küntleşmeler olabilir (136).

2.1.8.1. Semptomlar

KOAH'lı hastaların ilk başlayan ve en yoğun şikâyet ettikleri semptom genellikle öksürüktür (136, 103). Öksürük refleksine yol açan değişikliklerin başında terminal bronşiollelere kadar uzanan mukus bezlerinin KOAH'ta sayıca artış göstermeleri ve hipertrofiye uğramaları sonucu aşırı mukus salgılanması bulunur. İlave olarak bronş epitelinde meydana gelen kronik hasar ile afferent sinir uçlarının ortaya çıkışı öksürük refleksi döngüsünü kolaylaştırır (136).

Balgam çıkarma da öksürük gibi KOAH hastalığı başlamadan yıllar önce ortaya çıkar. Amfizemden ziyade kronik bronşit komponentinin ön planda olduğu KOAH'lılarda belirgindir (136). Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşur ancak bu balgam farkına varmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir (137).

2718 erkek sigara içicisinin 20 yıl boyunca izlendiği bir araştırmada öksürük ve balgam çıkarmanın solunum fonksiyonlarındaki düşüşle ilişkisi olmadığı bulunmuştur (138). Bununla birlikte mukus hipersekresyonunun solunum fonksiyonlarındaki düşüşün hızında, hastaneye yatış ve ölüme olduğu kadar belirleyici olduğu görülmüştür (139). Sigara içicilerde hava yolu obstrüksiyonu olmadan da öksürük ve balgam görülebileceği ve mukus artışının olmadığı durumlarda da obstrüksiyonun görülebileceği açıktır. Bu diskordans kronik bronşitle KOAH'ı eşit tutmanın doğru olmadığı anlamına gelmektedir (22).

Dispne KOAH'ın dominant semptomudur (140). Solunum yolu darlığı ile başlayan mekanik değişimler sonucu kişide oksijen ihtiyacı artar. Ventilasyon gereksiniminin arttığı tabloda önce egzersiz kısıtlaması ile kendini gösteren hipoksemik daha sonra ise hipoksemik ve hiperkapnik dispne ortaya çıkar (141). Dispne hissi zamanla hastanın hareket yapma cesaretini azaltarak, aktiviteden korkmasına ve

kaçmasına neden olur. KOAH'da dispne, egzersizi kısıtlayan semptom olarak tanımlanır. Dispnenin şiddeti ile FEV₁ arasında bir korelasyon vardır (142). FEV₁ değeri 1.5-2 litre arasında olan bireylerde paket taşıma ve merdiven çıkma gibi aktiviteleri yaparken dispne görülür. FEV₁ 1 litre civarındayken hastalar yemek pişirme, banyo, temizlik, giyinme ve yürüme gibi günlük yaşam aktivitelerini yapabilirken; FEV₁ değeri 0.75 litreye gerilediğinde istirahat durumundayken bile dispne yaşanır (143). Nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma şikayetlerinden farklı olarak klinik tam oturmadan ortaya çıkmaz. Nefes darlığını algılama kişiden kişiye belirgin şekilde değişkenlik gösterir. Nefes darlığı algılaması gerek periferik reseptörler düzeyinde gerek santral reseptörler ve algılama merkezleri düzeyinde genetik farklılıklar içermektedir. Son zamanlarda KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın ölçülmesinde bazal ve karşılaştırmalı nefes darlığı ölçüm teknikleri önemli rol oynamaya başlamıştır. Bu amaçla kullanılan birçok skala olmakla beraber, KOAH'ta genel nefes darlığı ölçümünde MMRC skalası, egzersizde oluşan nefes darlığı ölçümünde BORG skalaları ve tedaviye yanıtı değerlendirmede ise Transicitional Dispne İndeksi en sık olarak kullanılanlardır (136).

Dispneye genellikle hışıltı (wheezing) eşlik eder. Solunum yolu infeksiyonları ile semptomların alevlenmesi tipiktir (144). Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir (144). Bu hastalıkta dispne gelişiminden hava yollarında yaygın daralma, aşırı hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkinliğini kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur (145, 146).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Hemoptizi genellikle inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği düşünülmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar (137).

Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kalori alımına bağlı olabilir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (137).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar oluşturur (147).

2.1.8.2. Klinik Bulgular

KOAH hastalığının erken evreleri ve istirahat solunumunda anormal bulguya rastlanmayabilir. Hastalık ilerledikçe eforla daha belirgin olmak üzere istirahat halinde de anormal solunum sesleri saptanır. Klasik oskültasyon bulguları; solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, sibilan ronküsler duyulmasıdır (136). Ciddi atak durumlarında solunum seslerinin tamamen kaybolmasına bağlı sessiz akciğer, enfeksiyon durumlarında özellikle inspiryumun erken döneminde duyulan yaygın ral ile aşırı sekresyon artışına bağlı büyük hava yollarından kaynaklanan ronflan ronküsler KOAH'lı hastalarda duyulabilen diğer patolojik seslerdir (103, 136).

Kalp sesleri tamamen normal olabileceği gibi obstrüksiyonun belirginleştiği hastalarda kalp seslerinin iyi duyulamaması, korpulmonale/sağ kalp yetmezliği kliniğinin geliştiği hastalarda taşikardi, aritmiler, 2. kalp sesinin pulmoner komponentinin sertleşerek aortik komponentten ayrışması, ileri durumlarda triküspit yetmezliğine ait bulgular saptanabilir (136). Kronik korpulmonale sıklıkla kardiyak aritmilerle özellikle de supraventriküler aritmiyle birlikte (22, 148). Hava yolu obstrüksiyonu ağırlaştıkça sağ aks deviasyon bulguları gelişir. Bu değişiklikler en çok total pulmoner vasküler rezistans ile korelasyon gösterir (22, 149). Sağ ventrikül hipertrofinin en güvenilir belirteci S1Q3 paterni, sağ aks deviasyonu (>110), S1S2S3 paterni ve V6'da 1'den büyük RS oranıdır (22, 150).

Normalde spontan solunum günlük kalori tüketiminin %5'inden azı ile olurken KOAH'lılarda bu yük %25'lere kadar çıkabilir. Beslenme problemleri, kilo kaybı, malnutrisyon, kaslarda erime, ileri evre KOAH'lılarda sıklıkla saptanır (136).

Kronik sağ kalp yetmezliği ve kompanse korpulmonale'li KOAH hastalarının atak dönemlerinde değişen şiddetlerde ödem bulguları olabilir (136).

Özellikle ileri evre KOAH'lılarda V/Q uyumsuzluğu ve difüzyon bozulmasına bağlı kandaki redükte hemoglobin miktarı artar. Polisitemisi olan stabil hastalarda sıklıkla siyanoz gelişirken, anemisi olan hastalarda ciddi KOAH bulguları olmasına rağmen siyanoz gelişmez (136).

İleri KOAH bulgularından birisi de fiçı göğüstür. Akciğer volümlerinin belirgin arttığı ve toraks kafesinin inspiratuvar durumda fiks hale geldiği zaman göğüs fiçı

şeklini alır, kifoza artar, omuzlar yükselir, göğüs blok bir şekilde hareket eder ve bu sıklıkla boyundaki yardımcı solunum kaslarının kontraksiyonu ile birlikte (22, 151). İspirasyon sırasında görülen alt toraks kaburga kenarlarının paradoksal hareketinden diyaframın aşağı pozisyonda olması sorumlu tutulmaktadır, buna Hoover işareti denir, kosta kırıkdağının düzleşmiş diyafragmadan içeriye çekilmesidir (22, 152). İstirahatte paradoksal abdominal hareket inspiratuvar kas zayıflığının veya ekspiratuvar kasların aşırı çalışmasının işaretidir ve özellikle ağır hastalıkta görülür (22).

KOAH ileri evrelerde ve ataklarda takipne, yüzeysel solunum, öne eğilerek solunum yapma, büyük dudak solunumu (balık ağzı solunumu), omuz eklemine yüksekte tutulup fikse edilerek solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, paradoksal solunum gibi anormal solunum şekilleri görülebilir (103).

2.1.8.3. Tanısal yaklaşım

2.1.8.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Sigara içimi, tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasal maddeler, evde pişirme ve ısınma amaçlı duman, genetik risk faktörleri gibi çeşitli risk faktörleriyle karşılaşma öyküsü olan orta-ileri yaşta kişilerde öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi semptomların varlığında KOAH tanısı düşünülmeli ve hava akımı obstrüksiyonunu göstermek için solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testleri KOAH'ta hem tanının hem de hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesini sağlar (153). KOAH'da bazı akciğer dışı sistemik etkiler hastalığın ağırlık derecesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle benzer sigara ve maruziyet öyküsü olmasına rağmen kas kaybı, kardiyovasküler hastalık, osteopeni, depresyon, kronik infeksiyonlar gibi patolojilerden kaynaklanan "kronik sistemik inflamatuvar sendrom" tablosu farklı hastalık fenotiplerine neden olduğundan, tek başına solunum fonksiyon testleri hastalığın ağırlığını değerlendirmede yeterli görünmemektedir (154). Rehberlerde spirometri, KOAH tanısı ve ağırlığının değerlendirilmesinde yine de bugün için temel kabul edilmektedir.

KOAH hastalarında tipik olarak hem maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi (FVC) hem de bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁) azalmıştır. Hava akımı kısıtlamasının varlığı bronkodilatör sonrası FEV₁ / FVC <0.70 şeklinde tanımlanır (20, 155).

FEV₁'in azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken

dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV₁/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise FEV₁ değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD, KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranını birlikte değerlendirme zorunluluğunu getirmiştir (153). Epidemiyolojik çalışmalarda, KOAH tanısı için genç yaş gruplarında FEV₁/FVC < % 70 sabit oranı yerine, FEV₁/FVC oranlarının beklenene göre değerlendirilmesi tanısal duyarlılığın artırılmasında önemli olabilir (156).

Ekspirasyonun başındaki hava akımını belirleyen asıl güçler; ekspirasyon kaslarının kasılması, intratorasik havayollarının çapı ve solunum merkezidir. Zorlu vital kapasite (FVC) manevrası sırasında elde edilen akım volüm halkasında eğrinin ikinci bölümünü belirleyen ise hava yollarındaki direnç ve akciğer elastik liflerinin geri dönüş gücüdür. Eğrinin bu kısmı bize daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru bombeleşmedir. Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki doruktan sonra elastik liflerdeki kayıptan dolayı akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir (kollaps tipi eğri) (157).

GOLD 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin, 160 mcg ipratropiyum bromür ya da ikisinin kombinasyonunun inhalasyonu sonrası FEV₁'de prebronkodilatör FEV₁'e göre 200 ml mutlak ve beklenen değere göre %12'den fazla artış olmasını reverzibilite pozitif kabul ederken (19, 20, 23, 157), FEV₁'deki artışın 400 ml ve daha fazla olması astım lehine yorumlanır (20, 23).

Hava yolu rezistansı (Raw) hava yollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup, vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplanmak suretiyle ölçülmektedir. Bu basınç farkının nedeni iletilen hava yollarında gaz partiküllerinin yarattığı sürtünme etkisidir. Raw doğrudan havayolu çapını yansıtan bir parametredir. KOAH'da hava yolu lümeninin sekresyon, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi veya konstrüksiyonu ya da amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonucu gelişen kollaps ile daralması sonucunda Raw artar, hava yolu iletimi (Gaw) azalır (153).

Akciğer volümlerindeki ilk değişiklik RV'deki artıştır. Akciğer tabanlarında hava yollarının erken kapanması ile ilişkilidir. RV daha da arttıkça FRC, TLC ve RV/TLC oranı artar, VC azalır (22). FRC'deki artış göğüs duvarının ekspirasyonuna

neden olan akciğer elastik dokusunun kaybı ve oto-PEEP gelişiminin neden olduğu dinamik hiperinflasyon nedeniyledir. Oto-PEEP, hasta alveoler basınç sıfıra düşmeden önce inspiriyum yaparsa oluşur ve artan intratorasik basınç kalbin sağ tarafına venöz dönüşü olumsuz etkiler (158).

Hiperinflasyon gelişen olgularda FRC'deki artma IC'deki azalmayla birlikte dir. Dolayısıyla pulmoner hiperinflasyon göstergesi olarak IC'nin ölçülmesi FRC'ye göre daha kolay ve ucuz bir teknik olarak son yıllarda önem kazanmıştır (153).

DLCO, sigara içen kişilerde aynı yaştaki içmeyenlere göre diğer solunum fonksiyon bozukluklarının olmadığı durumda dahi daha düşüktür. Bu düşüklük kan karboksihemoglobin düzeylerinin yükselmesine bağlıdır ve sigaranın bırakılmasından sonraki bir hafta içerisinde normale döner (159).

Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda parçalanma sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve V/Q oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısının (DLCO/VA) azalması amfizem için tipik bir bulgudur (153).

Maksimal inspiratuar basınç (MIP, Pimax) kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınçtır. Diyafragma, interkostal ve aksesuar solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda pulmoner hiperinflasyon sonucu inspiratuar kasların aşırı yüke karşı çalışarak kısılması, yorulması sonucunda belirgin düşme gösterir. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP, PEmax) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır. Ekspiratuar kasların fonksiyonlarının yanı sıra akciğer ve toraksın elastik "recoil" özelliklerini yansıtır. Maksimum ekspiratuar basınçlar genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar normaldir (153), PEmax'taki azalma yaygın olarak gözlenen kas zayıflığına bağlanmaktadır. Eğer yetersiz beslenme ve steroid miyopatisinden kuşulanılıyorsa, dispne ve hiperkapninin düzeyi FEV₁ ile uyumsuz ise maksimal solunum basınçları ölçülmelidir (160).

Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Hastaların evrelendirilmesi epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve sağlık harcamalarının planlanmasında da önemlidir. Tablo IV'da GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo IV. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi (20)

Evre	Postbronkodilatör FEV ₁ (% beklenen)	FEV ₁ /FVC
Evre I –Hafif	< 0.7	FEV ₁ ≥ 80
Evre II-Orta şiddette	< 0.7	50 ≤ FEV ₁ < 80
Evre III-Ağır	< 0.7	30 ≤ FEV ₁ < 50
Evre IV-Çok ağır	< 0.7	FEV ₁ <30 yada FEV ₁ <50 +kronik solunum yetmezliği

*Solunum Yetmezliği: Deniz seviyesinde nefes alırken PaO₂<60 mmHg ± PaCO₂>50 mmHg.

2.1.8.3.2. Arter kan gazları

KOAH'da hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapni de o kadar belirgindir (161). Arteriyel hipoksemi, alveolar hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğuna bağlıdır. V/Q dengesizliği, oksijen alınımı ve karbondioksit atılımının her ikisini de bozmasına rağmen beklenen PaCO₂ artışı iyi perfüze olan birimlerde alveolar ventilasyonun artması ile önlenir, ancak ventilasyon artışı hipoksemiye, O₂ disosiyasyon eğrisinin nonlineer şekli nedeniyle düzeltemez, hafif veya orta şiddette KOAH'da hiperkapni olmadan hipoksemi gözlenir. KOAH daha şiddetlendiği zaman total alveol ventilasyonunun azalması sonucunda CO₂ retansiyonu meydana gelir. FEV₁ yaklaşık 1.2 litreden az olmadıkça arteriyel PaCO₂'de artış görülmez ve FEV₁'i 1.5 litreden fazla olan bir hastada hiperkapninin varlığı santral hipoventilasyon veya OUAS olasılığını düşündürmelidir. KOAH'daki hipoksemi inspire edilen O₂ konsantrasyonunu artırarak kolaylıkla düzeltilebilir ancak bu artış özellikle akut ventilatuar solunum yetmezliği atakları sırasında arteriyel PaCO₂'de de değişken bir artışa neden olabilir (22).

2.1.8.3.3. Radyolojik bulgular

Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve bronkovasküler dallanma artışıdır (162, 163). Hastaların yaklaşık % 21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Amfizemde ise radyolojik bulgular; akciğer parankim harabiyetini, parankim harabiyetine sekonder gelişen vasküler değişiklikleri

ve akciğerlerde volüm artışını yansıtır. Göğüs radyografilerinde tek ya da çok sayıda büller, parankim kaybına bağlı saydamlık artışı izlenebilir. Ancak olguların çoğunda hiperinflasyon ve pulmoner vasküler yapıdaki değişiklikler temel radyolojik bulguları oluşturur (164, 165). Hiperinflasyonun en güvenilir işareti diyafram kubbelерinin düzleşmesidir (22, 166). Hiperinflasyonun diğer yardımcı işaretleri retrosternal hava alanında artış, akciğer yüksekliğinde artış ve diyafram aşağı pozisyonudur (depresyon).

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks BT'si önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa, YÇBT ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır (155, 162). YÇBT'de sağ apikal segment bronş kalınlığı sigara içenlerde amfizemin derecesinden bağımsız olarak ekspiratuvar akım sınırlılığı derecesi ile korelasyon gösterir (22, 167).

2.1.8.4. Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (168). Tablo V'de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo V. KOAH Ayırıcı Tanısı (20)

Tanı	Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda, yavaş ilerleyen semptomlar, uzun süre sigara içme öyküsü, egzersiz sırasında dispne, büyük ölçüde irreversible hava akımı kısıtlaması
Astım	Başlangıç erken yaşlarda, Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar Alerji, rinit ve/veya ekzema varlığı Aile hikâyesi, çoğunlukla reverzibl hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Akciğer grafisinde genişlemiş kalp Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	Büyük miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya BT’de bronşiyal dilatasyon ve broşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilir Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif Bronşiolit	Genç yaşlarda başlangıç ve sigara içmeyenlerde Romatoit artrit ve/veya duman maruziyet öyküsü Ekspirasyon Tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkekleri etkiler Hemen daima kronik sinüzite sahiptirler Akciğer grafisi ve BT’de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

2.1.9. Prognoz

KOAH'lı hastaların çoğunda yıllar içinde yavaş ancak kaçınılmaz bir kötüleşme ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulma gözlenir. Bu bozulma nefes darlığına yol açtığı anda, ağır bozukluğa ilerlemenin 6 ile 10 yıl içinde gelişeceği tahmin edilebilir (22).

Genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatinin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olması, düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon prognozu olumlu etkiler. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda ortalama 5 yıllık yaşam %70 iken, bu değer >20 mmHg olanlarda %50'den az olmaktadır (22).

KOAH'da morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicilerinden biri de FEV₁'deki azalmadır. Sigaranın bırakılması, FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (28).

Hava yolu obstrüksiyonunun reverzibl olması iyi prognoz göstergesidir. Ağır hava yolu obstrüksiyonu ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir (28, 50).

İleri evre KOAH hastalarında kullanılan USOT yaşam süresini artırmaktadır (22). KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler Tablo VI'da belirtilmiştir.

Tablo VI. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler

- FEV₁
- Alevlenme sayısı ve şiddeti
- Hastane yatış sıklığı
- İleri yaş
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- Arteriyel kan gazları
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- İspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
- MMRC dispne ölçęđi
- BODE indeksi (VKİ- FEV₁- MMRC- 6DYT)
- Maksimal oksijen tüketimi
- Pulmoner hipertansiyon
- Yaşam kalitesi
- Oral kortikosteroid kullanımı
- Komorbiditeler
- Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

2.1.10. Tedavi

Etkili bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşur. Bunlar;

- 1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi

2.1.10.1. Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olmakla birlikte, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için şunların hedeflenmesi gerekmektedir (20).

- .Semptomların giderilmesi
- .Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- .Egzersiz toleransının artırılması
- .Sağlık durumunun iyileştirilmesi
- .Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- .Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi
- .Mortalitenin azaltılması

2.1.10.2.Risk faktörlerinin azaltılması

Kişinin sigara dumanı, mesleki tozlar, kimyasallar, iç ve dış ortam hava kirliliğine toplam maruz kalma durumunu azaltmak, KOAH'ın ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önlemede önemli bir hedeftir. Sigaranın bırakılması çoğu kişide KOAH gelişme riskini önleyen ve KOAH'ın ilerlemesini durduran en etkili girişimdir (20). KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (169). 2009 yılı temmuz ayında kapalı alanlarda sigara içimini yasaklayan yasanın uygulamaya girmesi ve Sağlık Bakanlığı'nca oluşturulan kronik hava yolu hastalıkları önleme ve kontrol programı, ülkemizde hastalık yükünü azaltmada önemli gelişmelerdir (23).

Mesleki solunum hastalıklarının çoğu, inhale partikül ve gaz yükünü azaltmayı hedefleyen stratejiler ile kontrol altına alınabilir. İç ve dış ortamlardaki hava kirliliği

riskini azaltmak mümkündür ve toplumsal politikalarla kişiler tarafından uygulanan koruyucu önlemlerin birleştirilmesini gerektirir (20).

2.1.10.3. Stabil KOAH tedavisi

2.1.10.3.1. Eğitim

Hasta eğitimi tedavinin ana ve vazgeçilmez unsurudur. Egzersiz performansında ve yaşam kalitesinde artışa, hastalığı ile başa çıkabilmesine, becerilerinin artmasına ve genel sağlık durumunun düzelmesine katkıda bulunur. Aktif ve pasif sigara içiminin engellenmesi, hastalık ve hastalığın gidişi ile ilgili bilgilendirme, nefes darlığını azaltmaya yönelik solunum manevraları, bronşial hijyen stratejileri, nutrisyon detayları, atakları tanıma ve ne şekilde yaklaşacağı konusunda bilgilendirme ve düzenli kontrollerin programlanması eğitim programında yer alması gereken noktalardır (170).

2.1.10.3.2. Farmakolojik tedavi

Bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılması amaçlanır.

Bronkodilatör İlaçlar: KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatatör ilaçlar, β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir (23). Semptomatik tedavinin temel ilaçlarıdır. İnhalasyon yolu ile verilmeleri etkinliklerini artırır, yan etkilerini azaltır. İnhaler ilaç eğitimi tedavi başarısını artırır (168).

β_2 Agonistler: Düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder, siklik AMP'yi artırarak bronkodilatasyon sağlarlar (168). Terbutalin ve salbutamol kısa etkilidir, etkileri dakikalar içinde başlar, 4-6 saat sürer. Uzun etkili formoterol ve salmeterolün etkisi 12 saat ve üzerindedir. Özellikle gece semptomu olan hastalarda önerilmektedirler. Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi gibi yan etkileri vardır (23).

Antikolinergikler: Muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkili, tiotropiyum ise uzun etkilidir (23). Prostat hipertrofisi ve glokomu olanlarda dikkatli kullanılması gerekir (168).

Metil Ksantinler: Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Daha önce bilhassa aminofilin ile yapılan çalışmalarda %100 O₂ inhalasyonu ile oluşan solunum depresyonunun önlendiği, hipoksik solunum cevabının arttığı, hiperkarbik solunum cevabının ise değişmediği, aminofilin doza bağlı olarak solunumu uyardığı şeklinde görüşler belirtilmiştir (171-173). Tedavi aralığının dar olması ve ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bulantı, kusma, taşikardi, konvulziyon gibi yan etkileri olabilir (23).

Kortikosteroidler: KOAH akut alevlenmesinde kortikosteroidlerin kullanılması birçok uzlaşma raporunda önerilmektedir (174, 175). Sistemik steroidin KOAH akut atağı ile servise yatırılan hastalarda etkisini araştıran çalışmalarda steroid tedavisinin spirometrik değerleri düzelttiği, semptomları ve nüks oranlarını azalttığı sonucu çıkarılmıştır (176). GOLD çalışma grubu akut atak sırasında 10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon kullanmayı önermektedir; ancak bu önerinin dayanağı kanıt D düzeyindedir (174).

İnhale kortikosteroidler, uzun süreli tedavide hava yollarındaki inflamatuvar yanıtı baskılar (169). Sistemik kortikosteroidlerin yan etkilerinden dolayı KOAH atak döneminde 2 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (23).

Mukolitik İlaçlar: Atak dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (20). N asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu düşünülmektedir (177).

Antibiyotikler: KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (20).

Aşılar: KOAH'da influenza ve pnömokok aşıları önerilmektedir (168). İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 oranında azaltabilmektedir. FEV₁ < %40 olan KOAH hastalarında pnömokok aşısının toplumda edinilmiş pnömöni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (20).

Oksijen tedavisi: Hipoksiyi düzeltmek, PaO₂'yi en az 60 mmHg'a ve SaO₂'i en az % 90'a yükseltmek amaçlanır (23). Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda

uzun süreli oksijen tedavisinin (günde 15 saatten fazla) sağ kalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Ağır olgularda ve solunum yetmezliği gelişen olgularda non invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir (20).

USOT, aşağıdaki özelliklere sahip evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır (20).

- 1.Hiperkapni olsun ya da olmasın $PaO_2 \leq 55$ mmHg ya da saturasyon \leq % 88 ise
- 2.Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit $>$ %55) bulguları varsa, PaO_2 55-60 mmHg ya da saturasyon % 88 ise

2.1.10.3.3. Farmakolojik olmayan tedavi

Rehabilitasyon: Pulmoner rehabilitasyonda başlıca hedefler semptomları azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve günlük yaşam aktivitelerine fiziksel ve duygusal katılımı artırmaktır (20).

Fizyoterapi: Solunum egzersizleri, diyafram solunumu, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri; perküsyon, postural drenaj teknikleri ile balgam mobilizasyonu KOAH tedavi planlanmasında yer almalıdır (20).

Cerrahi Tedavi: Seçilmiş olgularda büllektomi ve akciğer volümünü azaltıcı cerrahi yapılabilir. Bazı çok ileri KOAH hastalarında, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (20).

2.1.10.4. KOAH alevlenme ve tedavisi

KOAH'da ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. KOAH şiddeti arttıkça atak sıklığı da artar. Yılda 4 veya daha fazla atak hastanın prognozunu kötü olduğunu gösterir (178, 179). Tablo VII'de KOAH atak nedenleri belirtilmiştir.

Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme hasta veya yakınının hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastane tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (178, 179).

KOAH'ta en sık atak nedenleri trakeobronşial enfeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Atakların %50-80'i enfeksiyöz kökenlidir. Enfekte atakların %40-50'si bakteriyel, %30'u viral, %5-10'u atipik bakteri kökenlidir. Hastaların %10-20 kadarında aynı anda birden fazla patojen enfeksiyondan sorumludur. En sık tespit edilen bakteriler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'dir. KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle influenza, parainfluenza ve coronavirüslerdir (179). Şiddetli KOAH ataklarının üçte ikisinde en az bir pozitif bakteri kültürü veya *C.pneumoniae* ile solunum virüsleri için seroloji pozitifliği saptanmıştır. Şiddetli KOAH ataklarında gram negatif enterik bakteriler ve pseudomonaslar da enfeksiyon etkeni olabilir (180). Şiddetli atakların yaklaşık üçte birinde atak nedeni belirlenemez (181). Pulmoner emboli de diğer bir önemli atak nedeni olarak kabul edilir. KOAH atağı nedeniyle hospitalize edilen hastaların %8.9'unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (182).

Tablo VII. KOAH atak nedenleri (179)

Primer nedenler	Trakeobronşial enfeksiyonlar Hava kirliliği
Sekonder nedenler	Pnömoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Göğüs travması / kot fraktürleri Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Uygun olmayan oksijen tedavisi Düzensiz-yetersiz ilaç kullanımı Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.) Solunum kas yorgunluğu (End stage hastalık)

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1.Giriş

D vitamini başlıca kalsiyum – fosfor metabolizması ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkisi ile bilinir. D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) besinlerle alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Bu dönüşüm deri pigmentasyonu arttıkça azalırken (183, 184), ultraviyole ışınına maruz kalma miktarı ile doğru orantılı artar (185). D3 ve D2 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle ‘D vitamini’ (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir (183). Vitamin D3, D2’ye göre çok daha aktiftir (186). D vitamini eksikliği hipertansiyon, glukoz toleransında bozulma, çeşitli kanserler, insülin direnci, hipertansiyon, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü oluşturan toplumda sık karşılaşılan yaygın bir halk sağlığı problemidir. İnsanlar güneş ışığı vitamini olarak bilinen D vitamini ihtiyaçlarının neredeyse tamamını güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenmesi ile karşılarlar, hem dışardan alınan hem de vücutta yapılabilen bir vitamindir (187, 188).

Ergosterol’ün UV ışığı güçlü absorbe etme yeteneği sayesinde organizmayı yüksek enerjili UV ışınların hasarından koruduğu ileri sürülmektedir (189). D vitaminin yapısı klasik steroid hormonların (östrodiol, kortizol, aldosteron) yapısına çok yakındır. Teknik olarak D vitamini sekosteroiddir (190).

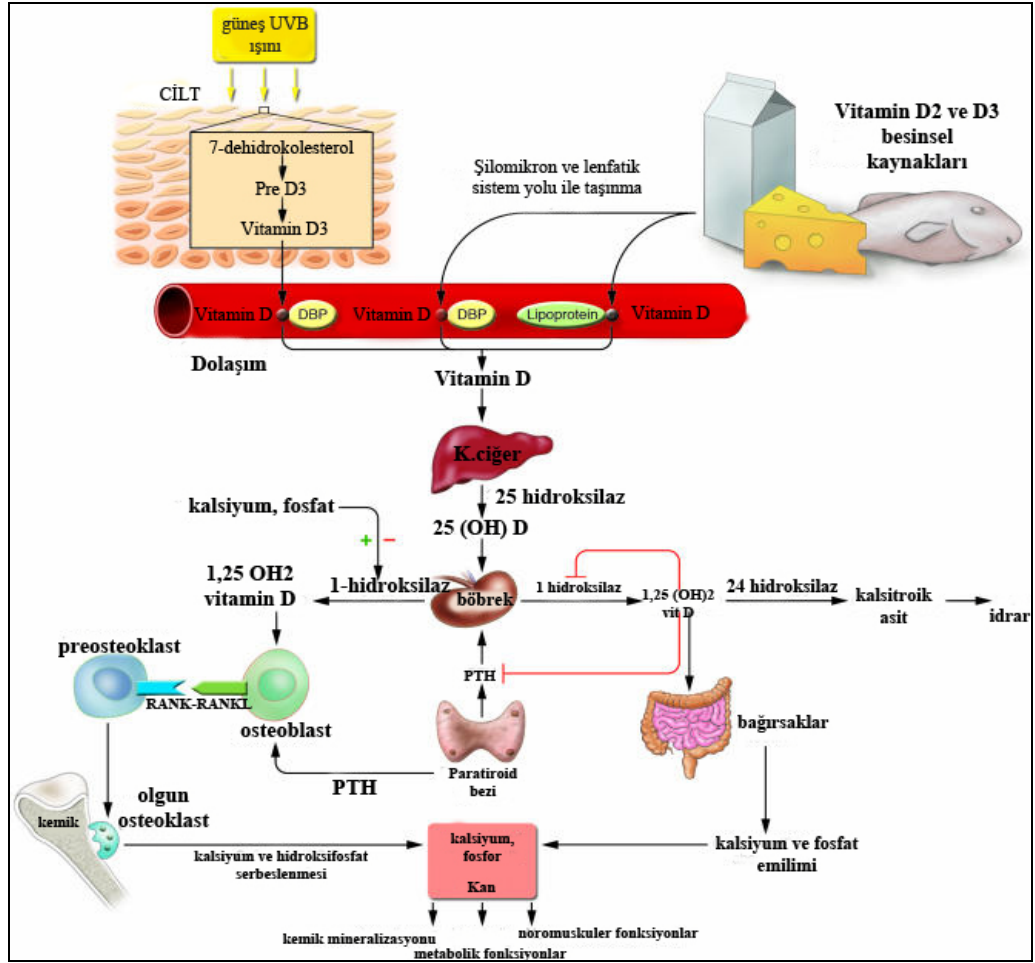
Deride fazla sentezlenen D3 vitamini, UV-B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürülür. Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek, canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (188).

İnsan derisi genel olarak yeterli miktarda 7-dehidrokolesterol içermektedir (16). Ancak epidermis’teki 7-dehidrokolesterol miktarı yaşla beraber azalmaktadır. Bu nedenle 70 yaşında bir insan, aynı miktarda güneş ışığına maruziyette 20 yaşındaki bir insanın %25’i kadar D vitamini sentezleyebilmektedir. Yaşlanmayla 4 kata kadar azalan D vitamini sentezine rağmen yine de yeterli miktarda güneş ışığından istifade edilirse deri D vitamini ihtiyacını karşılayacak kapasiteye sahiptir (187).

2.2.2. D Vitamini metabolizması

Deride 7-dehidrokolesterolün ışınlanmasından oluşan kolekalsiferol deride depolanabilir, ancak büyük kısmı D vitamini barsaktan emildikten veya deriden dolaşıma geçtikten sonra kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır (191). DBP bütün D vitamini şekillerini bağlar, serbest D vitamini konsantrasyonu DBP'e bağlı vitamin konsantrasyonundan daha düşüktür. D vitamini karaciğerde mitokondri ve mikrozomlarda sitokrom p-450 benzeri enzimlerle (25-hidroksilaz) hidroksillenerek 25(OH)D oluşur. D3 vitamini esas olarak yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanırken barsaklarda, kemiklerde ve böbreklerde de depolanır. Diyetle bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ve hayvansal besinlerden alınan (karaciğer, yağ ve etlerle) D3 vitamini safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte duodenum ve jejunumdan absorbe edilirler. Absorbsiyondan sonra, şilomikronlarla duktus torasikustan genel kan dolaşımına katılarak karaciğere gelir. Orada deriden gelen kolekalsiferol ile birlikte 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D₃'ye dönüşür. 25(OH)D, dolaşımdaki ve depolardaki D vitaminin ana şeklidir. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. 25(OH)D daha sonra böbrekte proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz'la aktif D vitamini formu 1,25(OH)₂D₃'ye (kalsitriol) dönüşür. Böbreklerde aktif D vitamini 1,25 (OH)₂D₃ sentezi serum PTH, Ca, P düzeylerine göre 1 alfa hidroksilaz enzimi üzerinden düzenlenir. Artan 1,25(OH)₂D₃ 24 hidroksilaz enzimini uyararak kendi yıkımı arttırır ve inaktif metaboliti olan 24,25(OH)₂D₃ oluşturur ve idrarla atılır (187, 188, 192-194).

Şekil 2'de D vitamini metabolizması ve kalsiyum dengesi üzerine etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2. D vitamini metabolizması

2.2.3.D Vitamini düzeyinin saptanması

D vitamini düzeyini değerlendirmek için asla serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kullanılmamalıdır. İnsanda vitamin D düzeyini belirlemenin tek yolu kanda $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'yi ölçmektir, çünkü $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün dolaşımında yarı ömrü 4 saatten kısadır, dolaşımında $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den 1000 kat daha az bulunur ve en önemlisi de insanda D vitamini eksikliği olduğunda kompensatuar olarak artan PTH, böbrekte 1 alfa hidroksilaz'ı uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırır. Kişide D vitamini eksikliği olsa ve $25(\text{OH})\text{D}$ düşse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi sabit kalır, hatta yükselebilir (187). Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ çocuklarda erişkinden daha yüksektir ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün aksine mevsimsel değişiklik göstermez (185). Hayatın ilk yılında ve adolesan büyüme

döneminde yükselir. Serum 1,25(OH)2D3 seviyesinin mevcut Ca, P ve PTH değerlerinin ışığında ve tüm D vitamini profili ile birlikte yorumlanması gerekir.

D vitamini zehirlenmesi için üst sınır 150 ng/ml'dir. Toplumda D vitamini eksikliği çok sık olduğundan toplum ortalamasına göre bir alt sınır belirlemek doğru olmaz. PTH düzeyleri 25(OH)D işlevlerinin göstergesi kabul edilirse, 25(OH)D 78 nmol/L (30 ng/ml) iken PTH düzeyi plato yapmaya başlamıştır (187, 195).

25(OH) D2		4–10 ng/mL
25(OH) D3		12–40 ng/mL
Total 25(OH)D3		15–50 ng/mL
24,25(OH)2D3		1–4 ng/mL
1,25(OH)2D3	İnfant	70–100 pg/mL
	Çocukluk dönemi	30–50 pg/mL
	Adolesan	40–80 pg/mL
	Erişkin	20–35 pg/mL

2.2.4 D Vitamini eksikliği nedenleri

D vitamini eksikliği sadece çocuklarda değil tüm yaş gruplarında sık görülen büyük bir sağlık sorunudur. Güneş ışığı görmeyen ortamlarda sürekli çalışan veya güneş koruyucu kullanan genç erişkinler de risk altındadır. Boston Tıp merkezinde yapılan çalışmada 18-29 yaş arası öğrenci ve doktorlarda %32 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır (187). Sağlıklı yaşlı Avrupalılarda yapılan Seneca çalışması da erkeklerin %36 'sında, kadınların %47'sinde 25(OH)D düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olduğunu göstermiştir (197).

Term dışı doğumlar, koyu cilt, güneş ışığından yetersiz yararlanma, şişmanlık, beslenme bozukluğu, yaşlılık D vitamini eksikliği için risk faktörleridir (198). D vitamini eksikliğinin nedenleri tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. D vitamini eksikliği sebepleri (199)

1) Emilim yetersizliği
a) Diyetteki yetersizlik
b) Yetersiz güneş ışığı (ırk, yaşam şekli, güneş koruyucular, coğrafi korum vs.)
c) Emilim bozukluğu (inflamatuar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi/barsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)
2) 25 hidroksilasyonda bozukluk
a) Karaciğer hastalıkları (siroz, alkolik karaciğer hastalığı)
b) İlaçlar (antikonvülsanlar ve rifampin)
3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk
a) Hipoparatiroidi
b) Böbrek yetmezliği
4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma
a) Böbrek yetmezliği
b) Nefrotik sendrom

2.2.5 D Vitamini eksikliğinin sonuçları

Serum kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlar içinde tutmak D vitamini en önemli görevidir. Plazma Ca ve P düzeyinde azalma, kemik mineralizasyonda bozulmaya yol açarak çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. D vitamini barsaktan Ca ve P emilimini artırarak, diyetle yeterince Ca yoksa osteoblastları uyatarak dinlenme halindeki osteoklastları aktive ederek ve kemik yıkımı ile kemikten kana Ca geçişi sağlayarak ve böbrek distal tübüllerinde Ca geri emilimini artırarak serum Ca'unu 3 farkı yolla artırır. Ca düşüklüğü nedeniyle artan PTH böbrekte 1 alfa hidroksilaz'ı uyatarak aktif D vitamini sentezini artırır (200).

D vitamini; kalsiyum dengesi, kas-iskelet sistemi, kan basıncının düzenlenmesi, kan şekeri regülasyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi (kanserden koruma), immünmodulasyon (otoimmün hastalıklardan korunma) ve daha birçok vücut fonksiyonu için önemlidir (187).

Birçok kronik hastalıkta koruyucu etkisi bilinmektedir. 1,25(OH)2D3 eksikliğinin kemik mineral dansitesinde azalma ve bu nedenle fraktür riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (201-203). Bununla birlikte D vitamini eksikliğinde kas

hücresinde intrasellüler Ca metabolizmasının bozulduğu ve kas güçsüzlüğü olduğu belirtilerek konjestif kalp yetmezliği patogenezinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (204, 205).

Kas fonksiyonları için D vitamini önemli olup D vitamini eksikliği kas güçsüzlüğüne, kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara neden olmaktadır (206). Kemik ağrıları ve kas güçsüzlüğü olan bu hastalar sıklıkla fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, miyozit, polimyaljia romatica, ankilozan spondilit, romatoid artrit, diffüz idiyopatik skletal hiperostozis, multipl myelom, metastatik kemik hastalıkları veya diğer kollajen damar hastalıkları gibi bazı kas iskelet sistemi hastalıklarıyla karışıklığa neden olan semptom ve bulgular ortaya çıkar ve yanlış tanı alırlar (187). Normal popülasyonda da değişik oranlarda D vitamini eksikliğinin olduğu tespit edilmiştir (9-12). Shah ve ark.'larının yaptığı D vitamini eksikliği ve 4 hafta haftalık ergokalsiferol tedavisine yanıt ile ilgili çalışmada tedavi ile kas güçsüzlüğünde azalma olduğu gösterilmiştir (207).

D vitamini eksikliği ve artmış enfeksiyon riski birlikteliğini gösteren bir çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Muhe ve ark.'nın Etyopyalı 500 riketsli çocukta yaptıkları çalışmaya göre pnömoni riski sağlıklı çocuklara göre 13 kez artmıştır (208). Bundan başka Rehman'ın 1994 yılında bir çalışmasında; sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda haftalık 150 µg D vitamini ve günlük 650 mg Ca tedavisini 6 hafta uygulamış ve sonraki 6 ay enfeksiyon geçirmediğini bildirmiş ve subklinik D vitamini eksikliğinin enfeksiyon riskini artırdığını yayınlamıştır (209).

D vitamininin hücrel ve humoral immün cevabın oluşmasında da rol aldığı gösterilmiştir. Makrofajlarda lizozomal enzim aktivitesini artırır ve fagositozu kolaylaştırarak sitotoksik etkiyi hızlandırır (210). Lenfosit proliferasyonunu inhibe eder, sitokin salgısını inhibe eder, buna IL-2 ve IFN-γ dahildir (211).

Yine intrasellüler bir patojen olan tüberküloz basili özellikle makrofajlara yerleşir ve azalmış monosit-makrofaj fonksiyonu tüberküloz enfeksiyonu patogenezinde önemli rol oynar. Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D3 seviyesi aynı bölgeden tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklarda daha düşük bulunmuştur ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz riskini artırdığını göstermişlerdir (212, 213).

Jahnsen ve ark, ülseratif kolit ve crohn gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında serum 25(OH)D3 seviyesini düşük bulmuşlar (214); Lamb ve ark, daha yeni tanı almış hastalarda kontrol grublarına göre düşük bulmuşlardır (215).

Esansiyel hipertansiyonda sistemik ve intrasellüler Ca metabolizmasında bozukluk vardır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalarla serum 25(OH)D3 ile diyastolik basınç arasındaki zayıf ters birliktelik ispat edilmiştir (216, 217). Yine epidemiyolojik araştırmalarla miyokard enfarktüsü arasındaki ters ilişkisi gösterilmiştir (218). Özellikle serum 25(OH)D3 seviyesinin azaldığı kış mevsiminde kardiyovasküler hastalık sıklığının arttığı gösterilmiş, paradoksal olarak Eskimolar'da ateroskleroz riskinin az olması D vitaminden çok zengin olan deniz ürünleriyle beslenmelerine bağlanmıştır (219-221). Zitterman ve ark.ı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde yeri olan fiziksel aktivite ile serum 25(OH)D3 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (222).

Worstman ve ark; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diabet ile birlikteliği sık olan obez hastalarda 25(OH)D3'ün seviyelerini düşük bulmuşlar ve bunun sebebinin yağ dokusundaki fazla depolanmaya bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (223).

Guyton ve ark.'larına göre güneş ışığına maruziyetin artması ile prostat, meme ve kolon kanserinden ölüm riski azalır. Tarihsel ve coğrafik olarak rikets dağılımı ile bu kanserlerden ölüm oranı arasında paralellik mevcuttur. En güçlü epidemiyolojik gösterge, D vitamini kullanımı ile kolon kanseri riskinin azaldığını gösteren prospektif çalışmalardır (224-226).

Ayrıca D vitamininin antiproliferatif ve hücre maturasyonunu artırıcı etkisi gösterilmiş ve anti-tümör bir madde olarak görülebileceği ileri sürülmüştür (192, 225).

Değişik çalışmalar DBP polimorfizmi ile KOAH (227-229) ve osteoporoz dahil değişik hastalıklara yatkınlık arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (230).

2.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA KAS GÜÇLERİ VE FİZİKSEL PERFORMANS

Fiziksel aktivite seviyesi, sağlık, yetersizlik ve mortalite arasındaki yakın ilişki nedeniyle, günlük yaşamda fiziksel aktivite miktarının ve şiddetinin doğru tespitinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda özellikle KOAH'lı hastalar gibi sedanter popülasyonlarda, günlük yaşamdaki fiziksel aktivitenin belirlenmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır (231).

Günlük yaşamda fiziksel hareketsizliği içeren bir yaşam tarzı, sakatlık ve mortalite açısından önemli rol oynamaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin farklı kronik hastalıkları önleyebileceği veya geciktirebileceği gerçeği günümüzde iyi anlaşılmıştır (232). Örneğin, KOAH'larda, daha düşük seviyedeki fiziksel günlük yaşam aktivitelerinin daha yüksek hastane yatış sıklığı (233) ve daha kısa yaşam süresi (234) ile ilgili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, aktivite seviyeleri ile sağlık arasındaki yakın ilişkiye bağlı olarak, fiziksel günlük yaşam aktivitelerinin miktar ve yoğunluğunun tespitinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir (235).

KOAH hastalarında sınırlı fiziksel aktivite seviyesi hastaların kondisyonsuzluğunun ve dispne gibi semptomlarının bir yansımasıdır. Bununla birlikte, hareketsizlik kişinin fiziksel durumunun daha fazla kötüleşmesine ve hatta daha fazla nefes darlığı çekmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum literatürde sıklıkla bahsedilen hareketsizlik, kondisyonsuzluk ve nefes darlığından meydana gelen kısır döngüyü biçimlendirmektedir (236, 237). Sonuçta hareketsizlik temelde hastalığın bir sonucu olarak anlaşılmasına rağmen, hastalığın kötüleşmesi ve ilerlemesi de buna sebep olabilir (231).

Günlük fiziksel aktivitedeki artışa yol açabilecek girişimler, kısır döngüyü kırma ve buna bağlı düzelmelere yol açma potansiyeli taşımaktadır (175, 238). Tüm bu nedenlerden dolayı, KOAH hastalarında fiziksel günlük yaşam aktivitelerinin ve fonksiyonel durumun tespiti, son yıllarda ilgi çekmektedir ve literatürdeki veriler önemli derecede artmıştır (231).

Son zamanlarda, KOAH'lı hastaları da içeren farklı popülasyonlarda günlük fiziksel aktivitenin objektif izlenmesine büyük dikkat harcanmaktadır (239). Hareket sensörleri, belirli bir zaman dönemi içerisinde fiziksel günlük yaşam aktivitesini objektif olarak belirlemek için kullanılabilen, vücut hareketini tespit etmede kullanılan

gereçlerdir. Bu gereçler temel olarak pedometreleri (adımların ölçülmesi) ve akselerometreleri (vücut ivmelenmesinin tespiti) içermektedir.

Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının teşviki için günde 10,000 adım atılmasının etkili olduğu ileri sürüldüğünden, genel popülasyonda yürümeyi teşvik etmek ve izlemek için pedometreler önerilmiştir (240, 241). Fiziksel aktivite seviyelerini artırmayı amaçlayan halk sağlığı kampanyalarında, bireyin önerilen adım sayısına ulaşip ulaşmadığını belirlemek açısından kolay takılabildiği için, pedometreler yararlı gereçlerdir (242).

Akselerometreler, hareketlerin miktar ve şiddetini belirlemeyi sağlayan, teknolojik olarak daha fazla gelişmiş cihazlardır (239).

Günümüzde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda hastaların kas güçleri ve fiziksel performanslarını değerlendirmeye yönelik birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerin KOAH'lı hastalarda da uygulanabiliyor olması hastaların fiziksel performans ve kas güçlerini değerlendirme ve etkileyen faktörleri ortaya çıkarmak açısından önemli katkı sağlayabilecektir. Bu testler aşağıda kısaca gözden geçirilmiştir:

Time Up and Go (Zamanlı yürüme testi): Fonksiyonel mobilite, denge ve performans testidir. Hasta yaklaşık 45 cm'lik standart tabure üzerinde ayaklar yere basacak şekilde dik oturur. "başla" komutu ile hasta tutunmadan yerinden kalkar, 3 m uzaktaki objeye doğru yürür, etrafında 180 derece dönerek yine yerine yürür ve oturur. Tüm süre kronometre ile kaydedilir. Bir kişi, belirleyici, kronometre ve tabureden oluşan oldukça kısa süren basit bir testtir. Testin aynı gün 2 kez tekrar edilmesi ve en iyi sürenin kaydedilmesi önerilir (243, 244). <10 sn mobil, <20 sn genellikle bağımsız mobil, >30 sn kısıtlı mobil şeklinde sınıflandırılır.

Sit To Stand Test (Otur kalk testi): Fonksiyonel mobilite, denge ve performans testidir. Hasta yaklaşık 45 cm'lik standart tabure üzerinde sırtı dik, ayakları tam olarak yere basacak şekilde kollar göğüs önünde çapraz, sağ el sol omuzda, sol el sağ omuzda olacak şekilde oturması söylenir. "Başla" komutu ile 1 dakika süresince seri bir şekilde tam kalkış ve oturuş yapması istenir. Kalkış ve oturuş sayısı toplam skor olarak kaydedilir. Hastaya test öncesi egzersiz hızını kendi belirleyebileceğine dair bilgi verilir. Hasta test sırasında yorulduğu takdirde hızını yavaşlatabilir, oturup dinlenebilir,

tekrar devam edebilir. Oldukça düşük maliyeti olan STST, bir adet tabure ve kronometre dışında ekipman gerektirmez (245, 246).

Fonksiyonel Uzanma Testi: Olgu omuz yüksekliğinde, duvara yapıştırılmış bir mezuraya sağ kolu temas etmeyecek pozisyonda yan durur. Öne doğru olan fonksiyonel uzanma testinde kolu 90° fleksiyonda iken, mezuraya paralel olarak kolunu öne uzanma yapmadan tutar. Omuz ile 3. parmak ucu arasındaki mesafe ölçülür (pozisyon 1). Daha sonra, kolunu öne horizontal olarak uzatabildiği maksimum mesafe ölçülür (pozisyon 2). İki pozisyon arasındaki fark cm olarak hesap edilir. Arkaya doğru olan uzanma testinde ise hasta pozisyon 1’de belirtilen şekilde teste başlar. Daha sonra dengesini kaybetmeyecek şekilde, ayaklar yerde sabit pozisyonda iken hasta gövdesiyle geriye doğru gider (pozisyon 3). İki pozisyon arasındaki fark cm olarak hesap edilir (247). Azalmış uzanma kabiliyeti gelecekte düşme riskinin arttığını gösterir. Ortalaması yaklaşık 8.2’dir, hiç uzanamayanlarda ortalama 4’tür ve uzanabilenlerde 15.2cm’den küçüktür (248). Denge ile alt ekstremitte kas kuvveti arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (249).

El kavrama gücü: Elin fonksiyonel durumunu tespit etmek için, elin kavrama gücünü saptamak amacıyla el dinamometresi kullanılır. Ölçümler için dirsek 90° fleksiyonda, önkol ve el bileği nötral pozisyonda, direnç kullanılarak gerçekleştirilir. Ölçümler iki defa yapıp ortalama değer alınır ve kg biriminden kaydedilir.

Jamar el dinamometresi; yaş, cinsiyet, el tercihi ve motivasyon gibi birçok faktörden etkilenmekle birlikte, hızlı, güvenilir, kolay bir şekilde kavrama gücünü gösteren bir araçtır.

5 ayrı pozisyon ve kavrama genişliğinde kullanılabilir (250).

Elde kavrama ve diğer ekstremitte kas gücü değerlerinin fiziksel etkinlik ile bağlantılı olduğunu ve bunlarda yaşla birlikte düşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (251). Basse ve arkadaşının yaptığı çalışmada 65 yaş üzerindeki hastaların el kavrama güçleri, fiziksel etkinlik düzeyleri ve psikolojik durumları değerlendirilmiş ve hastalar 4 yıl süresince takip edilmişlerdir. Sağ el kavrama gücü değerleri, sol ele göre %10 oranında daha fazla; erkeklerde ise kadınlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak hastaların el kavrama gücü, fiziksel etkinlik ve psikolojik durumlarını belirleyen ölçümlerde yaşa bağlı düşme tespit edilmiştir (252). Desrosiers ve arkadaşları ise yaşlı hastalarda el kavrama gücü, el becerileri ve duyu değerlendirmelerini inceledikleri

çalışmada, hastaların işlevsel kapasitelerinin yıllar içinde düştüğü ancak burada yaşın daha çok başlangıç değerlerinin önemli rol oynadığını ifade etmişlerdir (253). Hastaların el kavrama gücündeki düşüşe birçok faktör neden olabilmektedir. Bunlar arasında, hastalarda diyabetik nöropatinin olması ve bilişsel işlevlerindeki yetersizlikler sayılmaktadır. Giampaoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kavrama gücü değerleri diyabetik nöropati, bilişsel işlevler ve osteoartritle bağlantılı bulunmamıştır. Aynı çalışmada günlük yaşam etkinliklerinde yetersizliği olmayan yaşlı erkek bireylerin el kavrama gücü değerleri incelenmiş ve dört yıl boyunca takip edilmişlerdir. Düşük el kavrama gücü olan hastaların günlük yaşam etkinliklerinde yetersizlik gelişme oranının yüksek olduğu gözlenmiştir (254).

Sonuç olarak geriatric hastalarda yaşla birlikte el kavrama gücü değerlerinde azalma olmaktadır. Bu azalmaya etkili birçok faktör vardır. Bunlar arasında osteoartroz, el kaslarındaki güçsüzlüğe yol açabilen ortopedik ve nörolojik hastalıklar, santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları sayılabilir. Bunların yanı sıra ileri yaşlarda günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlikteki artmanın nedenlerinden biri de el kavrama kuvvetindeki azalma olabilir. Bu nedenle hastaların özellikle üst ekstremitelerde işlevlerindeki yetersizliği belirleme ve takibinde el kavrama gücünün ölçülmesi yardımcı olabilir.

İzokinetik testler: Kas gücünü izokinetik olarak ölçen bu yöntem 1960 yılında James Perrine tarafından geliştirildiğinde kas performansının objektif olarak değerlendirilmesinde devrim niteliğinde yeni bir dönemi başlatmıştır (255). 1992 yılında Davis izokinetik ölçümü “belirlenmiş sabit bir hızda ve seçilen eklem hareket açıklığı içinde, değişken dinamometre direncine karşı yapılan kas aktivitesi değerlendirilir” şeklinde tanımlamıştır (256). Bu yöntemde elde edilen izokinetik kasılma sabit hızla kasın kasılmasını sağlayan bir kontraksiyondur. Bu kasılmanın en önemli özelliği, kasın her açıda maksimum güç altında çalışmasıdır. Bu kasılma tipinin ekzantrik ve konsantrik özellikleri vardır. İzokinetik kasılma birçok avantaj sağlamaktadır. Hasta veya sporcunun fonksiyonel kapasitesinin kalitatif ve kantitatif değerlendirmesini, kasın hıza karşı çalışmasını, uygulanan tedaviye verdiği yanıtı, iki ekstremitenin birbiri ile kıyaslanmasını, agonist/antagonist oranlarının belirlenmesini, hareketin kinematik analizini, hareketin hızının derece/saniye olarak ayarlanmasını, istenilen kas veya kas gruplarını spesifik olarak çalıştırmasını, rehabilitasyon uygulanmasını sağlar. Değerleri “Peak Torque” (Nm) ile ifade edilir. “Peak Torque”: Kasın

veya kas grubunun istenilen hareket açıklığında oluşturduğu en yüksek kuvvet değeri ve iki ekstremitenin arasındaki farktır.

İzokinetik Değerlendirme ve Analiz Yöntemi

İzokinetik dinamometrede ölçümleri etkileyen değişkenler:

- Yaş arttıkça yağsız vücut kitlesi ve tip 2 lifler azalır, buna bağlı olarak kuvvet de azalmaktadır. Dinamik kuvvet 20–30 yaşlarında pik değerine ulaşmaktadır.
- Kuvvet dominant olmayan tarafa göre daha yüksektir.
- Erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir.
- Sporcularda normal popülasyona göre kas kuvveti daha yüksektir.

İzokinetik test, kas-iskelet sisteminin performansının niteliksel ölçümünün yapılmasına olanak verir. Elde edilen objektif kuvvet, iş ve güç değerleri ile hastanın izlenmesi ve iyileşme sürecinin kaydedilmesi mümkün olur. İzokinetik değerlendirme ile kasın zayıf olduğu hareket aralığı saptanabildiği için bu açıda kuvvetlendirme yaptırılabilir (255).

Bu testte hastaya ne yapması gerektiği net olarak anlatılır. Hastaya dinamometrenin test hızının önceden ayarlanmış olduğu ve direncin hastanın uyguladığı güçle orantılı olarak değişeceği hakkında bilgi verilir. Hastaya cihazın kolunun nasıl itildiği ve çekildiği gösterilir ve test sırasında mümkün olan en kuvvetli bir şekilde itip çekmesi gerektiği söylenir. İdeal test için diz eklemine en uygun pozisyon verilir. Dinamometrenin sandalyesinin sırt açısı 85°'ye ayarlanır ve hasta oturtulur. Diz eklemine rotasyon eksenini (lateral femoral kondil) ile dinamometre şaftının rotasyon eksenini aynı doğru üzerinde olacak şekilde ayarlanır. Dinamometrenin diz adaptörünün sabitleyici bağlantı noktası ölçüm yapılacak ekstremitede, ayak bileği hizasının yaklaşık 3 cm proksimaline bağlanır. Stabilizasyon için kemerler pelvis üzerinden, göğüsten ve diğer diz eklemi üzerinden bağlanır. Diz fleksiyon ve ekstansiyon “peak torque”ların ölçmeyi sağlayan 60, 90, 120, 180°/sn'lik hızda testler yapılır. Test aralarında 30'ar saniye dinlenme süreleri verilir. Ardından hesaplanan “peak torque” ortalama değeri kaydedilir.

Sözel cesaretlendirmenin test sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (255). Bu sebeple tüm hastalara ve kontrol grubuna sözel cesaretlendirme yapılır. Protokol ekstansör ve fleksör kaslar için uygulanır. Katılımcıların bacağı rastgele seçilir.

2.4. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'INDA YAŞAM KALİTESİ, ANKSİYETE VE DEPRESYON

2.4.1. Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini; bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemlerinin bütünü içinde ve amaçları, beklentileri, standartları ve görüşleri ile bağlantılı olarak, yaşam içindeki durumlarını algılamaları olarak tanımlamıştır (257).

Yaşam kalitesi kişinin fiziksel sağlığı, ruh sağlığı, sosyal ilişkileri, bağımsızlık düzeyi ve kişisel inançlarından ve bunların çevreleriyle olan ilişkilerinden etkilenir (258).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, hastalıklar ve hastalıkların tedavisiyle etkilenebilen durumlarla ilgilidir. Örneğin, hastalığa bağlı ağrı ve bunun işlevlere getirdiği kısıtlamalar, günlük etkinliklerde başkalarının yardımını gerektirir ve hastanın yaşam kalitesini azaltır.

KOAH hastalarının azalmış egzersiz toleransları hayat kalitelerini etkileyen en önemli faktördür. Egzersiz kapasitesinde kısıtlanmaya neden olan semptomlar genellikle aktivite sırasında ortaya çıkmaktadır. Spirometrik parametreler hastanın egzersiz performansını göstermede yetersiz olup hastanın fonksiyonel durumunu doğru yansıtmamaktadır. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi hastalığın prognozunu belirlenmesinin yanında hastanın tedavisini yönlendirmede ve takibinde de önemlidir. Bu nedenle günümüzde KOAH'lı olguların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde, egzersize fizyolojik ve subjektif yanıtların belirlenmesinde egzersiz testleri kullanılmaktadır (259-261).

Egzersiz kapasitesini ölçme amacı ile birçok yöntem geliştirilmiştir. KOAH'ta kullanılan egzersiz testleri maksimal ve submaksimal egzersiz testler olarak iki gruba ayrılmıştır. Maksimal egzersiz testleri VO₂max'ın belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir, fakat bu testler pahalıdır ve laboratuvar ortamı gerektirirler (259, 262-264). Submaksimal egzersiz testleri kısa sürede uygulanabilmeleri, pratik olmaları, az ekipman gerektirmeleri, hastanın alışık olduğu aktiviteleri içermeleri ve daha kolay olmaları nedeni ile maksimal testlere göre tercih edilmektedirler (261, 262, 265-267).

Altı dakika yürüme testi (6DYT) ve mekik testi günümüzde yaygın olarak kullanılan submaksimal testlerdir. KOAH'ta yaygın olarak kullanılan altı dakika yürüme testi poliklinik koşullarında vakit ayrılması zor, geniş bir alan gerektiren daha

çok çalışma amaçlı yapılan bir testtir. Otur kalk testi ve zamanlı kalk yürü testleri geriatride, nörofizyolojide yaygın olarak kullanılan testlerdir.

Egzersiz kapasitesi giderek azalan KOAH'lı hastalar günlük aktivitelerinde bile dispne hissederler. Kısıtlı efor kapasitesi nedeni ile sedanter bir yaşama geçerler ve bu durumun doğal sonucu olarak KOAH'lı hastaların yaşam kalitelerinde belirgin düşüş meydana gelir (268).

Fiziksel İyilik Hali

Bireyin mevcut durumuna karşın günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilmesi ve bunları yaparken zevk duymasındır. Öz bakımının, solunumunun, beslenmesinin, aktivitesinin yeterli düzeyde olması ve bu durumdan mutluluk duyması, doyum bulmasıdır (269).

Psikolojik İyilik Hali

Bireyin kendi yaşantısını değerlendirmesi, yaşamına dair hissettiklerinin ifadesidir. Farklı durumlara uyum sağlayabilmesi yeni stratejiler geliştirebilme yeteneğidir. Bireyin yaşamından hoşnut olma durumu emosyonel iyilik halini oluşturmaktadır (269, 270).

Sosyoekonomik Anlamda İyilik Hali

Bireyin sosyal güç yeterliliğine sahip olması, ekonomik yönden iyi olması, sosyal güvencesinin olması, gelir düzeyi belirli bir standartta olan işinin olması, toplum tarafından kabul görmesi, kendini geliştirmeye ve eğlenmeye zaman ayırması ya da özetle sosyoekonomik durum ile bireyin memnuniyetinin kesişmesidir. Ayrıca bireyin aile yaşamında duyduğu doyumun öznel yaşam kalitesi üzerine önemli bir etkisi olduğu saptanmıştır (270).

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde en formal yol anket kullanmaktır. Bu anlayışla hazırlanan yaşam kalitesi anketleri gelişmiş ve yaygınlaşmıştır. Yaşam kalitesi anketleri, hastanın kendi hissettiklerini, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini, kendi görüş açısıyla yansıtan subjektif değerlendirme yöntemleridir (271).

St George's solunum anketi KOAH ve astımlı hastalarda en yaygın kullanılan güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiş bir ankettir. 1992 yılında PW Jones tarafından geliştirilmiştir. Yaklaşık 15 dakika içerisinde doldurulabilen 76 sorudan oluşur. Solunum semptomlarını (dispne, öksürük, balgam, wheezing, şiddet ve sıklığını),

aktivite durumunu (nefes darlığı yaratan fiziksel fonksiyonlar, ev işleri, hobiler) ve hastalığın etkisini (sosyal aktiviteler ve psikolojik durum) değerlendiren üç alt gruptan oluşur. Bilgisayar tarafından hesaplanan bir puanlama sistemine sahiptir. 0-100 arasında puanlanır. 100 en kötü puandır. Hastalık şiddetini detaylı ve yüksek duyarlılıkla belirleme şansı verir. Türkçeye çevrilmiştir (273-275). Normal kişiler için bir veri tabanı mevcuttur, daha yüksek skorlar hastalığıdaki kötüleşme ve semptomlarda artışı ifade eder. Her skor için 4 ünite değişim klinik olarak anlamlıdır. KOAH güvenilirliği ve yanıt verebilirliği iyidir. Yüksek SGRQ puanlarının sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (273). KOAH'ta hastalığa özel olarak en sık kullanılan yaşam kalitesi anketi SGRQ'dir.

Kronik hastalıklar, yol açtıkları organlardaki fonksiyon kaybı yanında sürekli ilaç kullanımı, hastaneye bağımlılık gibi faktörler sebebiyle geleceğe dair endişeleri artırır, ümitsizlik ve kaygıya yol açarlar. Bu hastalıklar içinde akciğer hastalıklarında görülen nefes darlığının, çoğu hastalıktan daha fazla yetersizlik hissi yarattığı ve yaşam kalitesini önemli derecede bozduğu bilinmektedir (275, 276). KOAH'lı hastalarda emosyonel zorlanmalar, uyum güçlükleri, kaygı bozukluğu, paranoid reaksiyonlar, psikoseksüel bozukluklar, panik, anksiyete ve depresyon sıklıkla rastlanan psikiyatrik bozukluklardır. Ayrıca depresyondan bağımsız olarak, KOAH beyin işlevlerini bozarak ciddi nöropsikolojik hastalıklara yol açar. KOAH'ta sık kullanılan ilaçlardan teofilinin anksiyete, kortikosteroidlerin de depresyon yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir (277, 278).

Hipoksi, hiperkarbi, solunum yetmezlikleri doğrudan beyin işlevlerini etkiler ya da kaygı ve korkuya neden olur. Solunum sistemi hastalıklarında kaygı yaygın olarak görülür. Kaygı hali solunum sorununun ortaya çıkmasını kolaylaştıran, şiddetini artıran bir durumdur. Kaygı hiperventilasyona yol açar, kaygılı kişi var olan dispnesini daha da endişeyle yorumlar ve böylece korku artar. Böyle hastalar hastalıklarını şiddetli yaşarlar ve ilaç gereksinimleri artar. Hastalar nefes darlığı gelişeceği korkusuyla, en küçük fiziksel faaliyetin yapılmasından kaçınırlar. Kaygıdaki artış yaşam kalitesini bozmaktadır. Özellikle kaygı ve nefes darlığının, hastanın sağlık durumunu daha da bozduğu gösterilmiştir (279).

KOAH'da kronik, komplikasyonları ve işlev kayıpları fazla olan olgularda depresyon gelişim riski artar. Depresif hastalık, depresif mizaçlı uyum bozukluğundan, intihar riski ile seyreden major depresif hastalığa dek uzanır. Depresyonun yorgunluk,

iştahsızlık, uyku bozukluğu gibi somatik belirtileri KOAH ile karışabilir (277, 278, 280-283).

2.4.2. Anksiyete

İç ve dış dünyadan kaynaklanan bir tehlike olasılığı ya da kişi tarafından tehlike olarak algılanıp yorumlanan herhangi bir durum karşısında yaşanan duygudur. Kişi kendisini alarm durumunda ve sanki bir şey olacakmış gibi hisseder ve bedensel belirtiler bu duruma eşlik eder. Anksiyete hafif bir tedirginlik ve gerginlik duygusundan panik derecesine kadar varan değişik yoğunluklarda yaşanabilir (284).

2.4.3. Depresyon

Derin üzüntülü bir duygu durum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendromdur (285).

Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. Kronik hastalılarda yaşam kalitesi hastalığa eşlik eden depresyonla daha da bozular. Kronik hastalığın yarattığı fiziksel semptomlar ve sosyal izolasyon depresif duygulanıma yol açarken, depresyon da hastalıkla mücadele etme gücünü azaltır ve hastalığa toleransı zorlaştırır. Böylece hastalar kısır döngüye girerler (286).

KOAH akut hipoksi ve hiperkapni atakları ve daha önemlisi kronik hipoksi ve hiperkapni atakları ile birçok organı etkilemekte, kognitif performansı düşürmekte ve yaşam kalitesinde önemli kısıtlamalara neden olmaktadır (287).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Olguları:

Çalışma, Aralık 2009-Nisan 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen, evre I, II, III KOAH tanısı olan 90 hasta ile benzer yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı 60 gönüllü ile yürütüldü. Sağlıklı olgulardan üçünün daha sonra çalışmadan çıkmak istemesi nedeniyle 57 olgu ile devam edildi. Çalışma başlamadan önce yerel etik kurula başvuru yapıldı ve onay alındı. Ek-1'de belirtilen çalışma protokolü hakkında tüm katılanlar bilgilendirildikten sonra onay formu okutulup imzalatıldı.

Kas iskelet sistemini etkileyen nörolojik, ortopedik hastalığı, primer kalp hastalığı, diyabetes mellitus ve/veya diğer sistemik hastalığı, genel durum bozukluğu, sağ kalp yetmezliği bulgusu olan olgular, kronik solunum yetmezliği gelişmiş olanlar, alevlenme ile hospitalize olan KOAH olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, sosyoekonomik durum, sigara içme özellikleri, boy, kilo, KOAH öyküsü, KOAH'lıların kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgileri kaydedildi (Ek 2). Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla Saint George's solunum anketi (SGRQ) ve anksiyete ve depresyon düzeyini belirlemek amacıyla hasta anksiyete depresyon skalası (HADS) uygulandı. Solunum semptomlarını, aktivite durumunu ve hastalığın etkisini değerlendiren üç alt gruptan oluşan 76 soruluk SGRQ, 14 soruluk HADS araştırmacı tarafından egzersiz testleri ile aynı gün her olgu ile bire bir görüşme yöntemi ile dolduruldu. Okuma yazma oranı düşük, yazmakta zorluk çeken ya da yazamayan, yardım isteyen kişilere yardım edildi. Cevaplar evet hayır biçiminde olan SGRQ'de her bir yanıtın belirlenmiş olan ağırlıklı puanı toplanarak skora yapıldı. Skor 0-100 arasında puanlandı. Skorun yüksek olması, değerlendirilen alanlarda yaşam kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir (Ek-3). HADS'da her madde 0-3 puan aralığında

puanlandı. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. sorular anksiyeteyi ölçmekte; 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. sorular depresyonu ölçmekte kullanıldı. Anksiyete skorunun 10 ve üzerinde olması, depresyon skorunun 7 ve üzerinde olması pozitif kabul edildi (Ek-4). Sosyoekonomik düzey gelir durumuna göre olguların kendi ifadelerine göre kötü, orta ve iyi olarak gruplandırıldı. Buna göre aylık toplam geliri <2000 tl ise kötü, 2000-5000 tl ise orta, >5000 tl ise iyi olarak değerlendirildi.

Tüm olgular hafif elbiselerle tartıldı ve boyları ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m² cinsinden boya oranlanarak kg/m² olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre VKİ hesaplandı.

Fiziksel performans, statik denge ve dinamik denge testleri:

Tüm olgulara son bir yıl içinde düşme öyküsü olup olmadığı sorgulandı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na ait egzersiz salonunda kas testleri aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı:

Fiziksel performans testleri:

Zamanlı ayağa kalkma ve yürüme testi: Olgular sırt destekli bir sandalyeye oturtuldu. Sandalyeden ileriye doğru 3 metre uzaklık zemin üzerinde işaretlendi. Olgulara sandalyeden kalkmaları, işarete kadar yürümeleri, kendi çevrelerinde dönmeleri sandalyeye geri yürümeleri ve oturmaları söylendi. Performans saniye cinsinden ölçüldü. Bu değerlendirme normal yürüme hızında ve maksimal hızda olmak üzere iki kez yapıldı, 2 yürüyüş arasında 5 dakika dinlendirildi. Bu iki yürüyüş ortalama olarak kaydedildi.

Yürüme hızı testi: Yürüyüş hızının ve fonksiyonun göstergesidir. Olgular normal yürüme hızında 50 adım yürütüldü. Yürüme süreleri kronometre kullanılarak kaydedildi. Hastaların hiçbirine yürüme sırasında yardım edilmedi.

Oturur Vaziyetten Ayağa Kalkma Testi: Bu test standart yükseklikteki (46 cm) dayama koltukları olmayan bir sandalye ile yapıldı. Bireyler kollarını göğüs önünde bağladılar. Test ilk önce görevli tarafından gösterildi ve daha sonra bireyler tarafından yapıldı. Bireylerden oturma ve ayağa kalkma pozisyonlarını, koltuklardan destek almaksızın tam doğru şekilde yapmaları istendi. Bireylere başlangıç komutu verildiği zaman hızlı şekilde ayağa kalkmaları ve beklemeksizin geri oturmaları söylendi. Bu prosedürü 1 dakika içinde kendini güvenli ve rahat hissedebildikleri bir hızda yapabildikleri kadar yapmaları istendi. Hareketin tam yapılmasına ve dizden 90°

fleksiyon oluşturmasına dikkat edildi. Tamamlanan tekrarlar kaydedildi, bireylere bu 1 dakikayı tamamlamak için de dinlenme periyodları kullanmasına izin verildi.

Kas gücünün izokinetik olarak değerlendirmesi: Dominant alt ekstremite diz ekstansörünün (kuadriseps kası) gücü biodex dinamometre ile değerlendirildi (Biodex medical systems, system 3, 830-200 model, Shirley, N.Y. 11967, USA). Çalışmamızda 90⁰/sn ve 180⁰/sn maksimal diz ekstansiyonuyla beş tekrar ve 5 saniye dinlenmeli olarak yapıldı. Tüm açđ hızlarındaki max peak torklar (Newton-metre) kaydedildi.

El kavrama gücü testi: Ölçüm için el dinamometresi kullanılarak yapıldı (baseline chattanooga hydraulic hand dynamometer). Ölçüm hasta oturur pozisyonda, dirseğini masaya dayarken, omuz adduksiyon ve nötral rotasyonda, dirsek 90⁰ fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonda olmak üzere olgunun dominant kullandığı eldeki kas kuvveti ölçüldü. Test üç kez yapıldı ve ortalama değer kaydedildi.

Statik denge testleri:

Fonksiyonel uzanma testi: Olgu bacaklar omuz mesafesinde açılmış şekilde, omuz yüksekliğinde, duvara yapıştırılmış bir duvar metre tahtasına sağ kolu temas etmeyecek pozisyonda yan durdu. Kolu 90⁰ fleksiyonda iken, duvar metre tahtasına paralel olarak kolunu öne uzanma yapmadan tuttu. Omuz ile 3. parmak ucu arasındaki mesafe ölçüldü (pozisyon 1.) Daha sonra, kolunu öne horizontal olarak uzatabildiği maksimum mesafe ölçüldü (pozisyon 2). İki pozisyon (başlangıç ve uzanabildiği en uzak nokta) arasındaki fark cm olarak hesap edildi.

Solunum fonksiyon testleri:

Olguların solunum fonksiyon testleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında VMAX Sensör Medics 22C, made in USA marka kuru spirometre ile görevli iki teknisyen tarafından yapıldı.

Basit spirometri: Her olguya oturur pozisyonda burun yumuşak bir mandalla kapalı iken spirometre ağızlığına yavaşça solunması söylendi, 3 defa normal nefes alıp verdikten (istirahat düzeyi) sonra bireyden derin bir nefes alması ve zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havayı dışarı boşaltması istendi. Bu esnada ekspirasyon ile atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edildi. Hastalardan 3 kabul edilebilir FVC manevrası yapmaları istendi ve en iyi değer kabul edildi. Bu işlemlerle FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri elde edildi.

Reverzibilite testi: Basit spirometri ile hava akım hızları ölçüldükten sonra KOAH'lı olgulara 400 mcg kısa etkili beta 2 agonist olan salbutamol (Ventolin inhaler 100 mcg,

1x4) inhale ettirildi, 20-30 dakika beklendikten sonra spirometri işlemi tekrarlandı. Olguların postbronkodilatör FEV₁ düzeyleri dikkate alındı. Uzun yıllardır KOAH tanısı ile bronkodilatör kullanan, takipli hastalara ve FEV₁/FVC oranı % 70 üzeri olan kontrol grubu hastalarına reverzibilite testi yapılmasına gerek görülmedi.

Total akciğer kapasitesi: Zorlu vital kapasite manevrası esnasında maksimum inspirasyon düzeyinde akciğerde bulunan total hava volümü ölçüldü.

Solunum kas gücü ölçümü, Pemax ve Pimax: Olgulara TLC seviyesine kadar inspirasyon yaptırıldı ve hızlıca ölçüm aletine üflemleri istendi. Bu arada elde edilen ve en az bir saniye tutulabilen en yüksek basınç ile maksimal ekspiratuar basınç elde edildi. Daha sonra olgulardan rezidüel volüm düzeyine kadar derin ekspirasyon yapmaları ve ölçüm aletinin içinden derin bir inspirasyon yapması istendi. Bu arada elde edilen ve en az bir saniye tutulabilen en düşük basınç ise maksimal inspirasyon basıncı olarak kaydedildi.

DLCO: Olgular oturur pozisyonda burun klipsi takılı olarak cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk verip, ardından TLC seviyesine kadar %0,3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yaparak 10 saniye kadar soluğunu tuttu ve tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılarak (tek soluk yöntemi) CO difüzyon testi yapıldı. Spirometri yapılan ATS kriterlerine göre hava yolu obstrüksiyonu saptanan olgulara bronkodilatör olarak kısa ve hızlı etkili β 2 agonist salbutamol 100 mcg, 4 puff (salbutamol 400 mcg) ölçülü doz inhaler ile verilerek 20 dakika sonra test tekrarlanarak reverzibilite testi yapıldı.

Biyokimya analizleri:

Çalışmaya alınan olgulardan Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Albumin, vitamin D ve Parathormon (PTH) düzeyleri için kan örnekleri alındı, santrifüje edildi, analizlerin yapılacağı güne kadar -20 derecede laboratuarda tutuldu. PTH düzeyi Siemens marka immulite 2000 model cihaz, chemiluminescent yöntem ile çalışıldı. (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Glyn Rhonwy Llanberis Caernarfon Gwynedd LL55 4EL (Road Map) United Kingdom). Rutin biyokimya testleri için (Ca, P, Albumin) Abbott marka Architect c 16000 model cihaz ile enzimatik kalorimetrik yöntemler uygulandı (Abbott Laboratories 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064 United States). Vitamin D Recipe marka kit, Shimadzu marka SCL-10-AVP model cihazla yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı

(Shimadzu Deutschland GmbH, Albert-Hahn-Strasse. 6-10, 47269 Duisburg, F.R. Germany)

Vitamin D düzeyi <15 ng/ml ise düşük, ≥15 ng/ml ise normal kabul edildi (196, 288).

İstatistik analizler:

İstatistiksel veri analizi için SPSS programı 17.0 versiyonu kullanıldı. Normal dağılım parametreleri için “independent sample t-test”, normal olmayan dağılım parametreleri için Mann Whitney U test uygulandı Bütün sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman’ın korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca, KOAH olgularında hava akım hızları ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek için stepwise multipl regresyon analizi uygulandı. P değerleri <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 90 KOAH'lı olgu ve 57 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 147 olgu ile çalışma yürütüldü. Tüm olguların 137'i erkek, 10'u kadındı. Erkeklerin 86'sı (%95.5) KOAH grubunda, 51'i (%89.5) kontrol grubunda; kadınların 4'ü (%4.5) KOAH grubunda, 6'sı (%10.5) kontrol grubundaydı ($p>0.05$).

Tüm olguların yaş ortalaması 59.7 ± 7.3 (40-75) yıl, KOAH grubunun yaş ortalaması 60.2 ± 7.8 (40-72) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 58.9 ± 6.4 (48-75) yıl olarak saptandı. Hem çalışma hem kontrol grubuna 40 yaşın altında ve 75 yaşın üzerinde olgu alınmadı. Olguların demografik özellikleri Tablo X'da gösterilmiştir

Tablo X: Olguların demografik özellikleri ve sigara öyküleri

	KOAH grubu (n=90)	Kontrol grubu (n=57)	p
Yaş*	60.2±7.8	58.9±6.4	0.116
Cinsiyet **			0.154
Kadın	4 (%4.5)	6 (%10.5)	
Erkek	86 (%95.5)	51 (%89.5)	
VKİ*	26.08±4.3	27.24±3.10	0.08
Eğitim düzeyi**			0.053
Okur-yazar değil	12 (%13.3)	8(%14)	
İlkokul	44 (%48.9)	19 (%33)	
Ortaokul	22 (%24.4)	11 (%19.3)	
Lise	7 (%7.5)	9 (%15.8)	
Üniversite	5 (%5.6)	10 (%17.5)	
Sosyoekonomik durum**			0.028
Düşük gelir düzeyi	34 (%37.8)	12 (%21.1)	
Orta gelir düzeyi	56 (%62.2)	43 (%75.4)	
Yüksek gelir düzeyi	0	2 (%3.5)	
Sigara içme durumu**			0.017
Hiç içmemiş	8 (%8.9)	16 (%28.1)	
Aktif içici	40 (%44.4)	18 (%31.6)	
Pasif içici	1 (%1.1)	0	
Bırakmış	41 (%45.6)	23 (%40.4)	
Paket yılı***	42.7 (0-208)	22.3(0-64)	0.000
Sigarayı bıraktığı süre (yıl)*	4.7±8.17	4.3±9.0	0.48

*mean ± SD

**n (%)

***Ortalama (minimum-maksimum)

Olguların 58'i (%39.5) aktif sigara içici iken 64'ü (%43.5) sigarayı bırakmıştı. KOAH'lı olgularda aktif sigara içme oranı %44.4, sigarayı bırakma oranı ise %45.6 idi. Hiç sigara içmeyenler KOAH grubunda %8.9 iken, kontrol grubunda %28.1 oranındaydı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). KOAH'lılarda sigara yükü 42.7±35.0 paket-yıl iken kontrol grubunda 22.3±18.9 paket-yıl idi (p=0.000).

KOAH grubunda lise ve üniversite mezunu olanların oranı %13.1 iken; kontrol grubunda bu oran %33.3 olarak saptandı (p=0.053).

KOAH'lı olguların %38'inin sosyoekonomik durumu kötü, %62'sinin ise orta düzeydedir. Sosyoekonomik düzey kontrol grubuna göre daha düşüktür (p=0.028).

Hasta grubunda olguların 15'i (%16.7) evre 1, 47'si (%52.2) evre 2, 28'i (%31.1) evre 3 grubunda yer almaktadır. SFT, DLCO, solunum kas gücü testi sonuçları Tablo XI'de verilmiştir. Solunum kas gücünü değerlendiren P_{max} ve P_E_{max} değerleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo XI).

Tablo XI. Olguların Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri

	KOAH grubu (n=90)	Kontrol grubu	p
	Mean ± SD	(n=57)	
		Mean ± SD	
FVC (L)	3.240±884	4.268±879	0.000
FVC (%)	88.4±19.7	111.9±16	0.000
FEV₁ (L)	1.819±681	3.350±665	0.000
FEV₁ (%)	62.5±20.6	110.2±15.8	0.000
FEV₁/FVC (%)	55.3±11.1	78.8±5.7	0.000
DLCO ml/mmHg/dk	22.7±7.3	31.3±5.6	0.000
DLCO (%)	88.0±24.1	118±19.6	0.000
PImax (cmH20)	56.3±22.9	56.56±24.8	0.95
PImax (%)	52.4±20.6	52.8±22.2	0.89
PEmax (cmH20)	71±29	74.3±31	0.52
PEmax (%)	38±24.3	36.8±14.9	0.61
TLC (L)	5.914±2.601	7.317±1.532	0.000
TLC (%)	96.7±50.7	115±19.6	0.000

Biyokimyasal analizlerin sonuçları değerlendirildiğinde; KOAH grubunun ortalama 25 (OH)D düzeyi 14.5±11.06 ng/ml (nmol/l), PTH düzeyi 69.1±40.3 pg/ml, kalsiyum 9.3±0.7 mg/dl, fosfor 3.4±0.9 mg/dl, Albumin 4.3±0.4 mg/dl saptandı. 25 (OH)D, PTH, kalsiyum, fosfor sonuçları açısından kontrol grubu ile arada anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Sadece albumin düzeyi KOAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (p=0.00) (Tablo XII).

Olguların fiziksel performans testleri ve denge testi sonuçları karşılaştırıldığında ise bir izometrik kas gücü değerlendirme testi olan el kavrama gücü her iki grupta benzer bulundu (p>0.05). Bunun dışındaki test sonuçları iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi (Tablo XII).

KOAH grubunda SGRQ skoru ortalama 52.4±25.7, semptom 53.4±26.6, aktivite 61.8±29.1, etkilenme 46.6±27.4 olarak saptandı, sonuçlar kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p=0.000) (Tablo XII).

Hastane Anksiyete-Depresyon Skalası sonuçlarına bakıldığında KOAH grubunda anksiyete skoru ortalama 6.3±3.7, depresyon skoru 7.9±4.5 olarak saptandı. Anksiyete skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte depresyon skoru anlamlı farklıydı (p<0.01) (Tablo XII).

Tablo XII: Olguların Laboratuvar Bulguları ve Objektif Fiziksel Performans Testleri, Denge Testleri, Yaşam Kalitesi Anketi ve HADS skorları

	KOAH grubu (n=90)	Kontrol grubu (n=57)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
25 (OH)D ng/ml (nmol/l)	14.5±11.06	16.8±10	0.06
PTH (pg/ml)	69.1±40.3	59±36.4	0.10
Kalsiyum (mg/dl)	9.3±0.7	9.5±0.5	0.07
Fosfor (mg/dl)	3.4±0.9	3.2±0.8	0.36
Albumin (mg/dl)	4.3±0.4	4.6±0.4	0.00
Denge Testleri			
Zamanlı Kalk-Yürü Testi –N (s)	7.4±1.11	6.8±1.9	0.000
Statik Denge Testi (Fonksiyonel Uzanma Testi)	23.7±5.8	27.1±6.4	0.001
Fiziksel Performans Testleri			
Yürüme Hızı Testi (s)	27.0±2.6	26.3±4.07	0.040
Otur-Kalk Testi (s)	25.3±7.04	31.8±9.7	0.000
İzometrik Kuvvet Testi			
El Kavrama Gücü (kg)	32.8±9.0	33.9±9.5	0.659
İzokinetik Kuvvet Testi			
Diz Ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m	92.1±32.7	106.1±33.0	0.007
Diz Fleksiyon Peak Torque 90°/sec N.m	44.8±18.0	52.0±19.7	0.012
Diz Ekstansiyon Peak Torque 180°/sec N.m	58.0±17.8	68.6±19.6	0.001
Diz Fleksiyon Peak Torque 180°/sec N.m	32.0±12.1	39.2±14.8	0.005
St George Yaşam Kalitesi Anketi	52.4±25.7	16.0±17.4	0.000
Semptom	53.4±26.6	17.2±19.4	0.000
Aktivite	61.8±29.1	22.8±24.3	0.000
Etkilenme	46.6±27.4	11.8±15.7	0.000
Hastane Anksiyete-Depresyon Skoru			
Anksiyete	6.3±3.7	5.7±2.8	0.45
Depresyon	7.9±4.5	5.9±4.7	0.01

KOAH olgularının solunum fonksiyon testi ölçekleri, D vitamini eksikliği olup olmamasına göre değerlendirildi. 25 (OH) D düzeyinin <15 ng/ml olması vitamin D eksikliği olarak kabul edildi ve 25 (OH) D ≥15 ng/ml olanlar vitamin D eksikliği olmayanlar olarak kabul edildi (196, 288). FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri vitamin D eksikliği olanlarda [25(OH)D <15 ng/ml] daha düşüktü (p<0.05) (Tablo XIII). DLCO açısından p=0.05 olarak bulundu. Solunum kas gücü testi sonuçları (P_{Imax}, P_{E_{max}}) D vitamini düzeyi ile ilişkili bulunmadı. D vitamini yersizliği olan KOAH olgularında TLC'nin D vitamini yeterli olanlara göre daha düşük olduğu dikkati çekti (Tablo XIII).

Tablo XIII: KOAH Olgularında D Vitamini Düzeyine Göre Solunum Fonksiyon Testleri

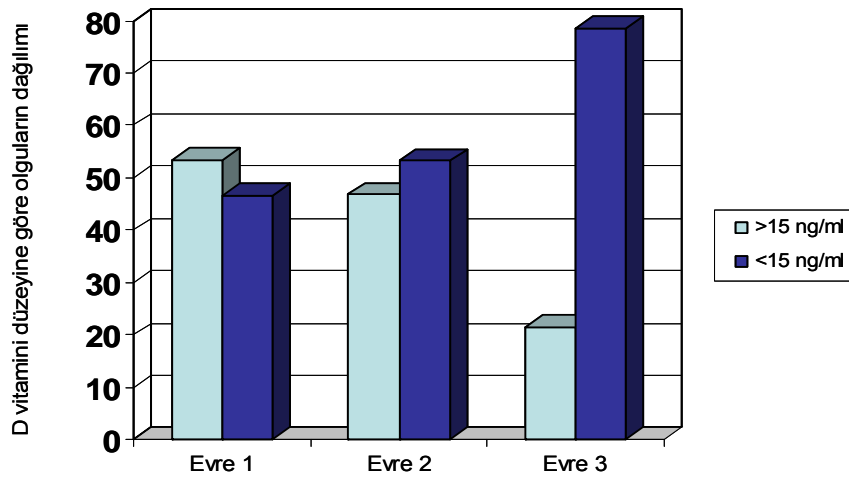
	<15 ng/ml 25 (OH) D	≥15 ng/ml 25 (OH) D	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
FVC (L)	3.084±862	3.475±877	0.02
FEV₁ (L)	1.672±676	2.040±636	0.008
FEV₁/FVC (%)	53.2±11.4	58.5±9.9	0.04
DLCO ml/mmHg/dk	21.5±7.7	25.1±6.1	0.05
PImax (cmH₂O)	51.8±21.9	63.5±22.9	0.20
PEmax (cmH₂O)	70.34±29.7	72.1±28.4	0.6
TLC (L)	5.395±1.756	6.742±3.430	0.01

KOAH'lı olgular, yine D vitamini eksikliği olup olmasına (D vitamini düzeyinin <15 ng/ml ve ≥15 ng/ml olmasına) göre iki gruba ayrılarak PTH, Ca, P, albumin düzeyleri, kas gücü, denge testlerinin sonuçları karşılaştırıldı (Tablo XIV). Sonuçlara bakıldığında D vitamini düşük olan grupta PTH düzeyinin anlamlı yüksek (84.1±43 pg/ml, p=0.000), Ca düzeyinin anlamlı düşük (9.2±0.6 mg/dl, p=0.033) olduğu dikkati çekti. P ve albumin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu (p>0.05). Kas gücü ve denge testleri değerlendirildiğinde; özellikle el kavrama gücü (30±9.2 kg, p=0.000), izokinetik kuvvet testlerinden diz ekstansiyon peak torque 90° (85±29.7/sec N.m, p=0.01) diz fleksiyon peak torque 90° (40.7±17.8/sec N.m, p=0.006) diz ekstansiyon peak torque 180° (55±16.9/sec N.m, p=0.04) değerleri D vitamini eksikliği olmayan grupta anlamlı olarak yüksekti (Tablo XIV).

Tablo XIV: KOAH'lı Olguların Vitamin D Eksikliği Olup Olmamasına Göre Laboratuvar Bulguları ve Objektif Fiziksel Performans Testleri, Kas Gücü Testleri ve Denge Testleri

	<15 ng/ml 25 (OH) D Mean ± SD	≥15 ng/ml 25 (OH) D Mean ± SD	p
25 (OH)D ng/ml (nmol/l)	7.8±4	24.5±10.8	0.000
PTH (pg/ml)	84.1±43	46.6±21.6	0.000
Kalsiyum (mg/dl)	9.2±0.6	9.4±1	0.033
Fosfor (mg/dl)	3.5±1.0	3.1±1	0.833
Albumin (mg/dl)	4.2±0.5	4.3±0.3	0.252
Denge Testleri			
Zamanlı Kalk-Yürü Testi –N (s)	7.6±1	7.3±1	0.45
Fonksiyonel Uzanma Testi	23±6.2	24.7±5.0	0.09
Fiziksel Performans Testleri			
Yürüme Hızı Testi (s)	27.1±2.8	26.8±2.4	0.07
Otur-Kalk Testi (s)	24.8±7.7	26.1±6	0.42
İzometrik Kuvvet Testi			
El Kavrama Gücü	30±9.2	37.1±7	0.000
İzokinetik Kuvvet Testi			
Diz Ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m	85±29.7	102.9±34.5	0.01
Diz Fleksiyon Peak Torque 90°/sec N.m	40.7±17.8	51.0±16.7	0.006
Diz Ekstansiyon Peak Torque 180°/sec N.m	55±16.9	62.5±18.5	0.04
Diz Fleksiyon Peak Torque 180°/sec N.m	30.4±11.5	34.5±12.8	0.15

KOAH evrelerine göre olguların vitamin D eksikliği durumları karşılaştırıldı. Bu kez D vitamini eksikliğinin Evre 3 olgularda diğer iki evreye göre anlamlı olarak daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3: KOAH Olgularında Evrelere Göre D Vitamini eksikliği olanlar ve olmayanların dağılımı. Evre 3 olgularda vitamin D eksikliği diğer evrelerdeki olgulardan anlamlı olarak daha sıkı ($p<0.05$).

KOAH olgularında D vitamini eksikliğinin yaşam kalitesi ve HADS skalası üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı. Olgular, D vitamini eksikliği olması ve olmamasına göre (<15 ng/ml ve ≥15 ng/ml) gruplandırılarak bakıldığında gerek yaşam kalitesi anket skorları gerekse HADS skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo XV).

Tablo XV: KOAH Olgularında D Vitamini Eksikliği Olmasına ve Olmamasına Göre St George Yaşam Kalitesi Anketi ve HADS skorları

	<15 ng/ml 25 (OH) D Mean ± SD	≥15 ng/ml 25 (OH) D Mean ± SD	p
St George Yaşam Kalitesi Anketi	55.8±27	47.34±23	0.08
Semptom	55±28	51±22	0.45
Aktivit	64.1±30.6	58.3±26.8	0.30
Etkilenme	51.1±28.8	39.9±23.9	0.07
HADS			
Anksiyete skoru	6.3±3.8	6.3±3.5	0.73
Depresyon skoru	7.6±4.4	8.5±4.8	0.33

KOAH olgularında hava akım hızları üzerinde etkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. FEV₁, FVC, FEV₁/FVC düzeylerinin bağımlı değişkenler olarak alındığı modellerde yaş, cinsiyet (erkek), diz ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m, sigara paket-yıl, 25 (OH)D bağımsız değişkenlerdi. FVC için diz ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m (p=0.000), ileri yaş (p=0.014) ve erkek cinsiyet (p=0.027), FEV₁ için diz ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m (p=0.000) ve sigara paket-yılı (p=0.046), FEV₁/FVC için diz ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m (p=0.042) bağımsız belirleyici olarak saptandı (Tablo XVI).

Tablo XVI. KOAH Olgularında FVC, FEV₁, FEV₁/FVC Parametrelerinin oklu Regresyon Analizi ile Değerlendirilen Belirleyicileri

	FVC L R ² : 0.367		FEV ₁ L R ² : 0.280		FEV ₁ /FVC % R ² : 0.046	
	β	p	β	p	β	p
Diz Ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m	0.375	0.000	0.463	0.000	0.215	0.042
Yaş yıl	- 0.254	0.014		p>0.05		p>0.05
Cinsiyet	-0.202	0.027		p>0.05		p>0.05
Sigara paket-yıl		p>0.05	-0.187	0.046		p>0.05
25 (OH)D	-	p>0.05	-	p>0.05	-	p>0.05

Vitamin D3 düzeyi ile denge testleri, fiziksel performans testleri, izometrik ve izokinetik kuvvet testleri, SGRQ, HADS ve SFT parametreleri arasında korelasyon araştırıldı.

D vitamini ile el kavrama gücü, diz fleksiyon peak torque 90° arasında güçlü pozitif korelasyon, yine diz ekstansiyon peak torque 90°, SFT ölçeklerinden FVC (L), FEV₁ (L), P_Imax (cmH₂0) ile arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo XVII).

D vitamini ile zamanlı kalk-yürü testi, fonksiyonel uzanma testi, yürüme hızı testi, otur-kalk testi, diz ekstansiyon peak torque 180°, diz fleksiyon peak torque 180°, SGRQ yaşam kalitesi anket skorları, HADS anksiyete ve depresyon skorları, SFT parametrelerinden FEV₁/FVC, DLCO ve P_Emax (cmH₂0) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII. KOAH Olgularında Vitamin D3 Düzeyi ile Denge Testleri, Fiziksel Performans Testleri, İzometrik ve İzokinetik Kuvvet Testleri, SGRQ, HADS ve SFT Parametreleri Arasında Korelasyon Analizi

	25 (OH)D	
	r	p
Denge Testleri		
Zamanlı Kalk-Yürü Testi –N (s)	-0.158	0.138
Fonksiyonel Uzanma Testi	0.198	0.061
Fiziksel Performans Testleri		
Yürüme Hızı Testi (s)	0.011	0.915
Otur-Kalk Testi (s)	0.168	0.113
İzometrik Kuvvet Testi		
El Kavrama Gücü	0.490**	0.000
İzokinetik Kuvvet Testi		
Diz Ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m	0.254*	0.016
Diz Fleksiyon Peak Torque 90°/sec N.m	0.285**	0.006
Diz Ekstansiyon Peak Torque 180°/sec N.m	0.183	0.084
Diz Fleksiyon Peak Torque 180°/sec N.m	0.149	0.160
St George Yaşam Kalitesi Anketi		
Semptom	-0.086	0.420
Aktivite	-0.048	0.657
Etkilenme	-0.030	0.782
Hastane Anksiyete-Depresyon Skoru		
Anksiyete	0.041	0.703
Depresyon	0.096	0.369
FVC (L)	0.237*	0.025
FEV₁ (L)	0.253*	0.016
FEV₁/FVC (%)	0.169	0.110
DLCO ml/mmHg/dk	0.136	0.323
PI_{max} (cmH₂O)	0.214*	0.049
PE_{max} (cmH₂O)	0.074	0.498
TLC (L)	0.245*	0.026
*korelasyon **güçlü korelasyon		

FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri ile denge testleri, fiziksel performans testleri, izometrik ve izokinetik kuvvet testleri, yaşam kalitesi anket skorları ile HADS skorları arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. SFT parametreleri, otur-kalk testi, el kavrama gücü, diz ekstansiyon peak torque 90°, diz fleksiyon peak torque 90°, diz ekstansiyon peak torque 180°, diz fleksiyon peak torque 180° ile güçlü pozitif korelasyon gösterirken; zamanlı kalk-yürü testi ve SGRQ, semptom, aktivite, etkilenme ile güçlü negatif korelasyon; HADS depresyon skoru ile negatif korelasyon gösterdi. Yürüme hızı testi ve HADS anksiyete skoru ile korelasyon göstermedi. FVC fonksiyonel uzanma testi ile, FEV₁ ve FVC, 25(OH)D3 ile pozitif korelasyon gösterdi (Tablo XVIII).

FEV₁/FVC, diz fleksiyon peak torque 90°, diz ekstansiyon peak torque 180° ile pozitif korelasyon, SGRQ, semptom, aktivite, etkilenme ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. KOAH Olgularında Solunum Fonksiyon Testleri ile Denge Testleri, Fiziksel Performans Testleri, İzometrik ve İzokinetik Kuvvet Testleri, SGRQ, HADS arasında korelasyon analizi

	FVC (L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC (%)	
	r	p	r	p	r	p
25(OH)D3	0.237*	0.025	0.253*	0.016	0.169	0.110
Denge Testleri						
Zamanlı Kalk-Yürü Testi – N (s)	-0.351**	0.001	-0.242*	0.022	0.067	0.531
Fonksiyonel Uzanma Testi	0.239*	0.023	0.130	0.220	-0.079	0.456
Fiziksel Performans Testleri						
Yürüme Hızı Testi (s)	-0.111	0.297	-0.157	0.139	-0.151	0.155
Otur-Kalk Testi (s)	0.424**	0.000	0.358**	0.001	0.097	0.364
İzometrik Kuvvet Testi						
El Kavrama Gücü	0.438**	0.000	0.354**	0.001	0.111	0.297
İzokinetik Kuvvet Testi						
Diz Ekstansiyon Peak Torque 90°/sec N.m	0.542**	0.000	0.476**	0.000	0.169	0.110
Diz Fleksiyon Peak Torque 90°/sec N.m	0.637**	0.000	0.558**	0.000	0.210*	0.047
Diz Ekstansiyon Peak Torque 180°/sec N.m	0.508**	0.000	0.473**	0.000	0.238*	0.024
Diz Fleksiyon Peak Torque 180°/sec N.m	0.523**	0.000	0.459**	0.000	0.205	0.053
St George Yaşam Kalitesi Anketi	-0.350**	0.001	-0.417**	0.000	-0.270*	0.010
Semptom	-0.308**	0.003	-0.361**	0.000	-0.222*	0.036
Aktivite	-0.364**	0.000	-0.423**	0.000	-0.310**	0.003
Etkilenme	-0.324**	0.002	-0.376**	0.000	-0.210*	0.047
Hastane Anksiyete-Depresyon Skoru						
Anksiyete	-0.059	0.582	-0.036	0.734	0.045	0.671
Depresyon	-0.233*	0.027	-0.224*	0.034	-0.092	0.390

*korelasyon

**güçlü korelasyon

5. TARTIŞMA

D vitamininin evre 1-3 KOAH olgularında solunum fonksiyon testleri, kas güçleri ve denge testleri üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını araştırmak amacıyla yürüttüğümüz kesitsel olgu-kontrol çalışmasında KOAH olgularında statik denge testlerinden fonksiyonel uzanma testi, fiziksel performans testlerinden yürüme hızı testi, otur-kalk testi, izokinetik kuvvet testlerinden diz ekstansiyon peak torque 90° ve 180°, diz fleksiyon peak torque 90° ve 180° test değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük, zamanlı kalk yürü testi değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksekti. KOAH'lılarda yaşam kalitesi anket skorları ile HADS depresyon skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. KOAH olguları D vitamini düzeyinin düşük ya da normal olmasına göre gruplandırıldı ve iki grubun SFT parametreleri karşılaştırıldığında ise D vitamini düşük olan KOAH olgularında FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, DLCO değerlerinin anlamlı olarak daha düşük bulundu. D vitamini düzeyinin düşük ya da normal olmasına göre gruplandırılan KOAH olgularında PTH, Ca, P, albumin düzeyleri, denge ve kas gücü testleri karşılaştırıldı. D vitamini düzeyi <15 ng/ml olan KOAH'lılarda PTH seviyesi anlamlı yüksek iken Ca düzeyi anlamlı düşüktü. El kavrama gücü testi, diz ekstansiyon peak torque 90°, diz fleksiyon peak torque 90° ve diz ekstansiyon peak torque 180° test değerleri D vitamini eksikliği bulunan KOAH olgularında anlamlı olarak düşüktü. Evre 3 KOAH olgularında D vitamini eksikliği sıklığı daha belirgindi. Hava akım hızları üzerinde etkili bağımsız değişkenler incelendiğinde FEV₁, FVC, FEV₁/FVC üzerinde diz ekstansiyon peak torque 90°, FVC üzerinde ileri yaş ve sigara paket-yılı, FEV₁ üzerinde ise sigara paket-yılıının etkili olduğu görüldü. D vitamini ve el kavrama gücü, diz ekstansiyon peak torque 90°, fleksiyon peak torque 90°, FEV₁, FVC, P_{Imax} arasında pozitif bir korelasyon vardı. FVC, FEV₁' in zamanlı kalk yürü testi ile negatif, otur-kalk testi, el kavrama gücü testi, diz ekstansiyon peak torque 90° ve 180°, diz fleksiyon peak torque 90° ve 180° ile pozitif, yaşam kalitesi anketi ve depresyon skoru ile negatif korelasyon gösterdiği dikkati çekti.

KOAH, daha çok orta-ileri yaş grubunun hastalığıdır (269). Latin Amerika'da yapılan bir prevalans çalışmasında, 1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmanın meta analizinde ve ayrıca Japonya'da yapılan bir çalışmada, KOAH prevalansının sigara içen ya da geçmişte içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (29, 289, 290). Hastalığın erkekler arasında yaygın olduğu ve yaşla arttığı gözlenmiştir. Cinsiyet farklılığı ise erkeklerin daha çok sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek artması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (291). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda (39, 292) günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının eşitlenmekte olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak KOAH'lı olgularımızın çoğunluğunu erkek cinsiyet ve ileri yaş oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 60 olan KOAH olgularımızın %95.5'i erkek, %4,5'i kadındı.

KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (81). Bu veriyi destekler şekilde çalışmamızda KOAH grubunda sosyoekonomik durumu iyi olan olgumuz yoktu. Başka bir deyişle tüm olgularımız içinde sosyoekonomik durumu kötü olanların %74,6'sı KOAH'lı idi. Sosyoekonomik durumun diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş etkisini araştıran çalışmalarda genellikle toplam gelirle ölçülen düşük sosyoekonomik durumun bağımsız olarak KOAH için bir risk faktörü olduğu ve düşük sosyoekonomik gruplarda akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (24).

Günümüzde D vitamini yetersizliğinin kronik hastalıklarda ilgili sistemlerin fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini gösteren yayınlar giderek artmaktadır. Kronik ilerlemiş pulmoner hastalığı olan olgularda D vitaminin kas fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (293). Ortalama D vitamini düzeyi, KOAH olgularımızda kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olmamakla birlikte <15 ng/ml (14.5 ± 11.06 ng/ml) olup D vitamini eksikliği mevcuttur. Kontrol grubunda ise 16.8 ± 10 ng/ml bulunmuştur. Evrelere göre D vitamin eksikliği değerlendirildiğinde ise evre 3 olgularda yani solunum fonksiyonları daha bozuk ve solunum yetersizliği bulunan KOAH olgularında D vitamini eksikliği daha belirgindir. Bu duruma ileri KOAH olgularında hareket kısıtlılığı ve eve bağımlılık, dolayısıyla güneş ışınlarından yeterince yararlanamamanın katkısı bulunabilir. Nitekim Riancho ve arkadaşları da KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla D vitamini seviyesinin azaldığını bildirerek, güneşe maruz kalmak ve D

vitamini seviyesi arasında bir ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir (294). Akciğer transplantasyonu bekleyen ağır akciğer hastalığı olan bir grupta KOAH'lı hastaların %35'inde D vitamini eksikliği gösterilmiştir (295). Bu bulgular eşliğinde D vitamini eksikliği, KOAH'da azalmış fonksiyonel kapasiteye bağlı daha az güneşe maruz kalma ve zayıf beslenmeyle ilişkilendirilmiştir (296).

Öte yandan KOAH olgularımızda fiziksel performans durumunu değerlendirmek için uygulanan kas gücü test sonuçları da kontrol olgularına göre daha düşüktür. Bunun nedeni immobilizasyon ve buna bağlı atrofi, sistemik inflamasyon, hormonal disfonksiyon, sık sık kullanılan sistemik steroidler olabilir (297). KOAH olgularının kas güçleri üzerine D vitamini eksikliğinin etkisi olup olmadığını değerlendirmek için olguları D vitamini eksikliği olup olmamasına göre ayırdığımızda D vitamini eksikliği olan olgularda hem FVC ve FEV₁ düzeyinin, hem el kavrama gücü testinin hem de bacak kaslarının gücünü ölçen diz fleksiyon ve ekstansiyon peak torque 90° ve diz ekstansiyon peak torque 180° değerlerinin daha düşük olduğunun saptanması, KOAH olgularında hem solunum fonksiyonları hem de iskelet kas güçleri üzerine D vitamini eksikliğinin etkili olduğunu düşündürmüştür. KOAH sadece solunum fonksiyonunu etkilemekle kalmayan, azalmış fiziksel aktivite ve azalmış yaşam kalitesiyle seyreden, aynı zamanda diğer komorbid durumlarla birlikte görülen karmaşık bir hastalıktır (298, 299). Yaş, cinsiyet, etnik köken ve sigara içiciliği solunum fonksiyonunun önemli belirleyicileridir, fakat bireyler arasındaki farklılıkların tümünü açıklamaz. Başka faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. FEV₁ arasında doz-cevap ilişkisi bulunduğu daha önce de bildirilmiştir (13). Yaklaşık 14000 kişilik kesitsel analizde FEV₁ ve FVC değerleri ile D vitamininin sirkülasyondaki konsantrasyonu arasındaki ilişki incelenmiş ve daha yüksek vitamin D düzeyleri ile artan solunum fonksiyonları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (13). Dahası, son yıllarda KOAH olgularında kas güçleri üzerinde vitamin D reseptörlerindeki polimorfizmin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (297). D vitamini düzeyi <15 ng/ml olan KOAH olgularımızda D vitamini normal olan KOAH'lılara göre FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLCO değerleri anlamlı olarak daha düşüktür. P_{Imax} ve P_{Emax} değerleri ise hem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem de D vitamini eksikliği bulunan ve bulunmayan KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Yani solunum kas güçleri üzerine D vitaminin belirgin etkisi yokken hava yolu obstrüksiyonunun belirteci olan FEV₁, FVC, FEV₁/FVC'de ve ayrıca difüzyon kapasitesi üzerinde D vitamini eksikliği olumsuz etki göstermektedir. Bu da kas güçleri üzerinde etkili olan D vitaminine bağlı faktörlerin

hava yolları üzerinde de etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak D vitamini düzeyi ile akciğer fonksiyonları arasındaki nedensel ilişkinin açıklanması gerekmektedir. Kötü solunum fonksiyonları hastanın immobilizasyonuna neden olabilir ve buna bağlı gün ışığından yararlanamamasını açıklayabilir. Bu olasılığın ne denli etkili olduğunun belirlenmesine en çok yardım edecek yöntem ise KOAH hastalarının D vitamini tedavisi alması ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testlerinin tekrarlanması olacaktır. Öte yandan D vitamini düzeyi yüksek olanlarda akciğer fonksiyonlarının daha iyi olması da açıklanma beklemektedir. FEV₁ düzeyi 18-25 yaşları arasında pik yapmakta ve bundan sonra yaşla birlikte azalma göstermektedir (300). Akciğer fonksiyonları yaşla birlikte gelişme göstermemekle birlikte yaşam boyu doku tamiri ve yeniden yapılanma süreci devam etmektedir. Yaşla birlikte alveol duvarlarındaki elastik lifler azalma gösterirken aynı zamanda tip III kollajen miktarı artmaktadır. İşte bu düzeyde D vitamini etkili olabilir. D vitamini, kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonu üzerine etkili olduğu kadar matriks metalloproteinaz inhibisyonu da dahil olmak üzere birkaç yol ile doku remodeling'ini etkilemektedir (13). Bu bilgiler D vitaminin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini açıklamaya yardım edebilir ama yeterli görünmemektedir. D vitamini replasmanı, D vitaminin bu mekanizmalar üzerinden ne denli etkili olduğunu gösterebilir. Çalışmamızda difüzyon kapasitesinin D vitamini eksikliği olan KOAH olgularında daha düşük olması da alveol duvarı, interstisyel aralık ve vasküler endotelden oluşan solunum membranının özellikle alveol duvarı ve interstisyel aralık komponentindeki bağ doku üzerinde D vitaminin etkisi olduğu yolundaki görüşleri güçlendiren bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hava yolu fonksiyonlarını değerlendirmek için kullandığımız FEV₁, FVC, FEV₁/FVC üzerinde etkili bağımsız değişkenleri incelediğimizde diz ekstansiyon peak torque 90°'nin üç parametre için de bağımsız belirleyici olduğunu gözlemledik. FVC üzerinde ayrıca ileri yaş ve sigara paket-yılı, FEV₁ üzerinde ise sigara paket-yılı'nın bağımsız belirleyici olduğunu gördük. Sistemik etkileri olan KOAH'da iskelet kas fonksiyonları (güç ve dayanıklılık) ve kas yapısı (lif çapı, tip dağılımı, kapiller dansite ve metabolik kapasite) değişmektedir (301). Kaslardaki bu spesifik anormallikler, kas gücünü deprese etmekte, kas dayanıklılığını azaltmakta ve liflerde atrofiye neden olmaktadır. KOAH'daki azalmış egzersiz kapasitesi ve egzersiz dispnesinin sadece azalmış akciğer fonksiyonları ve bozulmuş gaz değişimi ile açıklanamayacağı, hastaların yakınmaları üzerinde bozulmuş iskelet kas disfonksiyonlarının da etkili olduğu bildirilmektedir (301). KOAH'daki iskelet kas

disfonksiyonunun nedenleri arasında ise inflamasyon, malnütrisyon, kullanılan ilaçlar, inaktivite, yaş, hipoksemi ve sigara sayılmaktadır. Özellikle ileri yaş, malnütrisyon ve inaktivitenin D vitamini eksikliğine de zemin hazırladığı düşünülebilir. Quadriceps kas zayıflığı KOAH'lı hastalarda önemli bir komplikasyondur ve bozulmuş egzersiz kapasitesi ve mortalite artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. D vitamini Ca ve P metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra iskelet kas fonksiyonunu etkilediği de bilinmektedir. Nitekim KOAH olgularında D vitamini düzeyinin kas güçlerini etkilediği, quadriceps gücü ile vitamin D reseptörleri arasında bir ilişki olduğu gösterilerek doğrulanmıştır (293). Dolayısıyla KOAH'ın sistemik etkileri ile ortaya çıkan kas güçsüzlüğünün yanı sıra D vitamini eksikliğinin de kas gücü ve dayanıklılığı üzerine olumsuz katkıda bulunduğu söylenebilir. Çalışmamızda KOAH'da kas güçlerini değerlendiren test değerlerinin D vitamini düşük KOAH'lılarda daha da düşük olması bu verileri desteklemektedir.

D vitamininin denge testleri, kas gücü testleri, solunum fonksiyon testleri ile arasındaki korelasyona baktığımızda ise el kavrama gücü, diz ekstansiyon ve fleksiyon peak torque 90°, FVC ve FEV₁, P_{Imax} değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. D vitamini düzeyi yükseldikçe bu test değerleri de yükselmektedir. Elde ettiğimiz veriler, Black ve ark.nın D vitamini düzeyinin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisinin doz ilişkili olduğunu bildiren çalışmasını desteklemektedir (13). Benzer şekilde kas güçleri üzerindeki doz ile ilişkili etkisi yine literatürle uyumludur (297, 301, 302).

Çalışmamızda solunum fonksiyon testi parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ile D vitamini, denge testleri, otur kalk testi, el kavrama gücü testi, diz ekstansiyon ve fleksiyon peak torque 90°, yaşam kalitesi anketi ve HADS skorları arasında korelasyon araştırıldı. Bu analiz sonuçları da SFT parametrelerinden FEV₁ ve FVC ile denge testlerinden zamanlı kalk yürü testleri arasında negatif korelasyon izlenirken, fonksiyonel uzanma testi, otur-kalk testi, el kavrama gücü testi, diz fleksiyon ve ekstansiyon peak torque 90° ve diz fleksiyon ve ekstansiyon peak torque 180° testleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Yani FEV₁ ve FVC düzeyleri ne kadar iyi ise kas gücü testleri de o kadar iyiydi. Bu bulgu da KOAH'da solunum yolu fonksiyonları ve kas güçlerinin benzer mekanizmalarla etkilendiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. KOAH olgularımızda D vitamini ortalama seviyesinin <15 ng/ml olduğu dikkate alındığında D vitamini hem kaslar hem de akciğer dokusu üzerinde sistemik etkileri bulunduğunu doğruladığımızı belirtebiliriz. Zosky ve arkadaşları, D vitamini eksikliği sıklığının giderek arttığını ve astım ve KOAH gibi obstrüktif akciğer

hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (303). Yazıda D vitamini eksikliğinin sadece akciğer fonksiyonu değil akciğer yapısını etkilediği de vurgulanmaktadır. İki haftalık sıçanlarla yapılan bu çalışma ile D vitamini yetersizliği ile akciğer gelişimi arasında direkt mekanistik kanıtlar gösterilmiş olup, yazarlar bu durumun obstrüktif akciğer hastalıkları ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir. D vitamini yetersizliğinin somatik büyümeyi değiştirmedeğini ancak akciğer volümlerini azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamız yetişkin KOAH'lı olgularda yapılmıştır ancak D vitamini eksikliği olan KOAH'lılarda maksimal inspirasyon düzeyinde akciğerlerde bulunan hava volümü (TLC), D vitamini normal olan KOAH'lılara göre anlamlı olarak daha düşüktür. KOAH'da ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle ekspirasyonda erken kapanmaya bağlı rezidüel volüm artışı ve bununla birlikte TLC'de artış bekleriz. KOAH'lı olgularda D vitamini eksikliğinin TLC'ni etkilediğini ve D vitamini düzeyi normal olanlara göre TLC'nin anlamlı azaldığını gösterdiğimiz çalışmamız, D vitaminin mekanik etkilerle akciğer volümlerini etkilediği yolundaki verileri desteklemektedir.

KOAH'lı hastalarda D vitaminin özellikle kas güçleri ve solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırdığımız çalışmamızda aynı zamanda yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon durumlarını da araştırdık. Kontrol grubuna göre yaşam kalitesi skorları yüksekti. Yani, gerek semptom gerekse aktivite ve hastalıktan etkilenme boyutunda KOAH'lı olguların yaşam kalitesi bozulmuştu. Yaşam kalitesi hastanın hastalığı ile ilgili subjektif düşüncelerini ifade eder. Günümüzde yaşam kalitesini değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem hastalığa özgü anket uygulamalarıdır. KOAH'lılarda hastalıklarının spesifik olarak değerlendirilmesinde geliştirilmiş testlerden en yaygın kullanılanı St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)'dir. SGRQ, KOAH'lı hastalarda uygulanabilecek, duyarlılığı ve tekrarlanabilirliği kanıtlanmış, standardizasyonu iyi bir test olduğu için çalışmamızda bu test tercih edildi (304, 305).

Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır (277). Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH'da yol açtığı organda işlev bozukluğu, sürekli ilaç kullanımı, hastaneye bağımlılık gibi faktörler sebebiyle geleceğe dair endişeleri artırır, ümitsizlik ve kaygıya yol açar (275). Çok sayıda çalışma KOAH'lı hastalarda depresyon ve anksiyete insidansının arttığını işaret etmektedir. KOAH'da depresyon sıklığının %40, anksiyete sıklığının ise %36 olduğu tahmin edilmektedir (306). Bu kadar yüksek sıklığa rağmen bu iki durum sıklıkla fark

edilmez ve tedavi edilmez. Bizim KOAH olgularımız kontrol grubuna göre depresifti. D vitaminin depresyon ve anksiyete üzerine ayrıca etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde ise D vitamini yetersizliğinin ya da normal olmasının ruh hali üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri, olgu sayımızın az olmasıdır. Daha geniş serilerle yapılması sonuçların gücünü artıracaktır. Diğer yandan D vitamini eksikliğinin KOAH olgularında hem kas gücü ve denge hem de solunum fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini gösterdiğimiz çalışmamızda bir eksiklik de olgulara D vitamini tedavisi uygulayıp, tedavi sonrası sonuçları karşılaştırmamış olmamızdır.

Sonuçta; elde ettiğimiz veriler, D vitamini düzeyinin KOAH olgularında kas gücü, denge ve solunum fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir. Bu bulgular, KOAH olguları değerlendirilirken ve yaşam kalitelerini artırmaya yönelik tedaviler ve rehabilitasyon programları planlanırken D vitamini gibi kas güçleri ve solunum fonksiyonları üzerinde etkisi bilinen faktörlerin dikkate alınması ve D vitamini replasmanının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. ÖZET

Amaç: Evre 1-3 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında 25(OH)D seviyesi ile solunum fonksiyonları, fiziksel performans ve denge arasındaki ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık

Gereç ve yöntem: 90 KOAH olgusu ile 57 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alındı. Fiziksel performans testleri, statik ve dinamik denge testleri ve solunum fonksiyon testleri (Basit spirometri, akciğer volümü, DLCO), SGRQ anketi ve HADS skalası uygulandı. Serum D vitamini düzeyi, parathormon, Ca, P, Albumin düzeyleri incelendi. Sonuçlar sağlıklı olgular ile karşılaştırıldı. KOAH olguları D vitamini düzeyi <15 ng/ml ve ≥15 ng/ml olmasına göre gruplandırılarak, fiziksel performans, denge testleri, solunum fonksiyon testleri, biyokimyasal analizleri, SGRQ ve HADS skorları açısından karşılaştırıldı. D vitaminin bu parametreler üzerindeki etkisi araştırıldı.

Bulgular: KOAH olgularında denge testlerinden zamanlı kalk yürü testi – N değerleri (p=0.000) kontrol grubuna göre yüksek, fonksiyonel uzanma testi ise (p=0.001) düşüktü. Fiziksel performans testlerinden yürüme hızı testi (p=0.04), otur kalk testi (p=0.000), izokinetik kuvvet testlerinden diz ekstansiyon peak torque 90° (p=0.007), diz fleksiyon peak torque 90° (p=0.012), diz ekstansiyon peak torque 180° (p=0.001), diz fleksiyon peak torque 180° (p=0.005) değerleri anlamlı düşük bulundu. D vitamini düzeyi KOAH olgularında daha düşük olmakla birlikte kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.06). KOAH olgularında depresyon skoru daha yüksekti (p=0.01). KOAH olguları D vitamini eksikliği olup olmamasına göre ayrılarak SFT açısından değerlendirildiğinde ortalama FEV₁ (L) (p=0.008), FVC (L) (p=0.02), ile FEV₁/FVC (%) (p=0.04), ortalama DLCO (ml/mmHg/dk) (p=0.05) değerleri D vitamini <15 ng/ml olan KOAH'lılarda anlamlı düşüktü. El kavrama gücü testi (p=0.000), diz ekstansiyon peak torque 90° (p=0.01), diz fleksiyon peak torque 90° (p=0.006) ve diz ekstansiyon

peak torque 180° (p=0.04) değerleri de D vitamini eksikliği olan KOAH olgularında daha dūřuktd. D vitamini eksikliği sıklığının evre III KOAH'lılarda daha belirgin olduğu görüldü (p<0.05). Solunum fonksiyonları üzerine etkili bağımsız belirleyiciler araştırıldığında diz ekstansiyon peak torque 90° hem FEV₁ (p=0.000) hem FVC (p=0.000) hem de FEV₁/FVC (p=0.042) zerinde bağımsız etkili bulundu. D vitamini ile el kavrama gücü (p=0.000), diz ekstansiyon peak torque 90° (p=0.016), diz fleksiyon peak torque 90° (p=0.006), FVC (p=0.025), FEV₁ (p=0.016) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: KOAH'lılarda D vitamini eksikliği saptanmış olup, D vitamini yetersizliği hem iskelet kas güçleri hem de solunum fonksiyon testleri üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. D vitamini ile solunum fonksiyonları ve kas güçleri arasındaki nedensel ilişkinin aydınlatılmasına gereksinim vardır. KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik tedavi ve rehabilitasyon programları planlanırken D vitamini düzeyine bakılması ve eksiklik saptanması durumunda D vitamini replasmanı yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: KOAH, D vitamini, kas gücü testleri, denge testleri, solunum fonksiyon testleri

7. SUMMARY

Aim: We aimed at researching whether there is a relationship between 25(OH)D and respiratory functions, physical performance and balance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients at phases 1-3.

Material and Method: 90 COPD cases and 57 healthy control cases were taken into the study. Physical performance tests, static and dynamic balance tests and respiratory function tests (Simple spirometry, lung volume, DLCO), SGRQ questionnaire and HADS scale were applied. Serum Vitamin D level, parathormone, Ca, P, Albumin levels were examined. The results were compared with healthy cases. COPD cases were compared in terms of their physical performance, balance tests, respiratory function tests, biochemical analyses, SGRQ and HADS scores according to the being of Vitamin D level <15 ng/ml and ≥ 15 ng/ml. The effect of Vitamin D on these parameters was studied.

Findings: Timely Get up and Walk Test from Balance Tests in COPD cases – N values ($p=0.000$) were higher with respect to control group, functional elongation test was, on the other hand, ($p=0.001$) lower. Values of Walking pace test ($p=0.04$), sit down and stand up test ($p=0.000$) from physical performance tests; values of Knee Extension peak torque 90° ($p=0.007$), Knee Flexion peak torque 90° ($p=0.012$), Knee Extension peak torque 180° ($p=0.001$), Knee Flexion peak torque 180° (0.005) from isokinetic strength tests were found significantly low. Notwithstanding that Vitamin D level was lower in COPD cases, the difference between it and control group was not significant ($p=0.06$). The depression score was higher in COPD cases ($p=0.01$). When COPD cases were evaluated in terms of SFT by being divided according to the presence of Vitamin

D deficiency or not, values of mean FEV₁ (L) (p=0.008), FVC(L) (p=0.02), and FEV₁/FVC (%) (p=0.04), mean DLCO (ml/mmHg/dk) (p=0.05) were significantly low in ones with COPD, who has Vitamin D < 15 ng/ml. Values of hand grasp strength test (p=0.000), knee extension peak torque 90° (p=0.01), knee flexion peak torque 90° (p=0.006), and knee extension peak torque 180° (p=0.04) were also lower in COPD cases with Vitamin D deficiency. It was seen that the frequency of Vitamin D deficiency was more explicit in ones at phase III COPD (p<0.05). When independent determinants that are efficient on respiratory functions were researched, knee extension peak torque 90° was found independent efficient on both FEV₁(p=0.000) and FVC (p=0.000), as well as FEV₁/FVC (p=0.042). Positive correlation between Vitamin D and hand grasp strength (p=0.000), knee extension peak torque 90° (p=0.016), knee flexion peak torque 90° (p=0.006), FVC (p=0.025), FEV₁(p=0.016) was determined.

Results: As vitamin D deficiency was determined in ones with COPD, Vitamin D deficiency has a negative effect on both skeletal muscle strength and respiratory function tests. It is needed that the causal relationship between vitamin D and respiratory functions & muscle strength is enlightened. That vitamin D level is surveyed and Vitamin D replacement should be carried out if deficiency is detected while treatment and rehabilitation programmes for improving life quality and respiratory functions in patients with COPD is concluded.

Keywords: COPD, Vitamin D, muscle strength tests, balance tests, respiratory function tests.

8. KAYNAKLAR

1. O'Donnell DE. Hyperinflation, dysnea and exercise tolerance in COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180-4.
2. Peter A. Does pulmonary rehabilitation reduce anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009; 15: 143-9.
3. Yohannes AM. Baldwin RC. Connolly MC. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (editorials). *Age and Ageing* 2006; 35: 457-9.
4. Shihadeh Y. Güneşe maruz kalma şekillerinin D vitamini üretimindeki rolü İstanbul-1998 (Uzmanlıktezi)
5. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and elderly. *Am J Med* 1992; 7: 69-77.
6. Haddad JG. Vitamin D-Solar rays, the milky way or both? *N Engl JMed* 1992; 18: 1213-5.
7. Matsuoka LY. Ide L. Wortsman J. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 6: 1165-8.
8. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 3-4.
9. Chapuy MC. Preziosi P. Maamer M. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
10. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-5.
11. Scharla SH. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. *Osteoporos Int* 1998; 8: 7-12.
12. Carnevale V. Modoni S. Pileri M. et al. Longitudinal Evaluation of Vitamin D Status in Healthy Subjects from Southern Italy: Seasonal and Gender Differences. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1026-30.

13. Black PN. Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792-8.
14. Wright RJ. Make No Bones About It. Increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. Editorial. *Chest* 2005; 128: 3781-3.
15. Naqpal S. Na S. Rathnachalan R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
16. Wittke A. Weaver V. Mahon BD. et al. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004; 173: 3432-36.
17. Chen KB. Lin AM. Chiu TH. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313-24.
18. Wright RJ. Cohen RT. Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 23-29
MedlineWeb of Science
19. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 1-9.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2001,2006, 2009 (update). www.goldcopd.org. www.goldcopd.com.
21. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/ WHO Workshop Report. Update 2004. Available from <http://www.goldcopd.org> 2003-2004.
22. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS. Colman N. Müller NL. (eds) (Türktaş H.(çeviri editörü)). Synopsis of disease of the chest. 3. baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713.

23. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. Mayıs 2010
24. Kocabas A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Eds. Umut S, Erdiñç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 10-22.
25. Gülesen Ö. Epidemiyolojiye Giriş. Epidemiyoloji. Ankara: Ayyıldız Matbaası, 2003: 1-4.
26. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Eds. Özlü T. Metintaş M. Karadağ M. Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Temel Başvuru Kitabı Cilt 1. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 1: 663-734.
27. Buist A.S. Introduction. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 769-9.
28. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
29. Menezes AMB. Perez-Padilla R. Jardim JRB. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
30. Buist AS. Vollmer WM. Sullivan SD. et al. The Burden of obstructive Lung Disease Initiative(BOLD): Rationale and Design. COPD 2005; 2: 227-83.
31. World Health Organization, Global Burden Disease. WHO. <http://www.who.int/healthinfo/Global-Burden-Disease/GBD-report-2004update-full.pdf>.
32. MacNee W. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 820-9.
33. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In Umut S. Yıldırım Y. (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı 20. kitapları dizisi-4, Turgut Yayıncılık, İstanbul 2005; 10-27.
34. Zhong N. Wang C. Yao W. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 753-60.
35. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi. Ulusal

Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkinlik Projesi. Hastalık Yüğü Final Rapor. Ankara, Türkiye, 2004. Türk Toraks Derneği. <http://www.toraks.org.tr/pdf/ulusal-hastalik-yuku-hastalikyukuTR.pdf>.

36. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
37. Mannino DM. Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine: COPD Update* 2006; 1: 114-20.
38. Viegi G. Scognamiglio A. Baldacci S. Pistelli F. Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
39. Mannino DM. Homa DM. Akinbami LJ. Ford ES. Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
40. Maesano IA. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38: 41-70.
41. Whittemore AS. Perlin SA. DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong nonsmokers: Results from NHANES. *Am J Public Health* 1995;85: 702-6.
42. Prescott E. Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 737-41.
43. Sethi S. Bacterial infection and pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286-91.
44. Sherk PA. Grossman RF. The Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 705-21.
45. Murphy TF. Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-83.
46. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. *Dan Med Bull* 2000; 47: 115-31.
47. Mirici A. Tanımlama ve ayırıcı tanı. In Umut S. Yıldırım N. (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Turgut Yayıncılık, İstanbul 2005; 4: 1-9.
48. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: Possible mechanisms. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 102-6.
49. Buist AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 39 (6): 253-8.

50. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In Saryal SB, Acıcan T (eds). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; 9-20.
51. Jindal SK. Aggarwal AN. Chaudhry K. et al. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48: 23-9.
52. Clement J. Van de Woestijne KP. Rapidly decreasing forced expiratory volume in one second or vital capacity and development of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 553-8.
53. Çan G. Sigara epidemiyolojisi. In: Demir T.; (ed). Sigara ve sigara bırakma tedavileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı kitap dizisi-5, Turgut Yayıncılık Ticaret AŞ. İstanbul: 2005; 5-16.
54. Yin P. Jiang CQ. Cheng KK. et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
55. Gold DR. Wang X. Wypij D. et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Eng J Med*.1996; 335:931-7.
56. Global Adult Tobacco Survey Türkiye Sonuçları, 2009.
57. Anthonisen NR. Connett JE. Murray RP. et al. Smoking and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 675-9.
58. Oxman AD. Muir DCF. Shannon HS. et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a systemic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38-48.
59. The National Awareness Panel. Guidelines for the early detection and Management of COPD. *J Respir Dis* 2000; 21: 5-21.
60. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
61. Anderson HR. Spix C. Medina S. et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.

62. Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin PulmMed*. 2003; 9: 125-30.
63. Kurzius-Spencer M. Sherrill DL. Holberg CJ. et al. Familial correlation in the decline of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1261-5.
64. Wiedemann HP. Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. Current Opinion in *Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155–60.
65. Sethi S. Schwartz DB. Impact of Acute exacerbations on the Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Pulm Med*. 2005; 12: 16-8.
66. Xu X. Weiss ST. Rijcken B. et al. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;76: 1056-61.
67. Sherrill DL. Lebowitz MD. Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 375-87.
68. Marang-van de Mheen PJ. Smith GD. Hart CL. et al: Are women more sensitive to smoking than men? Findings from the Renfrew and Paisley study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 787-92.
69. Silverman EK. Weis ST. Drazen JM. et al: Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
70. Chapman KR. Taskhin DP. Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691–5.
71. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6. 253-8.
72. Shahee SO. Barker DJP. Shiell AW. et all. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616–9.
73. Britton J. Martinez FD. The relationship of childhood respiratory infection to growth and decline in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 240-5.
74. Sanjay S. Bacterial Infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117: 286-91.
75. Shaheen SO. Barker DJ. Holgate ST. Do lower respiratory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease: *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1649-51, discussion 1651-2.

76. Sethi S. Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: A state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336-63.
77. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240-3.
78. Acıcan T. KOAH atağında antibiotik tedavisi. Saryal SB. ve Acıcan T. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi,2003: 217-36.
79. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the ‘‘Dutch hypothesis’’. *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
80. Koskela HO. Koskela AK. Tukiaineu HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996; 110: 632-6.
81. Prescott E. Lange P. Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. *Eur Respir J* 1999;13: 1109-14.
82. Huisman M. Kunst AE. Bopp M. et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005; 365: 493-500.
83. Schwartz J. Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms: the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 67-76.
84. Schwartz J. Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994;59: 110-4.
85. Britton J. Pavord I. Richards K. et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1383-7.
86. Hu G. Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000; 151:975-81.
87. Britton J. Dietary fishoil and airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 11-5.

88. Britton J. Pavord I. Richards K. et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994; 344: 357–62.
89. Öz B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Patoloji. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 23-35.
90. Peinado VI. Barbera JA. Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
91. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 12–6.
92. Rodriguez-Roisin R. MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mono* 1998; 3: 107–26.
93. O’Shaughnessy TC. Ansari TW. Barnes NC. et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852–7.
94. Saettea M. Timens W. Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS. Siafakas NM. (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease, *European Respiratory Monograph*, 1998: 92-101.
95. American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on Diagnostic Standards for nontuberculosis diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
96. De Mellob D. Reid LM. Chronic Bronchitis. In Saldana MJ. eds. Pathology of pulmonary disease. 1st eds. Philadelphia: *JB Lippincolt* 1994: (27) 287-94.
97. Lamb D. Chronic bronchitis, emphysema, and the basis of chronic obstructive pulmonary diseases. In Hasleton PS eds. Spencer’s Pathology of the Lung. 5 th eds. Newyork: Mc Graw-Hill-Healt Profession Division 1996;22: 587-629.
98. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ. Drazen JM. Rennard S. Thomson NC (eds), Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management. London: *Academic Press*, 2002: 261-71.
99. Janof A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 417-33.
100. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 98-102.

101. Belvisi MG. Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A therapeutic role for inhibitors of MMPs. *Inflamm Res* 2003; 52: 95-100.
102. Hautamaki RD. Kobayashi DK. Senior RM. et al: Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277: 2002-4.
103. Hansel TT. Peter JB. eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London UK: 2004; 21-115.
104. Church F. Pryor W.A. Free-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications. *Environmental Health Perspectives*, 1985; 64: 111-26.
105. Pryor W.A. Godber S.S. Noninvasive Measures of Oxidative Stress Status in Humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 1991; 10: 177-84.
106. Dekhuijzen P.N.R. Aben K.K.A. Dekker I. et al. Increased Inhalation of Hydrogen Peroxide in Patients with Stable and Unstable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1996; 154: 813-6.
107. Hoidal J.R. Fox R.B. LeMarque P.A. et al. Altered Oxidative Metabolic Responses in Vitro Alveolar Macrophages from Asymptomatic Cigarette Smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 85-9.
108. Ludwig P.W. Hoidal J.R. Alterations in Leukocyte Oxidative Metabolisms in Cigarette Smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 977-80.
109. Gump D.W. Phillips C.A. Forsyth B.R. et al. Role of Infection in Chronic Bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113: 465-74.
110. Riise G.C. Larsson S. Andersson B.A. Bacterial Adhesion to Oropharyngeal and Bronchial Epithelial Cells in Smokers with Chronic Bronchitis and in Healthy Nonsmokers. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1759-64.
111. Tager I. Speizer F.E. Role of Infection in Chronic Bronchitis. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 563-9.
112. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB. Acıcan T. (eds), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21-33.
113. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.

114. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, et al. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–9.
115. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–7.
116. Saryal S.B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fizyopatolojisi. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 60-72.
117. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. (eds). *Respiratory medicine*. WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-70.
118. Jeffery PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38.
119. Erginel M.S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 73-82.
120. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
121. Barbes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
122. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.
123. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. In: Umut S, Yıldırım N, eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. Turgut yayıncılık İstanbul, 2005; 1: 41-57.
124. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004; 350(4): 1005-12.

- 125.Kamischke A. Kemper DE. Castel MA. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir. J.* 1998; 11: 41-5.
- 126.Gülbay E. Acıcan T. KOAH'ın Sistemik Etkileri. In: Saryal S.B. Acıcan T. eds. Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2003; 1: 345-57.
- 127.Wouters EFM. Creutzberg EC. Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127-30.
- 128.Engelen M. Schols A.M. Baken WC. et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J.* 1994; 7: 1793-7.
- 129.Schols AM. Slangen J. Volovics L. et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1791-7.
- 130.Baarends EM. Schols AM. Mostert R. et al. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2807-13.
- 131.Mostert R. Goris A. Weling C. et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000; 94: 859-67.
- 132.Shoup R. Dalsky G. Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1576-80.
- 133.Grover P. ZuWallack RL. Fizyopatoloji. In: Mac Nee W. ZuWallack RL. Keenan J. (eds) (Nurhayat Y.(eviri editor)). Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşımlar. 1. Baskı. 2007: 31-52.
- 134.Incalzi RA. Caradonna P. Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94: 1079-84.
- 135.Di Stefano A. Capelli A. Lusuardi M. et al. Severity of air-flow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.

- 136.Güven H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 83-92.
- 137.Tetikurt C. KOAH'ta klinik. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 71-73.
- 138.Peto R. Speizer FE. Cochrane AL. et al: The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 491-500.
- 139.Prescot E. Lange P. Vestbo J. Chronic mucus hipersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8: 1333-8.
- 140.Chan-Yeung M. Ait-Khaled N. White N. et al. The Burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004;8(2): 159-70.
- 141.Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi(Sistemik olarak KOAH), 2002; 4(1); 56-65.
- 142.Özalevli S. Uçan E. Farklı dispne skalalarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında karşılaştırılması. *Toraks dergisi*, 2004;5(2): 90-4.
- 143.İncedal D. Savcı S. Çöplü L. ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2005;6(1): 31-6.
- 144.Romagnol M. Richeldi L. Fabbri LM. Diagnosis. In Barnes P. Drazen J. Zennord S. Thomson N. (eds), *Asthma and COPD. Academic Press*, Amsterdam, 2002: 447-55.
- 145.Sniderr GL. Faling JL. Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema, In: Murray. Nadel JA. *Textbook of respiratory Medicine* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1994: 1356-60.
- 146.Saracoğlu İ. Kronik Bronşit. In: Özyardımcı N. Nonspesifik Akciğer Hastalıkları, Bursa; Uludağ Üniversitesi Merkez Kütüphanesi, 1999: 365-6.
- 147.Van Ede L. Vzermans CJ. Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54. 688-92.

- 148.Holford FD. Mithoefer JC. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 879-85.
- 149.Thompson HK. Jr North LD. Aboumrad MH. The electrocardiogram in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 1067-70.
- 150.Murphy ML. Hutcheson F. The electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1974; 65: 622-7.
- 151.Christe R. Emphysema of the lungs. *BMJ* 1944; 1: 105.
- 152.Gilmartin JJ. Gibson GJ. Mechanisms of paradoxical rib cage motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 683-7.
- 153.Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T. eds. KOAH Tanı ve Tedavi. Ankara 2005: 24-54.
- 154.Fabbri LM. Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory sendrome? *Lancet*. 2007; 370: 797-9.
- 155.Ilgazlı A. KOAH'ta tanı yöntemleri. *Klinik Aktüel Tıp* 2006;9:27-31.
- 156.Humerfelt S. Gulsvik A. Skjaerven R. et al. Decline in FEV1 in airflow limitation related to occupational exposuresin man of an urban community. *Eur Respir J* 1993;6:1095-103.
- 157.Demir T. KOAH'ta solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 74-82.
- 158.Purro A. Appendini L. Patessio A. et al. Static intrinsic PEEP in COPD patients during spontaneous breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1044-50.
- 159.Sansores RH. Pare P. Abboud RT. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 959-64.
- 160.Kocabaş A. Hastürk S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Temel İç Hastalıkları, (Derleyenler) İliçin G. Ünal S. Biberoglu K. Akalın S. Süleymenler G. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd Şti. 1996; 496-511.
- 161.Soguel Schenkel N. Burdet L. de Muralt B. et al: Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 2584-9.

162. Akman C. KOAH'da radyolojik bulgular. *In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 83-91.*
163. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169: 637-47.
164. Fraser RS. Colman N. Müller NL. Pare PD. Chronic obstructive pulmonary disease. *In: Diagnosis of diseases of the chest, 4 th ed. Vol 3. Philadelphia: W.B.Saunders. 1999; 2199-215.*
165. Hansell DM. Diseases of the airways. *In: Armstrong P. Wilson AG. Dee P. Hansell DM. (eds). Imaging of the diseases of the chest. 3rd ed. UK: Mosby, 2000; 893-948.*
166. Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am J Med* 1987; 82: 998-1006.
167. Nakano Y. Muro S. Sakai H. et al: Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1102-8.
168. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
169. Burge PS. Calverley PM. Jones PW. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
170. Akçay Ş. Stabil KOAH tedavisi. *In: Çöplü L. ed. KOAH tedavisi. Ankara 2007: 59-74.*
171. Burki N.K. Resting ventilatory pattern, mouth occlusion pressure and the effects of aminophylline in asthma and chronic airway obstruction: *Chest* 1979; 76: 629-35.
172. Lakshminaryan S. Sahn S. Weill J.V. Effect of aminophylline on ventilatory responses in normal men. *Am Rev Resp Dis* 1978; 117: 33.
173. Sanders J.S. Berman M.T. Barlett M.M. et al. increased hypoxic ventilatory drive due to administration of aminophylline in normal men: *Chest*, 1980; 78: 279-82.

174. Pauwels RA. Buist AS. Calverley PM. et al. the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Apr; 163(5): 1256-76.
175. Cell BR. MacNee W. and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 Jun; 23(6): 932-46.
176. Süerdem M. KOAH akut atağı ve steroidler. *Solunum* 2004; 6(5): 239-44.
177. Poole P. Black P. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322 (7297): 1271-4.
178. Kaya A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi. In: Kaya A. Sevinç C. eds. *Solunum acilleri*. Ankara 2007: 295-305.
179. Süerdem M. Koah'ta atak ve tedavisi. In: Umut S. Yıldırım N; eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul 2005: 146-60.
180. Soler N. Torres A. Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
181. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
182. Erelel M. Çuhadaroğlu C. Ece T. et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute *exacerbation of* chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
183. History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop.
184. Clemens TL. Adams JS. Henderson SL. et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-6.
185. Chesney RW. Rosen JF. Hamstra AJ. et al. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endokrinol Metab*. 1981; 53: 139-42.
186. Taskapan H. Ersoy F.F. Ploumis S.P. et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis, CN - 5505 / 04.07.2006

- 187.**Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-88.
- 188.**Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.
- 189.**Holick MF. "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis". *Am. J. Clin. Nutr.* March 2004; 79 (3): 362–71. PMID 14985208
- 190.**Anthony W. Norman Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1108–10. Printed in USA. © 1998 American Society for Clinical Nutrition
- 191.**Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. “Harper’s Biochemistry” (Ed.RK Murray, DK Granner, PA Mayes, VW Rodwel), London. Appleton-Lange. 1996;20: 539-46.
- 192.**Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightf hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
- 193.**Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 2006 Aug; 116(8): 2062-72.
- 194.**Harrison’s Principles of Internal Medicine, 2008; 17: 2374.
- 195.**Chiu KC. Chu A. Go VL. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
- 196.**Chesney R.W. Metabolic bone disease. “Nelson Textbook of Pediatrics” (Ed. RE Behrman, RM Kliegmen, HB Jenson)’de. 17. Baskı. Saunders, Philadelphia 2003; 691: 2341-3243.
- 197.**Van der Wielen RP. Lowik MR. Van den Berg H. et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–10.
- 198.**Javorsky BR. Maybee N. Padia SH. et al. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36: 52-72.
- 199.**Rane PV. Stewart RW. Rouan GW. A case of vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006; 6(8): 371-2.

200. Hector F. DeLuca, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D, *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 1689–96. Printed in USA. © 2004 American Society for Clinical Nutrition
201. Outila TA. Karkkainen MUM ve Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74: 206–210.
202. Diamond T. Smerdely P. Kormas N. et al. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and Hypogonadism. *Medical Journal of Australia*. 1998; 169: 138–41.
203. LeBoff MS. Kohlmeier L. Hurwitz S. et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*. 1999; 281: 1505–11.
204. Rimaniol JM. Authier FJ. Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Medicine*. 1994; 20: 591–2.
205. Zittermann A. Schulze Schleithoff S. Tenderich G. et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 43: 105–12.
206. Reginato AJ. Falasca GF. Pappu R. et al. Agha A Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 287-304.
207. Shah N. Bernardini J. Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 362-6.
208. Muhe L. Lulseged S. Mason KE. et al. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801–4.
209. Rehman PKM. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1994; 40: 58-66.
210. Boltz-Nitulescu G. Willheim M. Spittler A. et al. Modulation of IgA, IgE, and IgG Fc receptor expression on human mononuclear phagocytes by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines. *Journal of Leukocyte Biology*. 1995; 58: 256–62.

211. Starkey DB. Pollock ML. Ishida Y. et al. Effect of resistance training volume on strength and muscle thickness. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1311–20. [\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#) [\[Order article via Infotrieve\]](#)
212. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcified Tissue International*. 2000; 66: 476–8.
213. Wilkinson RJ. Llewelyn M. Toossi Z. et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a casecontrol study. *Lancet*. 2000; 355: 618–21.
214. Jahnsen J. Falch JA. Mowinckel P. et al. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2002; 37: 192–9.
215. Lamb EJ. Wong T. Smith DJ. et al. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapy*. 2002; 16: 1895–902.
216. Scragg R. Holdaway I. Jackson R. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Annals of Epidemiology*. 1992; 2: 697–703.
217. MacGregor GA. ve Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *Journal of Hypertension*. 1993; 11: 781–5.
218. Scragg R. Jackson R. Holdaway IM. et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *International Journal of Epidemiology* 1990; 19: 559–63.
219. Douglas AS. Rawles JM. Alexander E. et al. Winter pressure on hospital medical beds. *British Medical Journal*. 1991; 303: 508–9.
220. Feskens EJ. Kromhout D. Epidemiologic studies on Eskimos and fish intake. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993; 683: 9–15.
221. Hegarty V. Woodhouse P. Khaw KT. Seasonal variation in 25- hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age and Ageing*. 1994; 23: 478–82.
222. Zittermann A. Sabatschus O. Jantzen S. et al. Exercisetrained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels in comparison to age-matched sedentary controls. *Calcified Tissue International*. 2000; 67: 215–9.

223. Wortsman J. Matsuoka LY. Chen TC. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72: 690–3.
224. John EM. Schwartz GG. Dreon DM. et al. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic followup study, 1971–1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 1999; 8: 399–406.
225. Guyton KZ. Kensler TW. Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001; 41: 421–42.
226. Tuohimaa P. Lyakhovich A. Aksenov N. et al. Vitamin D and prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2001; 76: 125–34.
227. Ito. I. et al. (2004) Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest* 125, 63–70.
228. Laufs. J. et al. (2004) Association of vitamin D binding protein variants with chronic mucus hypersecretion in Iceland. *Am. J. Pharmacogenomics* 4, 63–8.
229. Siafakas N.M. Tzortzaki E.G. (2002) Few smokers develop COPD. Why? *Respir. Med.* 96, 615–24.
230. Peter T. Gomme and Joseph Bertolini Therapeutic potential of vitamin D-binding protein *TRENDS in Biotechnology* Vol.22 No.7 July 2004
231. Pitta F. Troosters T. Probst V.S. et al. KOAH'ta anketler ve hareket sensörleri ile günlük yaşamdaki fiziksel aktiviteyi belirleme *Eur Respir J* 2006; 27: 1040–55.
232. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 975–91.
233. Garcia-Aymerich J. Farrero E. Felez MA. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100–5.
234. Yohannes AM. Baldwin RC. Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; 31: 137–40.

235. Montoye HJ. Introduction: evaluation of some measurements of physical activity and energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: Suppl. 9, 439–4.
236. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001. Update of the Management Sections. www.goldcopd.com. Date last updated: July 1, 2003. Date last accessed: July 24, 2005.
237. Folgering H. von Herwaarden C. Exercise limitations in patients with pulmonary diseases. *Int J Sports Med* 1994; 15: 107–11.
238. Lacasse Y. Brosseau L. Milne S. *et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003793.
239. Steele BG. Belza B. Cain K. *et al.* Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40: 45–58.
240. Iwane M. Arita M. Tomimoto S. *et al.* Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23: 573–80.
241. Chan CB. Ryan DA. Tudor-Locke C. Health benefits of a pedometer-based physical activity intervention in sedentary workers. *Prev Med* 2004; 39: 1215–22.
242. Wyatt HR. Peters JC. Reed GW. *et al.* A Colorado statewide survey of walking and its relation to excessive weight. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 724–30.
243. Podsiadlo D. Richardson S. The timed ‘Up and Go’ test. A test of basic functional mobility for frail elderly person. *Journal of American Geriatric society* 1991; 39: 142–8
244. Siggeirsdottir K. Jonsson BY. Jonsson H. *et al.* The Timed ‘Up & Go’ is Dependent on Chair Type. *Clinical Rehabilitation* 2002; 16: 609–16.
245. Millington P.J. Myklebust B.M. Shambes G.M. Biomechanical analysis of the sit-to stand test motion in elderly persons *Arch Phys Med Rehab* 73 (1992): 609–17.

246. Whitney SL. Wrisley DM. Marchetti GF et al. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Phys Ther* 2005; 85: 1034-45.
247. Hill KD. Bernhardt J. McGann AM et al. A new test of dynamic standing balance for stroke patients: reliability, validity and comparison with healthy elderly. *Physiother Can* 1996; (fall): 257-62.
248. Duncan PW. Weiner DK. Chandler J. et al. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol* 1990; 45: M192- 7.
249. Soyuer F. Mirza M. Relationship Between Lower Extremity Muscle Strength and Balance in Multiple Sclerosis *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2006, Volume 23, Number 4, Page(s) 257-63.
250. Tredget M. Pimple LJ. Davis TR. The detection of feigned hand weakness using the five position grip strength position grip strength test. *J Hand Surg* 1999; 24B (4): 426-8.
251. Hunter SK. Thompson MW. Adams RD. Relationships among age-associated strength changes and physical activity level, limb dominance and muscle group in women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(6): 264-73.
252. Bassey EJ. Harris UJ. Normal values for hand grip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. *Clin Sci* 1993; 84(3): 331-7.
253. Desrosiers J. Hebert R. Bravo G. et al. Age-related changes in upper extremity performance of elderly people: a longitudinal study. *Exp Gerontol* 1999; 34(3): 393-405.
254. Giampaoli S. Ferrucci L. Cecchi F. et al. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. *Age and Ageing* 1999; 28: 283-8.
255. Brown LE. Whitehurst M. *Isokinetics in Human Performance*. The United States of America: *Human Kinetics*, (2000).
256. Davis GJ. *A compendium of isokinetics in clinical usage and rehabilitation techniques*. 4th ed. Onalaska, WI: *S&S Publishing*, (1992).
257. Alleyne G. Health and the quality of life. *Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health*. 2001; 9(1): 1-6.

- 258.Fidaner H. Billington R. Eser E. ve ark. Yaşam Kalitesi ve Ruh Sağlığı: WHOQOL'un geliştirilmesi. 34. Ulusal Psikiyatri ve Uluslararası Uydu Sempozyumu Dünyada Kültür ve Tanı, bilimsel çalışmalar özet kitabı, Altın Yunus/ Çesme İzmir, 29 eylül-3 ekim 1998: s53.
- 259.Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics In Chest Medicine* 2000; 21(4): 693-704.
- 260.Gilberth EM. Weisman IM. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. *Clinics In Chest Medicine* 1994;15(2):389-403.
- 261.Morgan ND. Singh SJ. Cardiopulmonary function testing. In: Weber BA. Pryor JA. (Ed). *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. 4.Ed. New York, Churchill-Living stone;1996: 47-67.
- 262.Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics In Chest Medicine* 1994;15(2): 305-26.
- 263.Sue YE. Exercise testing in the evaluation of impairment and disability. *Clinics In Chest Medicine* 1994;15(2): 369-87.
- 264.Morgan MDL. The prediction of benefit from pulmonary rehabilitation: Setting Training Intensity and the Effect of Selection by Disability, *Thorax* 1999;12: 363-369.
- 265.Noonan V. Dean E. Submaximal exercise testing: Clinical application and interpretation. *Physical Therapy* 2000;80(8): 782-807.
- 266.Ambrossino N. Field Test in Pulmonary Disease. *Thorax* 1999;54: 191-3.
- 267.Zeballos RJ. Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clinics In Chest Medicine* 1994; 15(2): 193-213.
- 268.Arseven O. Akciğer Hastalıkları. İstanbul: Alemdar Ofset yayını; 2002: 145-59.
- 269.Atagöz K. KOAH olan hastaların yaşam kalitelerinin incelenmesi (tez), İzmir: 1998 D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü.(Danışman: Doç. Dr. G.Başer).
- 270.Tatlıcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Umut S, Erdiñç E (Editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Toraks Derneği Yayını. 2.Sayı. Ekim 2000; 1-7.
- 271.Atasever A. Kaçmaz Ö. Bacakoğlu F. Stabil kronik obstrüktif akciğer olgularında yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2005; 6(1): 25-30.
- 272.American Thoracic Society. Quality of life resource. www.ats-qol.org.

273. Jones P. Lareau S. Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir Med* 2005; 99: 11-8.
274. Meguro M. Barley EA. Spencer C et al. Development and validation of an improved COPD specific version of the SGRQ. *Chest* 2007; 132: 456-63.
275. Taytard A. Cousson F. Symptoms and life of patients with chronic bronchitis. Preliminary results. *Rev Pneumol Clin.* 1996; 52: 379-85.
276. Wells KB. Golding JM. Burnam MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 976-81.
277. Özcan S. Psikiatrik tıp: Konsültasyon-Liyezon 1993; 83-117.
278. Geenberg GD. Ryan JJ. Bourlier PF. Psychological and neuropsychological aspects of COPD. *Psychosomatics* 1985; 26: 29-33.
279. Prigatano GP. Wright EC. Levin D. Quality of life and its predictors in patients with mild hypoxemia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 1613-9.
280. Ede LV. Yzermans CJ. Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54: 688-92.
281. Kaplan HI. Sadock BJ. Mood Disorders. *Pocet Handbook of clinical Psychiatry.* New York: Williams-Williams Company, 1996; 97-113.
282. Karajgi B. Rifkin A. Doddi D. et al. The prevalence of anxiety disorder in patients with COPD. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 200-1.
283. Smoller WJ. Pollack MH. Otto MW. et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1): 6-17.
284. Kocabaşoğlu N. Doksat MK. Doğangün B. Anksiyete ve depresyonun çok yönlü ilişkisi. *Yeni Symposium Dergisi* 2004; 42(4): 168-76.
285. Öztürk MO. Duygulanım bozuklukları, ruh sağlığı ve hastalıkları. O öztürk (ed), 7. baskı, Ankara: Hekimler Yayın birliği, 2001: 223-42.
286. Özkan S. Genel tıpta depresyon. *Hipokrat Dergisi* 2001; 10: 79-83.
287. Çelik P. Mavioğlu H. Yorgancıoğlu A. ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı'nda beyin sapında uyarılmış potansiyeller. *Solunum* 2000;2: 104-7.
288. National Kidney Foundation K-DOQI clinical practise guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 2(suppl 3): 7-201.

- 289.**Fukuchi Y. Nishimura M. Ichinose M. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-65.
- 290.**Halbert RJ. Natoli JL. Gano A. et al. Global Burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur respir J* 2006; 28: 523-32.
- 291.**Erdinç E. Erk M. Kocabaş A. ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Uçan S (Ed.). 1. Cilt, ek 2. Toraks Derneği Yayını, Ağustos 2000: 1-25.
- 292.**National Heart, Lung and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular lung and blood disease Bethesda, MD U.S. Department of the Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (accessed 2997 jul 26).
- 293.**Forli L. Bjortuft O. Boe J. Vitamin D Status in Relation to Nutritional Depletion and Muscle Function in Patients with Advanced Pulmonary Disease. *Experimental Lung Research* 2009; 35 (6): 524-38.
- 294.**Riancho JA. Macias JG. Del Arco C. et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962–6.
- 295.**Shane E. Silverberg SJ. Donovan D. et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101:262–9.
- 296.**Diane M. Discobing MD. COPD and Osteoporozis *Chest* 2002; 121: 609-20.
- 297.**Hopkinson NS. Li KW. Kehoe A. et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 385-90.
- 298.**Franco C.B. Paz-Filho G. Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D Received: 19 November 2008 / Accepted: 21 January 2009 # International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2009
- 299.**Jørgensen N.R. Schwarz P. Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—A cross sectional study *Respiratory Medicine* 2007; 101: 177–85.
- 300.**Kerstjens HAM. Rijcken B. Schouten JP. et al. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures and falacies. *Thorax* 1997; 52: 820-7.
- 301.**Kim HC. Mofarrahi M. Hussain SNA. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008; 3 (4): 637-58.

- 302.**Houston DK. Cesari M. Feruci L. et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 440-6.
- 303.**Zosky GR. Berry LJ. Eliot JG. and et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1336-43.
- 304.**Jones PW. Quirk FH. Baveystock CM. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(6): 1321-7.
- 305.**Jones PW. Quirk FH. Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991; 85 Suppl B: 25-31.
- 306.**Yohannes AM. Baldwin RC. Connolly Mj. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Gerontol* 2000; 10: 193-202.

9-EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (İlaç-dışı Araştırmalar için)

HASTA (Veli/Vası) BİLGİLENDİRME FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı, Vitamin D'nin serumda düşük düzeylerde olması kas gücü ve fiziksel fonksiyonda azalmayla ilişkilidir. Son yıllarda vitamin D'nin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisi üzerinde de durulmaktadır. Bu çalışma, Hastanemiz Göğüs Hastalıkları bölümünde izlenen Evre 1-3 Kronik Obstrüktif Akciğer hastalarında 25-hidroksivitamin D seviyesi ile solunum fonksiyonları, kas gücü, denge, fiziksel fonksiyon arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla planlandı. Bu çalışma sonuçlandığında, evre 1-3 KOAH hastalarında D vitamini eksikliğinin sıklığı, D vitamini düzeyinin solunum fonksiyonlarına, fiziksel performansa etkisi ve eşlik eden risk faktörleri ortaya konacaktır.

Bu tıbbi uygulama ile düşük vitamin D düzeyi ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı arasında ilişki saptanması durumunda , bu hastaların daha erken tanınip önlem alınması sağlanabilir.

Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili çalışmaya katılmayı kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışma süresince sizden iki ayrı damardan (atardamar ve toplardamar) kan örneklemeleri birer kez alınacak,alınan kanın biri vitamin D düzeyi, parathormon ve diğer biyokimya parametreleri bakmak için üç tüpe bölünecek, diğer kan örnekleme ile arter kan gazı bakılacak.solunum değerlendirmesi açısından solunum fonksiyon testi ve kas gücü değerlendirilmesine yönelik testler yapılacaktır.Bu testlerden Biokimya, SFT ve Arter Kan Gazı bakılması KOAH hastalarında rutinde bakılan testler olup fazladan kas gücü değerlendirilmesine yönelik testler yapılacaktır

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir. Başlangıçta kabul edip, daha sonra hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

Hasta No: Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Hastanın veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası: Dr.Tuncay Yumrutepe

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih

EK-2
OLGU RAPOR FORMU(ORF)

Hasta No:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Cinsiyeti:

Eğitim düzeyi: İlkokul , Ortaokul , Lise , Üniversite

Adresi:

Telefon No:

Mesleği: (Emekli ise daha önce yaptığı iş:)

Sosyoekonomik durum: yoksul , orta gelir düzeyi , yüksek gelir düzeyi

Memleketi:

Hastanın çalışmaya alındığı tarih (gün/ay/yıl) :

Sigara anamnezi: ...paket/yıl, aktif içici..., pasif içici...,...bırakmış, bıraktığı süre:...

Aktif içici ise: günde içtiği sigara sayısı ve kaç yıldır içtiği:

Alkol anamnezi: Hiç içmemiş , bırakmış , kaç yıl, günde kaç ml içmiş:.....

Aktif içici , günde içtiği alkol miktarı (ml):

Muayene ve laboratuvar bulguları:

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Kan gazı analizi: pH:..... PO2: ...mmHg, PCO2:.....mmHg, O2 saturasyonu: %.....

Solunum fonksiyon testleri:

FVC:...ml (%.....), FEV1:...ml (%.....), FEV1/FVC: %..... (beklenen %'si...)

DLCO:ml/dk/mmHg (beklenen %'si:.....)

Pİmax:..... (beklenen %'si:.....), PEmax:..... (beklenen %'si:.....),

TLC:..... (beklenen %'si:.....), Raw:..... (beklenen %'si:.....)

Kan tetkikleri:

Rutin biyokimya

AKŞ.....İnsülin.....

AST.....ALT.....GGT.....

Üre.....Kreatinin.....Na.....K.....Ca.....Fosfor.....Albumin.....

Trigliserit..... Kolesterol:..... HDL:..... LDL:.....

25-OH Vit D:..... -PTH:

Kullandığı ilaçlar ve kullanma süresi:

Kısa etkili β 2 agonist:

Uzun etkili β 2 agonist:

Kısa etkili antikolinergik:

Uzun etkili antikolinergik:

Teofilin türevleri:

Uzun etkili β 2 agonist ve inhale steroid kombinasyonu:

Steroid kullanma öyküsü:**Son 6 ay içinde parenteral ya da oral steroid tedavi:**

Preparat adı:.....,Günlük doz:.....mg, Uygulama süresi:.....gün, Tekrar sayısı:.....

Son 6 ay içinde inhale steroid tedavi:

Preparat adı:....., Günlük doz:..... μ g, Süre:.....ay

Kas gücü değerlendirme testleri:

Timed Up and Go (TUG) test-Zamanlı ayağa kalkma ve yürüme testi

Functional reach-uzanma testi

Gait velocity test-Yürüme hızı testi

Sit to stand test- sandalyeye oturup kalkma testi

Kas gücü (Biodex System izokinetik dinamometre cihazı ile)

Hand grip strength test (El kavrama gücü el dinamometresi kullanılarak)

Denge: (Biodex Balance System denge cihazı ile)

Düşme: son bir yıl içinde düşme öyküsü olup olmadığı sorgulanacak.

Fiziksel aktivite düzeyi değerlendirmesi: Günlük rutin fizik aktivite (dakika/gün)

(Grimby Fiziksel Aktivite Skalası)

ST GEORGE'S yaşam kalitesi anketi uygulaması:**Hastane Anksiyete Depresyon Skalası:**

EK-3

SOLUNUM SİSTEMİ ANKETİ (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) **Çeviren:Dr. Türkan Tatlıcıoğlu (Paul W. Jones'un izniyle)**

Bu anket, göğüs hastalığınızın size verdiği sıkıntıyı ve yaşamınıza olan etkisini daha iyi anlamanızı sağlamak üzere hazırlanmıştır. Bu anket, doktorların tanılarının yanı sıra , şikayetlerinize sebep olan göğüs hastalığınızı tüm yönleriyle değerlendirmek amacı ile kullanılacaktır.

Lütfen soruları dikkatle okuyunuz. Anlamadığımız her şeyi sorunuz. Cevap verirken sorular üzerinde çok düşünmeyiniz.

Adınız-Soyadınız: Tarih:

Cinsiyetiniz: Yaşınız:

BİRİNCİ KISIM

Bu bölümde son 1 sene içinde akciğer hastalığınızın ne durumda olduğunu tanımlayacak sorular yer almaktadır. Her soru için kutulardan birini işaretleyiniz.

1. Son bir sene içinde öksürme sıklığım:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

2. Son bir sene içindeki balgam çıkarma sıklığım:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

3. Son bir sene içinde nefes darlığı durumum:
- Haftanın hemen her günü
 - Haftanın çoğu günü
 - Ayda birkaç gün
 - Sadece üşüttüğüm zaman
 - Hiç
4. Son bir sene içinde göğsümde hissettiğim hırıltı-hışıltı sıklığı:
- Haftanın hemen her günü
 - Haftanın çoğu günü
 - Ayda birkaç gün
 - Sadece üşüttüğüm zaman
 - Hiç
5. Son bir sene içinde kaç defa çok ciddi veya sıkıntı yaratan göğüs hastalığı geçirdiniz?
- 3'den fazla
 - 3 atak
 - 2 atak
 - 1 defa
 - Hiç
6. En ağır atağınız ne kadar sürdü ? Eğer ağır bir atak geçirmediyseniz 7. Soruya geçiniz.
- 1 hafta veya daha uzun
 - 3 gün veya daha uzun
 - 1-2 gün
 - 1 günden az

7. Son bir senede, haftada ortalama kaç gün göğüs hastalığınız ile ilgili hiçbir problem olmadan rahat gün geçirdiniz ?

0 gün (Haftanın her günü rahatsızdım)

1 veya 2 günü rahat geçirdim

3 veya 4 günü rahat geçirdim

Hemen hemen her gün rahattım

Her gün rahattım

8. Göğsünüzde hırıltı-hışıltı varsa bu sabahları kötüleşiyor mu?

Evet Hayır

İKİNCİ KISIM

BÖLÜM-1

Akciğer hastalığınız ile ilgili durumu nasıl değerlendiriyorsunuz? Lütfen uygun olan kutuyu işaretleyiniz.

- En önemli problemim
- Bana fazla problem yaratıyor
- Bana az problem yaratıyor
- Hiç problem yaratmıyor

Eğer bir işte çalışıyorsanız aşağıdakilerden birini işaretleyiniz.

- .Akciğer hastalığım nedeni ile iş hayatım tamamen sona erdi
- .Akciğer hastalığım nedeni ile işimi yapmam zorlaştı veya işimi değiştirdim
- .Akciğer hastalığım işimi etkilemiyor

BÖLÜM-2

Bugünlerde sizde nefes darlığı yapan hareketlerle ilgili sorulardır. Her madde için uygun olan “Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz.

- | | |
|-----------------------------|--|
| Otururken veya yatarken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Yıkanırken ve giyinirken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Ev içinde dolanırken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Dışarıda düz yolda yürürken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Merdiven çıkarken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Yokuş yukarı çıkarken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Spor yaparken | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |

BÖLÜM-3

Bugünlerde olan öksürük ve nefes darlığınızla ilgili soruları içermektedir.

- | | |
|--|--|
| Öksürdüğümde canım acıyor | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Öksürmek beni yoruyor | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Konuşunca nefes nefese kalıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Öne eğilince nefes nefese kalıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Öksürük veya nefes darlığım nedeni ile uykum bölünüyor | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Çok çabuk yoruluyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |

BÖLÜM-4

Bugünlerde akciğer hastalığınızın sizin üzerinizdeki etkileri ile ilgili sorulardır.

Öksürüğüm veya solunum sıkıntım topluluk içinde utanmama neden oluyor

Doğru Yanlış

Akciğerimle ilgili şikayetlerim yakın çevremi, ailemi, arkadaşlarımı, komşularımı rahatsız ediyor

Doğru Yanlış

Nefes alamadığım zaman paniğe kapılıyorum veya çok korkuyorum

Doğru Yanlış

Akciğer hastalığımı kontrol altında tutamadığımı düşünüyorum

Doğru Yanlış

Akciğerlerimin daha iyi olacağını ummuyorum

Doğru Yanlış

Akciğer hastalığım nedeni ile zayıf, halsiz ve güçsüz biri oldum

Doğru Yanlış

Egzersiz yapmaktan kaçınıyorum (Benim için tehlikeli olacağını düşünüyorum)

Doğru Yanlış

Kolumu kaldıracak halim olmadığını hissediyorum

Doğru Yanlış

BÖLÜM-5

Tedaviniz ile ilgili soruları içermektedir. Eğer herhangi bir tedavi almıyorsanız bu bölümü atlayınız ve 6. Bölüme geçiniz.

Tedavimin faydasını görmüyorum

Doğru Yanlış

İlaçlarımı başkalarının yanında kullanmaktan çekiniyorum

Doğru Yanlış

Tedavimin bazı hoş olmayan yan etkilerini hissediyorum

Doğru Yanlış

Tedavim yaşantımı çok fazla etkiliyor

Doğru Yanlış

BÖLÜM-6

Bu bölüm; nefes darlığınız ile hareketlerinizin ne şekilde kısıtlandığı konusundaki konusundaki soruları içermektedir. Her bir soruda sizin için geçerli olan kutuyu işaretleyiniz.

- Yıkanmak veya giyinmek uzun zamanımı alıyor Doğru Yanlış
- Banyo yapamıyorum veya duş alamıyorum,
ya da bunlar uzun zamanımı alıyor Doğru Yanlış
- Diğer insanlardan daha yavaş yürüyorum veya dinlenmek
için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Ev işi gibi faaliyetler uzun zamanımı alıyor,
veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Bir kat merdiven çıkarken yavaş çıkmak veya
dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Eğer acele edersem veya hızlı yürürsem
durup dinlenmek veya yavaşlamak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile yokuş yukarı çıkarken,
merdivenden yukarı yük taşırken, çiçek ekmek gibi
kolay bahçe işleriyle uğraşırken, dans ederken
veya golf oynarken zorlanıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile ağır yük taşırken,
bahçe kazarken, saatte 5-6 km hızla yürürken,
yavaş tempoda koşarken, tenis oynarken veya yüzerken
zorlanıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile ağır işler yaparken, koşarken
bisiklete binerken, hızlı yüzerken veya spor yaparken
zorlanıyorum Doğru Yanlış

BÖLÜM-7

Akciğer hastalığınızın günlük yaşamınız üzerinde nasıl etki yaptığını öğrenmek istiyoruz. “Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz. “Doğru” yanıtı verdiğiniz durumların, nefes darlığınız nedeni ile sizi etkileyen faaliyetler olduğunu unutmayınız.

- | | |
|--|--|
| Spor yapamıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Sosyal etkinliklere katılamıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Alışveriş için dışarıya çıkamıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Ev işi yapamıyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |
| Yatağımdan, koltuğımdan daha uzak bir yere gidemiyorum | <input type="checkbox"/> Doğru <input type="checkbox"/> Yanlış |

Aşağıda akciğer hastalığınız nedeni ile yapmakta güçlük çekebileceğiniz faaliyetler listelenmiştir. Bu listede yer alan faaliyetleri yapmıyorsanız işaretlemeyiniz. Bu faaliyetler nefes darlığı nedeniyle yapmakta zorlanabileceğiniz hareketlerden bazılarıdır.

- Yürüyüşe çıkmak veya köpeğı gezdirmek
- Ev içinde veya bahçede bir şeyler yapmak
- Cinsel ilişki
- Camiye gitmek veya bir sosyal aktiviteye katılmak
- Kötü havada dışarı çıkmak veya dumanlı ortamda bulunmak
- Aile, arkadaş ziyaretlerinde bulunmak veya çocuklarla oynamak

Yukarıda belirtilenler dışında, akciğer hastalığınız nedeni ile yapamadığınız bir başka aktivite veya önemli faaliyetler varsa burada yazınız

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Şimdi, akciğer hastalığınızın sizi nasıl etkilediğini en iyi ifade eden cümleyi işaretleyiniz. Sadece bir seçeneğı işaretleyiniz.

- Hastalığıma rağmen yapmak istediğim her şeyi yapabiliyorum
- Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim bir iki şeyi yapamıyorum
- Hastalığım nedeni ile yapmak istediklerimin çoğunu yapamıyorum
- Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim hiçbir şeyi yapamıyorum

EK-4

HASTANE ANKSİYETE DEPRESYON SKALASI

Son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, “patlayacak gibi” hissediyorum.

- Çoğu zaman 3
- Birçok zaman 2
- Zaman zaman ,bazen 1
- Hiçbir zaman 0

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar 0
- Pek eskisi kadar değil 1
- Yalnızca biraz eskisi kadar 2
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil 3

3) Sanki kötü bir şey olacaktı gibi korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli 3
- Evet,ama çok da şiddetli değil 2
- Biraz,ama beni endişelendiriyor 1
- Hayır hiç öyle değil 0

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar 0
- Şimdi pek o kadar değil 1
- Şimdi kesinlikle o kadar değil 2
- Artık hiç değil 3

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman 3
- Birçok zaman 2
- Zaman zaman , ama çok sık değil 1
- Yalnızca bazen 0

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Çoğu zaman 0
Bazen 1
Sık değil 2
Hiçbir zaman 3

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle 0
Genellikle 1
Sık değil 2
Hiçbir zaman 3

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- Hemen hemen her zaman 3
Çok sık 2
Bazen 1
Hiçbir zaman 0

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman 0
Bazen 1
Oldukça sık 2
Çok sık 3

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle 3
Gerektiği kadar özen göstermiyorum 2
Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum 1
Her zamanki kadar özen gösteriyorum 0

11) Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi hissediyorum.

- Gerçekten de çok fazla 3
Oldukça fazla 2
Çok fazla değil 1
Hiç değil 0

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- Her zaman olduğu kadar 0
- Her zamankinden biraz daha az 1
- Her zamankinden kesinlikle az 2
- Hemen hemen hiç 3

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık 3
- Oldukça sık 2
- Çok sık değil 1
- Hiçbir zaman 0

14) İyi bir kitap,televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla 0
- Bazen 1
- Pek sık değil 2
- Çok seyrek 3

Değerlendirme Ölçeği:

1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 nolu sorular anksiyeteyi ölçer, skor 10 ve üzerinde ise pozitif kabul edilir.

2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 nolu sorular depresyonu ölçer, skor 7 ve üzerinde ise pozitif kabul edilir.