



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
FENOTİPLERİNE GÖRE KEMİK
DEMİNERALİZASYON SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.BURCU YORMAZ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ DR HASAN KAHRAMAN

KAHRAMANMARAŞ 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve tecrübeleriyle destek olan, tez danışmanım değerli hocam Yrd.Doç.Dr Hasan KAHRAMAN'a,

İş disiplini ve çalışma azmini örnek aldığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof Dr. Nurhan KÖKSAL'a ,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Prof Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU ve Prof Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya,

Bir ekip anlayışı içinde, keyifle çalıştığımız sevgili kıdemlim Uzm Dr.Bilal ŞEN, asistan arkadaşlarım Dr.Hatice ŞAHİN ve Dr.Serkan YAVUZ'a,

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma sürecinde yardımını esirgemeyen özverili poliklinik sekreterimiz Selver DEMİR'e,

Bana dürüstlüğü, sevgi, saygı ve hoşgörüyü aşılayan, çocukları olduğum için kendimi şanslı gördüğüm, bugünlere gelmemde en büyük payları olan annem, babam, abim ve eşine,

Tıp eğitimimin en başından beri, bu zorlu yolun her adımında bana destek olan, hayatımın en büyük şansı eşim Serdar YORMAZ'a, minik mucizelerim İbrahim Efe ve Göksu'ya ,

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	IX
ABSTRACT	XII
1.GİRİŞVE AMAÇ	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Morbidite	5
2.1.4. Mortalite	6
2.1.5. KOAH risk faktörleri	7
2.1.6. Patoloji	10
2.1.7. Patogenez	13
2.1.8. Fizyopatoloji	15
2.1.8.1. Aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu	15
2.1.8.2 Hava akımı kısıtlanması	15
2.1.8.3. Pulmoner hiperinflasyon	16
2.1.8.4. Solunum kas fonksiyonları	16
2.1.8.5. Solunum kontrolü	17
2.1.8.6. Gaz alış-verişi	17
2.1.8.7. Pulmoner hipertansiyon	17
2.1.8.8. Sistemik inflamasyon	18
2.1.9. Tanı	18
2.1.9.1. Semptomların değerlendirilmesi	18
2.1.9.2. Öykü	19
2.1.9.3. Fizik muayene	20
2.1.9.4. Spirometrik İnceleme	21
2.1.9.5 Diğer tetkikler	23
2.1.9.6. Özel durumlarda yapılacak tetkikler	24
2.1.9.7 Ayırıcı tanı	24
2.1.10. Prognoz	26
2.1.11. Tedavi	31
2.1.11.1. Hasta eğitimi	31
2.1.11.2. Risk faktörlerinin azaltılması	31
2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi	32
2.1.11.3.1 KOAH ve Kortikosteroidler	34
2.1.11.4. KOAH alevlenme ve tedavisi	37
2.1.12. KOAH'da sistemik etkiler ve komorbiditeler	38
2.1.12.1 Tanım	38
2.1.12.2. İskelet kas güçsüzlüğü	40
2.1.12.3 KOAH'da beslenme bozukluğu ve destek tedavisi	40

2.1.12.4. KOAH ve kardiyovasküler hastalık	41
2.1.12.5. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus	41
2.1.12.6. Akciğer kanseri	42
2.1.12.7. Anemi	42
2.1.12.8. Obstrüktif uyku apne sendromu	42
2.1.12.9. Depresyon	42
2.2. KOAH ve OSTEOPOROZ	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Grupları	46
3.2. İncelemeler	46
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	57
6. KAYNAKLAR	65
EKLER	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1	KOAH'da Risk Faktörleri	7
Tablo 2	KOAH'da Patolojik Değişiklikler	11
Tablo 3	KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler	14
Tablo4	KOAH'da fizik muayene bulguları	21
Tablo5	Bronkodilatatör sonrası FEV1'e göre KOAH hava akımının sınıflaması	22
Tablo 6	Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama.	22
Tablo 7	KOAH'ta ayırıcı tanı	25
Tablo 8	Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası	26
Tablo 9	BODE indeksinin hesaplanması	30
Tablo 10	BODE indeksine göre mortalite risk tahmini	30
Tablo 11	Stabil KOAH'da Farmakolojik Tedavi	33
Tablo 12	KOAH'da atak nedenleri	37
Tablo 13	Olguların Demografik ve Klinik Veriler Yönünden Karşılaştırılması	51
Tablo 14	Amfizem grubunun spirometrik GOLD evreleri	51
Tablo 15	Kronik Bronşit grubunun spirometrik GOLD evreleri	52
Tablo 16	Amfizem ve Kronik bronşit hastalarının 6 DYT	52
Tablo 17	Olguların osteoporoz ve osteopeni yüzdeleri	53
Tablo18	Olguların Kemik Ölçüm Değerleri	54
Tablo 19	Amfizem ve Kronik Bronşit hastalarının Lomber KMY Korelasyon Grafiği	56
Şekil 1	Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki iletişim	13
Şekil 2	Çalışma akış şeması	49

KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- AAT** : Alfa-1 antitripsin
- AKG** : Arter kan gazı
- ATS** : AmericanThoracicSociety
- BMI**: Body massindex
- BOLD** : Burden of lungdisease (Obstrüktif akciğer hastalıklarının yükü)
- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- Ca**:Kalsiyum
- CAT**: COPD assessment test
- COPD**:Chronic obstructive pulmonary disease
- CRP**: C-reaktif protein
- DALY**:Disability-Adjusted Life Year
- DEXA**:Dual Enerji x-ray absorpsimetri
- DHEAS**:Dehidroepiandrosteron sülfat
- DLCO** : Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
- DNA**:Deksinükleotidasit
- DSÖ** : Dünya sağlık örgütü
- EGF**:Endotelyalgrowth faktör
- EKG**:Elektrokardiografi
- EMV**: Evde mekanik ventilasyon
- ERS** : EuropeanRespiratorySociety
- ET**:Endotelin
- FEF%25-75** : Forced expiratory flow % 25-% 75
- FEV1** : Forcedexpiratory volüme in onesecond
- FRC** : Functionalresidualcapacity
- FVC** : Forcedvitalcapacity
- GARD**:Kronik havayolu hastalıkları önleme ve kontrol programı
- GM-CSF**: Granülositmonosit koloni stimüle edici faktör
- GOLD** : Globalinitiativeforobstructivelungdisease

GÖRH :Gastroözefagialreflü hastalığı

HT : Hipertansiyon

IC : İnspiratorycapacity

ICD:International statisticalclassification of diseasesandrelatedhealthproblems(Hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası sınıflama ölçümü.)

IGF-1 : İnsülingrowth faktör-1

IL-2 : İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IRV:İnspiratuvar yedek hacim

İKS: İnhaler kortikosteroid

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

KMD:Kemik mineral dansitesi

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KMY:Kemik mineral yoğunluğu

LAAC: Longactinganticholinergic (Uzun etkili antikolinerjik)

LABA: Longacting beta-agonist (Uzun etkili beta agonist)

LTB4 : Lökotrien B4

L1:Lomber 1

L4: Lomber 4

M 1,2,3: Muskarinik 1,2,3

MEP, PEmax : Maksimal ekspiratuvar basınç

MIP, Pİmax : Maksimal inspiratuvar basınç

MMP : Matriks metallo proteinaz

MMRC: Modified medical research council(Değiştirilmiş ingiliz tıbbi araştırma konseyi)

NE:Nötrofil elastaz

NHANES: Nationalhealthandnutritionexaminationsurvey

NHSS:National health and social life survey

NK : Naturel killer

NİMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

NF-β: Nükleer faktör β

NT- proBNP: N-Terminal prohormonbrainnatriüretikpeptid
NO:Nitrik oksit
OSAS : Obstrüktif sleep apne sendromu
O2: Oksijen
PaCO2: Arteriyel kanda karbondioksit basıncı
PaO2: Arteriyel kanda oksijen basıncı
PDE4:Phosphodiesterase 4
PG: Prostoglandin
PMNL: Polimorf nüveli lökosit
PHT : Pulmoner hipertansiyon
PEF: Peak expiratory flow
PR: Pulmoner rehabilitasyon
PTH:Paratiroid hormon
RSV: Respiratuvar sinsityal virüs
RV: Rezidüelvolüm
SABA: Short acting beta-agonist (Kısa etkili beta agonist)
SAAC: Short acting anticholinergic (Kısa etkili antikolinergik)
SaO2 : Oksijen saturasyonu
SFT : Solunum fonksiyon testleri
SPSS: Statical package for the social scienses
TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa
TGF- β 1:Transforming growthfaktör β -1
TLC : Total lung capacity
TMPI: Doku metalloprotez inhibitörü
TORCH:TO wards a revolution in COPD health
UPLIFT: Understanding potential long-term impacts on function witht iotropium
USOT : Uzun süreli oksijen tedavisi
VT: Tidal volüm
VKİ : Vücut kitle indeksi
V/Q : Ventilasyon/perfüzyon oranı
WHO:Dünya Sağlık Örgütü

YÇBT:Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografi

YLD:Years lost due to disability

YVK: Yağsız vücut kütlesi

6DYT: 6 Dakika yürüme testi

ÖZET

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), sadece hava yolu obstrüksiyonu olarak değerlendirildiğinde osteoporoz gibi komorbiteler gözden kaçmaktadır. Biz bu çalışmamızda amfizematöz ve kronik bronşit zemininde gelişen KOAH'lı hastaları, aynı yaş kontrol grubuyla, osteoporoz sıklığı bakımından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 30 amfizematöz KOAH, 30 kronik bronşit zemininde gelişen KOAH ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Solunum Fonksiyon Testi, 6 Dakika Yürüme Testi, MMRC Dispne skorlaması yapıldı, BODE indeksleri bakıldı. Osteoporoz taraması için DEXA çekildi ve hastaların kan kalsiyum ve parathormon değerlerine bakıldı.

Bulgular: Amfizematöz KOAH olgularının yaş ortalaması $64,3 \pm 10,13$ (45-82), kronik bronşit zemininde gelişen KOAH olgularının yaş ortalaması $63,13 \pm 9,62$ (45-81), kontrol grubunun yaş ortalaması $63,10 \pm 7,54$ (48-80) yıl olarak saptandı. KOAH grupları ile kontrol grubunun yaş ortalaması benzerdi ($p=0,83$).

Amfizematöz KOAH grubunun vücut kitle indeksi $22,6 \pm 4,32$ kg/m², kronik bronşit zemininde gelişen KOAH grubunun $26,7 \pm 4,09$ kg/m², kontrol grubunun ise $27,7 \pm 4,39$ kg/m² bulundu. Amfizem grubunun VKİ diğer iki gruptan istatistiksel olarak düşük ve anlamlı idi ($p<0,01$).

Olguların FEV1(%)'leri değerlendirildiğinde, amfizem grubunda; $58,2 \pm 16,46$, kronik bronşit grubunda; $59,8 \pm 17,88$, kontrol grubunda ise $98,5 \pm 17,77$ olarak saptandı. Amfizem ve kronik bronşit grubunun FEV1(%) değerleri benzerdi ($p>0,05$) ve iki grup da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük FEV1(%) değerine sahipti ($p<0,05$).

Her iki KOAH grubunun sigara öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Kan parathormon seviyesi, amfizematöz KOAH grubunda, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak çok anlamlı farkla ($p<0,01$) yüksekti.

Lomber(L1-L4) Kemik Mineral Yoğunluğu(KMY) (gr/cm²) ortalama, amfizematöz KOAH grubunda $0,84 \pm 0,17$; kronik bronşit zemininde gelişen KOAH grubunda $0,97 \pm 0,14$; kontrol grubunda ise $0,95 \pm 0,17$ olarak bulundu. Lomber t skoru ortalama amfizematöz KOAH grubunda $-2,12 \pm 1,46$; kronik bronşit zemininde gelişen KOAH grubunda $-1,05 \pm 1,45$; kontrol

grubunda $-0,79 \pm 1,55$ saptandı. Lomber KMY ve lomber t skoru bakımından, amfizematöz KOAH grubunun diğer iki gruptan istatistiksel olarak belirgin anlamlı ve düşük olduğu görüldü ($p < 0,01$).

Amfizem grubunda osteoporoz, kontrol grubuna göre belirgin anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,008$). Amfizem grubunda osteoporoz sıklığı kronik bronşit grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,91$).

Amfizem ve kronik bronşit grupları arasındaki bir yılda geçirilen atak sayıları, acile başvuru sayıları, aldıkları tedavi süresi (yıl olarak), MMRC Dispne Skalası, BODE puanları bakımından anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Son bir yılda hastanede yatış sayıları bakımından amfizem ve kronik bronşit grupları karşılaştırıldığında, amfizem grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,02$).

Amfizematöz KOAH ve kronik bronşit zemininde gelişen KOAH gruplarının 6 Dakika Yürüme Test'leri karşılaştırıldığında amfizem grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p = 0,01$).

Amfizem grubunda: Lomber KMY(gr/cm^2) ile FEV1/FVC, 6DYT arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile MMRC Dispne skalası, bir yılda geçirilen atak sayısı, bir yılda yapılan acil başvuru sayısı, son bir yılda hastanede yatış sayısı, toplam tedavi süresi (yıl) , sigara (paket/yıl) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

Kronik bronşit grubunda: Lomber KMY(gr/cm^2) ile 6DYT arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,007$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile BODE puan, bir yılda geçirilen atak sayısı, bir yılda yapılan acil başvuru sayısı, toplam tedavi süresi(yıl), sigara(paket/yıl) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Osteoporoz KOAH'ta sıkça karşılaşılan bir komorbitedir. Bundan dolayı KOAH sadece solunum sistemi hastalığı olarak değerlendirilmemeli, sistemik bir hastalık olduğu kabullenilmelidir. Amfizematöz KOAH hastalarında kemik mineral yoğunluğu kaybının daha fazla görüldüğünü saptadık. Bunun nedeni 6 dakika yürüme testlerinin daha düşük olması ve sık alevlenme nedeni ile kortikosteroid maruziyetinin daha çok olması olabilir. Kortikosteroidler tüm KOAH hastalarında değil, GOLD kriterlerinde belirtildiği gibi bazal FEV1 değeri $< \%50$ olan hastalarda tedaviye eklenmelidir. KOAH'lı hastalar, özellikle

de amfizematöz KOAH'lı hastalar, osteoporoz açısından gerektiği takdirde DEXA ektirmek için yönlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: KOAH, amfizem, kronik bronşit, komorbite, 6 Dakika Yürüme Testi, MMRC Dispne skorlaması, BODE indeksi

ABSTRACT

Aim: If Chronic obstructive pulmonary disease(COPD) is evaluated only an airway obstruction, comorbidities such as osteoporosis may be overlooked. In this study our aim is to compare the COPD patients with controls in terms of osteoporosis frequency.

Material and Methods: 30 COPD patients due to emphysema, 30 COPD patients due to chronic bronchitis and 40 controls total 100 patients were involved to study. Pulmonary function tests, 6 minutes walking test, MMRC dyspne scoring and BODE index were performed. DEXA was performed for osteoporosis screening and parathyroid hormone and calcium were evaluated as well.

Findings : Mean age of COPD patients due to emphysema and chronic bronchitis was $64,3 \pm 10,13$ (45-82) and $63,13 \pm 9,62$ (45-81) respectively, mean age of control group was $63,10 \pm 7,54$ (48-80) and the mean ages of all groups were similar. Body mass index of COPD patients due to emphysema, chronic bronchitis and control group was $22,6 \pm 4,32$ kg/m², $26,7 \pm 4,09$ kg/m², $27,7 \pm 4,39$ kg/m² respectively. Body mass index of emphysema patients was significantly lower than other groups. ($p < 0,01$). FEV1(%) values of COPD patients due to emphysema, chronic bronchitis and control group was $58,2 \pm 16,46$, $59,8 \pm 17,88$ and $98,5 \pm 17,77$ respectively. FEV1 values of both COPD groups were similar but statistically lower compared with control group ($p < 0,05$). Smoking rate among COPD patients were higher compared with control group ($p < 0,05$). PTH levels of COPD patients was significantly high compared with chronic bronchitis patients and control group. ($p < 0,01$). Lomber (L1-L4) mean bone mineral density (gr/cm²) of COPD patients due to emphysema, chronic bronchitis and control group was $0,84 \pm 0,17$, $0,97 \pm 0,14$ and $0,95 \pm 0,17$ respectively. Lomber T score of COPD patients due to emphysema, chronic bronchitis and control group was $-2,12 \pm 1,46$, $-1,05 \pm 1,45$ and $-0,79 \pm 1,55$ respectively, lomber bone mineral density and T score of emphysema patients were significantly low ($p < 0,01$).

Osteoporosis rate was statistically higher in emphysema group compared with controls ($p=0,008$). Even though osteoporosis rate was higher in emphysema group compared with chronic bronchitis group, but it was statistically insignificant ($p=0,91$). Attach rate per year, emergency admission rate, treatment time (by year), MMRC dyspne scale, BODE rates were insignificant between emphysema and chronic bronchitis group. ($p>0,05$). Hospitalization in recent year was statistically higher in emphysema group compared with chronic bronchitis group ($p=0,02$) and also in emphysema group 6 minutes walking test was significantly lower than chronic bronchitis group ($p=0,01$).

In emphysema group; there was a positive correlation between BMD (gr/cm^2) and FEV1/FVC, 6 minutes walking test ($p<0,05$) and a negative correlation between BMD (gr/cm^2) and MMRC dyspne scale, hospitalization in recent year, attach rate in recent year, emergency admission in recent year, smoking (package per year) ($p<0,05$).

In chronic bronchitis group; there was a positive correlation between lomber BMD and 6 minutes walking test ($p=0,007$) and a negative correlation between lomber BMD and BODE points, attach rate per year, emergency admission per year, total treatment time, smoking (package/year) ($p<0,05$).

Conclusion: Osteoporosis is a frequently seen comorbidity among COPD patients, so COPD should not be referred as only a respiratory problem, it should accepted as a systemic problem. We determined increased loss of bone mineral density in emphysematous COPD group. The reasons of this lose may be due to the lower 6 minutes walking test, and frequent attach rate among in which steroid exposure is higher. Steroid treatment should not given all COPD patients, it should be given only patients with FEV1 $<50\%$ ratio due to GOLD criteria. COPD patients especially emphysema patients should be evaluated with DEXA when necessary.

Key words: COPD, emphysema, chronic bronchitis, comorbidity, 6 minutes walking test.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), başta sigara dumanı olmak üzere zararlı partikül veya gazlara karşı akciğer ve hava yollarında artmış kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili genellikle progresif kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterize tedavi edilebilir, önlenebilir, yaygın bir hastalıktır. Alevlenme ve komorbidite hastalığın ağırlığına katkıda bulunur (1). Hastalığın mortalite ve morbiditesi tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH, 2000 yılında en sık görülen dördüncü ölüm nedeni iken 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir (2,3).

KOAH'da kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz (irreversibl) hava akımı obstrüksiyonu (kısıtlanması) vardır. Hava akımı obstrüksiyonu çoğu olguda ilerleyicidir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı obstrüksiyonu akciğerlerde (hava yolları ve parenkimde) bulunan inflamasyonla yakından ilişkilidir (4).

KOAH, kronik hava akımı sınırlaması, akciğer parankiminde bir grup patolojik değişiklik ve önemli bazı sistemik etkiler ve komorbidite hastalıklar ile birlikte olan bir hastalıktır (5). Bu nedenle KOAH bir taraftan akciğer hastalığı olarak ele alınır, bir taraftan da klinik seyri ve prognozu etkilediği için sistemik etkiler ve eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınır ve izlenir (6). Komorbidite terimi 'söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun' olarak tanımlanır. KOAH 'da hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbidite arasındaki farkı tanımlamak zordur. KOAH'da en sık görülen komorbidite, iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, solunumsal enfeksiyonlar, kanser, pulmoner vasküler hastalıktır (7,8).

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır. Kemik dansitometri ölçümünde dünyada en çok kullanılan yöntem dual enerji x-ray absorpsiyometridir (DEXA). Bu yöntemde osteopenide T skoru -1 ile -2,5 aralığında iken osteoporozda T skoru <-2,5'dur (9).

KOAH'da kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporoz prevalansı artmıştır. Osteoporoz malnütrisyon, sigara içimi, ileri yaş, sedanter yaşam ve steroid tedavisi gibi birden çok nedene bağlı gelişebilir (10). KOAH, tek başına sistemik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle de osteoporoz gelişimi için risk faktörüdür. KOAH'lı hastalarda hızlanmış kemik kaybı sık görülmektedir. Osteoporoz riski orta dereceli KOAH'ı olanlarda 2,1 kat, ciddi KOAH'ı olanlarda ise 2,4 kat artmıştır. Üstelik bu hastalarda osteoporotik fraktür riski de (özellikle vertebral fraktür) yüksektir. Vertebrada gelişen kompresyon fraktürleri kifoza artırarak bu hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırmaktadır. Düşük VKİ ($VKİ < 20$) olan veya sık atak geçiren KOAH'da fraktür riski artmaktadır (11).

Osteoporoz, sık görülen komorbite olarak karşımıza çıkmasına rağmen ne yazık ki KOAH sadece hava yolu obstrüksiyonu olarak değerlendirildiğinde diğer komorbiteler gibi gözden kaçmaktadır. Biz bu çalışmamızda amfizematöz KOAH ve kronik bronşit zemininde gelişen KOAH'lı hastaları, aynı yaş grubundaki kontrol grubuyla karşılaştırarak artmış osteoporoz sıklığına dikkat çekmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

2.1.1.Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), başta sigara dumanı olmak üzere zararlı partikül veya gazlara karşı akciğer ve hava yollarında artmış kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili genellikle progresif kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterize tedavi edilebilir, önlenemez, yaygın bir hastalıktır. Alevlenme ve komorbiditeler hastalığın ağırlığına katkıda bulunur (1).

Astım, bronşit ve amfizem terimleri ilk defa 18.yüzyılda kullanılmıştır. Kronik hava akımı kısıtlaması ile seyreden hastalıkların tanımı ilk kez 1958 yılında Ciba Sempozyumu'nda kronik bronşit ve amfizemin tanımlamaları ile gerçekleşmiştir (12). Önceki tanımlamalar hastalığın daha çok fonksiyonel sonuçlarını ve semptomlarını vurgulamıştır. KOAİ daha önce, "kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu" olarak tanımlanmıştır.

Kronik bronşit tanımı klinik tabloyu, amfizem ise histopatolojik görünümü içermektedir. Amfizem tanımı klinik ve radyolojik tabloyu tanımlamak için de kullanılmaktadır. Kronik bronşit, ardı ardına iki yıl, yılda üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiyolün distalinde kalan anatomik yapıların destrüksiyonu nedeniyle kalıcı olarak genişlemesidir (13). Ancak ne kronik bronşitteki semptomlar, ne de amfizemde bozulan işlevler KOAİ'ı tek başına açıklayamaz. KOAİ'da, kronik bronşit ve amfizemin semptom ve fonksiyonel özellikleri iç içe karşımıza çıkar.

KOAİ' da kronik hava akımı obstrüksiyonu hem küçük havayolları hem de parankim patolojisinden kaynaklanır. Bu anatomik bölümlerin hastalığın patogenezinde ne oranda katılacağı kişiden kişiye değişmektedir. Bazı hastalarda küçük hava yollarındaki respiratuvar bronşiyolit ön planda iken bazı hastalarda parankim destrüksiyonuna bağlı amfizem ön plandadır. Bu konuda genetik faktörlerin belirleyici olduğu sanılmaktadır (14).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlaması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilmez. KOAH' da maksimum ekspiratuar akım sınırlaması vardır, patolojik olan bu sınırlamanın şiddetidir (15). 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 hava yolu hastalığı). KOAH' lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (16,4).

Kronik hava akımı obstrüksiyonu hem küçük hava yollarında hem de parankimdeki patolojiden kaynaklanmaktadır, bazı hastalarda respiratuar 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 (4,17,5).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH yeterince bilinmeyen ve yeterince tanı konulamayan bir hastalıktır (18). Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmaması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör FEV1/FVC<70), FEV1/FVC'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansının olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (19,20).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (21). Güney Amerika'nın beş şehrinde yapılan 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansını araştıran PLATİNO çalışmasında, KOAH'lı hastaların % 88,7'sinin daha önce KOAH tanısı almadığı ve daha önce KOAH olarak takip edilen hastaların sadece % 36'sının bronkodilatör sonrası FEV1/FVC<0,70 olduğu saptanmıştır (22). 1990-2004 yılları arasında yayımlanan çalışmaların meta-analizinde 40 yaş ve üzerinde KOAH prevalansı % 10 olarak bulunmuş iken son yıllarda yapılan PLATİNO ve BOLD çalışmalarında bu oranın çoğu ülkede % 20

civarında olduğu, yaş ve sigara içme yoğunluğu ile bu oranın arttığı bildirilmiştir (22,23). Türkiye’de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının % 13,6 olduğu (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) bildirilmiştir (24). BOLD çalışmasının Adana ilindeki kolunda KOAH prevalansının 40 yaş üzerinde % 19,1 (erkeklerde % 29,3, kadınlarda % 9,9) olduğu bildirilmiştir (25).

2.1.3.Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede daha sıklıkla; poliklinik sayıları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler; hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli olduğu için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. Buna rağmen morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir (26). 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 (27,28). YLD ve DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın yaygınlaşmasına paralel önümüzdeki yıllar KOAH’a ikincil YLD ve DALY’nin artması beklenmektedir (29).

2.1.4.Mortalite

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. Son 30-40 yılda KOAH'dan ölümler giderek artmaktadır (5). Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmasına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısal standartların bulunmayışı, bu verilerin güvenilirliklerini sınırlamaktadır. "ICD" kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9. ve 10. gözden geçirmelerinden sonra, KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir (30). 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. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların ölüm kayıtlarının sadece %57'sinde KOAH'ın birincil ölüm nedeni veya ek hastalık olarak belirtildiği bildirilmiştir (31).

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 (28). 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'tan ölümler %163 artmıştır (5). KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta sigara içme alışkanlığındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş yapısındaki değişim önemli rol oynar (32). 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 (5,33).

2.1.5. KOAH'da Risk Faktörleri

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri, sigara içimi, genetik eğilim (α -1 antitripsin yetmezliği), iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. KOAH'ın gelişmesi ve ilerlemesinde en belirgin faktörün sigara olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin %25'inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin %15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de etiyojide önemli olduğunu desteklemektedir. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1 'de özetlenmiştir (34).

Tablo1. KOAH'da Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiye Ait Faktörler
Sigara içimi	Genetik faktörler
Mesleki maruziyet	Yaş
Hava kirliliği	Cinsiyet
Sosyoekonomik faktörler	Etnik faktörler
Diyetle ilgili faktörler	Akciğer büyüme gelişimi
Yüksek tuzlu diyet	Hava yolu aşırı cevaplılığı
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	Atopi
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	Düşük doğum ağırlığı
Enfeksiyonlar	

En iyi belgelenen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) kalıtsal eksikliğidir. Fakat AAT eksikliği yaygın değildir ve tüm KOAH hastalarının sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir. Genetik epidemiyoloji çalışmaları KOAH'ın bir poligenik hastalık olduğunu ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneği olduğunu göstermektedir (5,30).

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. Sigara içicilerin ancak %20'ye yakın kısmında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Sigara içicilerde, içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha yaygındır. FEV1'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür, KOAH mortalite hızı daha fazladır. Pipo ve puro içicilerde de içmeyenlere göre KOAH morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir, fakat bu oranlar sigara içicilere göre daha düşüktür. Sigara içmeyenlerin çevresel tütün dumanı ile karşılaşmasının KOAH riskini artırdığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Bu etkinin akciğerin inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünü artırarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır. Gebelik döneminde sigara içimi intrauterin akciğer büyümesini ve gelişmesini etkileyerek fetus için risk oluşturur (35).

İşyeri ortamında organik veya inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde kronik bronşit semptomlarının daha sık görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir. Kadmiyum ve kaynak dumanının amfizem oluşumu ile ilişkisi belirgindir (36). Solunum fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda da, KOAH riskinin arttığı konusunda güvenilir kanıtlar elde edilmiştir. Gaz ve partiküllerin yoğunluğu ve miktarı, karşılaşma süresi fonksiyonel kayıp ile paraleldir (37). Mesleki maruziyet sigaranın etkisini artırıcı rol oynayabilir ya da kendisi sigara dumanına benzer şekilde inflamasyon oluşturabilir (38).

Isınmak veya yemek pişirmek amacı ile iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş şeklinde veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması çok yüksek düzeylerde iç ortam kirliliğine neden olabilir (5,39). İç ortam hava kirliliğinin özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda KOAH için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi evlerinde biyomass yakıt ve kömür kullanmaktadır. Bu toplumlarda iç ortam hava kirliliği, kalabalık şehirlerde araba egzozlarından salınan partikül ve SO₂'e göre KOAH gelişimi için daha büyük risk oluşturur. Ortadoğu, Afrika ve Asya'da sigara içmeyen kadınlarda gözlenen yüksek KOAH prevalansından yemek pişirme amacıyla kadınlar tarafından kullanılan biyomass yakıtlar sorumludur (5).

Akciğer büyümesi, gebelik, doğum ve çocukluk dönemi ile ilişkili bir süreçtir. Bu süreci etkileyen olaylar, akciğerlerin maksimal büyümesini olumsuz yönde etkiler ve ulaşılması gereken maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireyler KOAH gelişimi için artmış riske sahiptirler. Annenin sigara içimi, beslenme, genetik eğilim, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, bronşial hiperreaktivite, atopi, eozinofili, yoksulluk gibi faktörler akciğer gelişimini etkiler (30).

Cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmesine karşın, son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde KOAH mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde kadınlar arasında sigara içenlerin oranının artması, düşük gelirli ülkelerde ise kadınların iç ortam kirliliğine maruziyette daha büyük risk altında olmaları hastalığın erkek ve kadınları benzer oranlarda etkilemesinden sorumlu görünmektedir (40).

Solunumsal infeksiyonlar KOAH'ın etiolojisinde, patogeneğinde ve KOAH'ın doğal seyrinde önemli etkilere sahiptir. Bu konuda öne sürülen görüşler (i) çocukluk döneminde geçirilen solunum yolu infeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz olarak etkilemesi ve bunun sonucunda akciğerin yeterince gelişmemesi; (ii) bakteriyel patojenlerle solunum yolunun kronik kolonizasyonu sonucunda oluşan kronik inflamatuvar yanıt ile akciğer hasarının daha da artması; (iii) bakteriyel patojenlerle oluşan kronik infeksiyonun sigaraya karşı oluşan yanıtı potansiyelize etmesi; (iv) kronik bronşit gelişmiş kişilerde bakterilerin akut ataklara yol açarak KOAH morbidite ve mortalitesini arttırması; (v) alt hava yollarında bakteriyel antijenlerin havayolu aşırı duyarlılığına neden olması, şeklinde özetlenebilir (41). Özellikle viral enfeksiyonlar da (RSV, Adenovirüs, vs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki yıllarında solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olur. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (42).

Fakirlik, daha geniş anlamıyla düşük sosyoekonomik durum kişinin sağlık durumu, maluliyeti, düşük doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir ve KOAH'a neden olabilecek diğer risk faktörleri (özellikle sigara dumanı maruziyeti, intrauterin dönemden itibaren beslenme bozukluğu, mesleki faktörler, iç ve dış ortam kirliliği) ile sıklıkla birarada gözleendiğinden, KOAH gelişme riski açısından sorunun önemli bir parçası olarak düşünülebilir (43).

Son yıllarda beslenmede antioksidan vitaminlerin (A, C ve E) balık yağı gibi doymamış yağ asitlerinin, magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu etkisi olduğuna ilişkin çalışmalar yayımlanmıştır. Teorik olarak antioksidanların yetersiz olması, kişinin sigara gibi çevresel veya makrofajlar gibi endojen oksidan etkilere karşı savunmasının azalması anlamına gelmektedir. NHANES I çalışması sonuçlarında düşük C vitamini alınması ile FEV1 düşüklüğü arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Bir başka çalışmada yeşil sebze, bakliyat, süt ürünlerinden zengin sağlıklı beslenmenin alınan magnezyum miktarını arttırdığı, bunun da solunum fonksiyonlarına olan olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (44).

2.1.6.Patoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir. KOAH patolojisinde gözlenen değişiklikler Tablo 2 'de özetlenmiştir (5).

Tablo 2. KOAH'da Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal Değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı >2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skvamöz metaplazi
Küçük havayolları (çapı<2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 >CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşiyoler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütesinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir (45).

Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşial fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür (45).

Akciğer parankimi

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveoler tutamalarda ciddi kayıplar oluşur ve bu durum küçük hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinus içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir.

a-Sentrilobüler amfizem; respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir.

b-Panlobüler amfizem; tüm asinusu tutar.

Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın panlobüler amfizem daha çok alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür (46).

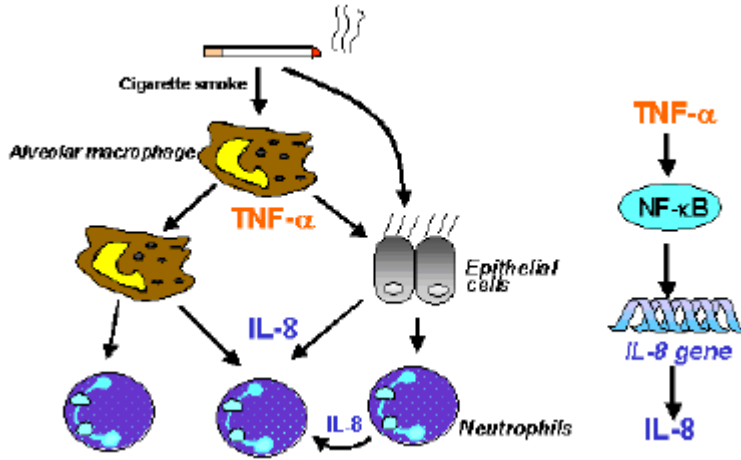
Akciğer damarları

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD+8 T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollogen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur (46).

2.1.7.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 uyarmaktadır. Aktive makrofajlar epitelooid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır (47).

KOAH her ikisi de aşırı inflamasyona dayanan iki temel olayın sonucunda gelişir; biri hayollarını etkiler, fibrozis ve daralmayla sonuçlanır, diğeri parankimi etkiler ve amfizemle sonuçlanır. Amfizem akciğerin elastik ve kollojen yatağının enzimatik yıkımı sonucunda oluşur. Buradaki en önemli enzimin polimorfonükleer lökosit kaynaklı elastaz olmasına rağmen, matriks metalloproteazları (MMP'ler) ve diğere proteolitik enzimlerin de rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (48,49). Örneğin elastaz ve kollojenaz 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 (15,50).



Şekil 1: Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki iletişim (16)

Akciğerler normalde proteazların yaptığı aşırı elastolitik hasara karşı antiproteazlarla korunur. Amfizem proteazlar ve bunlara karşı korunma sağlayan antiproteazlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşur (15,51). 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 demiyeloperksidaz ve nötrofil elastaz normalden yüksektir (15).

KOAH patogenezinde oksidan-antioksidan dengesizliği de önemli bir mekanizmadır. KOAH'a neden olan oksidan kaynakları sigara içimi, inflamasyon ve enfeksiyonlardır (52,53). 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 (54,55). İnfeksiyonlar ise KOAH'lı hastalarda fagositik hücreleri aktive ederek oksidan hasara yardımcı olurlar (56,57). 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 (15).

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 (58)

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler (5)

İnflamatuvar hücreler	Medyatörler	Sonuçlar
-Makrofaj	-LTB ₄	-inflamasyon
-Nötrofil	-ROS, NO	-Periferik havayolu
-CD-8 T lenfosit	-MIP-1 α	fibrozisi
-PGE ₂	-Endotelin-1	-Remodelling
-PGF ₂	-TNF- α	-Alveol duvar
-IP ₁₀	-MCP-1	harabiyeti
-Dendritik hücre	-IL-8	-Mukus
-Eozinofil	- IL-1 β	hiperseksiyonu
	- IL-6	
	-GM-CSF	
	-TGF β	
	-Büyüme	
	faktörleri	

2.1.8.Fizyopatoji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (59,60).

2.1.8.1 Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi enflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (59). Epidermal büyüme faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyarıların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir (61).

2.1.8. 2 Hava Akımı Kısıtlanması

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (59,60,62). Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza enflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar (59) KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır (63,64).

2.1.8.3 Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir (65).

Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum nedeniyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspirasyonun başlaması, hava hapsi gibi faktörler dinamik hiperenflasyona yol açar. Bu etki efor sırasında daha da belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyonda yeterince atılamaması nedeniyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEPi) yükselir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma, hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja neden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar yedek hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (66,67).

2.1.8.4. Solunum Kas Fonksiyonları

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonunun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik enflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuvar kas gücü azalır. Orta-çok ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız basıncında azalma gözlemlenebilir (4).

2.1.8.5. Solunum Kontrolü

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde (VT) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekaniğini olumsuz etkiler (4).

2.1.8.6. Gaz Alış-Verişi

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir (64). KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, V/Q dengesizliğidir. Ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar. FEV1'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda V/Q dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişmeler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise, V/Q dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur (68,69). Alevlenmeler sırasında V/Q dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki V/Q dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (69).

2.1.8.7. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'da hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ve enflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin gibi vazokonstrüktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi

vazodilatatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar (70).

2.1.8.8. Sistemik Enflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik enflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik enflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (59).

2.1.9. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur (5).

2.1.9.1. Semptomların Değerlendirilmesi:

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (12). Risk grubunda olmasına rağmen hasta semptomatik olmayabilir veya semptomlarını doktora başvuracak kadar önemsemeyebilir

(71). Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır. Hafif KOAH'da, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Bu durum genellikle sigara içimine, yaşlanmaya ya da kondüsyon kaybına bağlanır. Orta şiddette KOAH'da, hava akımı kısıtlılığı belirginleştiği için hastalar sıklıkla günlük aktivitelerini etkileyen nefes darlığından yakınır. Olgular genellikle bu evrede semptomların belirginleşmesi nedeniyle doktora başvurur ve KOAH tanısı alır (4).

Nefes darlığı, hastayı hekime götüren en önemli yakınmadır. İş göremezliğe kadar gidebilen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık nedenidir (72).

Öksürük KOAH'ın ilk semptomudur, sıklıkla kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlanır ve önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla prodüktiftir. Balgam genellikle beyaz-gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişkenlik gösterebilen nonspesifik semptomlardır. Bu semptomlar astım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte, hafif KOAH'da da görülebilir (4).

2.1.9.2. Öykü:

KOAH'ın üç önemli semptomu öksürük, balgam ve egzersiz dispnesidir. Çoğu hasta aylar veya yıllarca bu semptomlarla yaşadktan sonra doktora başvurur. Yaygın hava yolu obstrüksiyonu yavaş gelişir ve klinikte hastalık genellikle bir alevlenme nedeni ile tanınmış olur. Dikkatli bir anamnez alındığında semptomların alevlenmeden daha önce başladığı fark edilir. Egzersiz dispnesini hastalar yorgunluk, hava açlığı veya eforda soluğun yetmemesi şeklinde tanımlayabilir (73).

KOAH 'ın en belirgin semptomlarından olan kronik öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın hafif evresinden itibaren vardır. Başlangıçta hafif şiddette ve aralıklı olduğundan hasta tarafından sigara içimine ya da toz duman gibi çevresel etkenlere bağlanır ve önemsenmez. Bu nedenle hafif evredeki KOAH'lı olgularda tanıda sıklıkla gecikme yaşanır.

İleri olgularda her gün ya da gün boyu öksürük şikayeti vardır. Öksürük produktif ya da daha az olarak kuru vasıfta olabilir (74,75,76).

Yılda toplam üç ay veya daha uzun süre öksürük ve balgam çıkarma şikayeti olması ve bu durumun ardışık 2 yıl boyunca olması KOAH'ın epidemiyolojik tanımını oluşturur. Balgam çıkarma başlangıçta genelde sabahları görülür. Zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Günlük balgam miktarı genellikle 40-50 ml'dir. Sürekli, bol ve pürülan balgam olması bronşektaziyi düşündürmelidir. Normalde beyaz-gri mukoid özellikte olan balgamın miktarının artması; renginin sarı ya da yeşile dönüşmesi havayollarında inflamatuvar medyatörlerin artışı yansıtır ve alevlenme bulgusu olabilir. KOAH ataklarında balgam bazen kanlı olabilir.

KOAH'da astımda olduğu gibi hışıltılı solunum (wheezing) ve daha çok egzersiz sonrası olmak üzere göğüste sıkışma görülür. Bu nedenle hastalar yanlışlıkla astım olarak değerlendirilebilir. Bu semptomlar günlük değişkenlik gösterebilir.

Hastanın hastalık öyküsünü sorgularken şu konular göz önüne alınmalıdır: Öksürük, balgam çıkarma ve dispne semptomlarının özellikleri ve seyri; astım, alerji ve diğer solunumsal hastalıklarla ilgili öykü; KOAH ve diğer solunumsal hastalıklarla ilgili aile öyküsü; komorbid hastalıklar; açıklanamayan kilo kaybı; sigara öyküsü, mesleki ve çevresel toksik gaz ve partiküllere maruziyet öyküsü (73,74,75,76).

2.1.9.3. Fizik Muayene:

Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlamasının fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Fizik muayene bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir (73).

Tablo4. KOAH’da fizik muayene bulguları

İnspeksiyon *Göğüs ön-arka çapının artması *Yardımcı solunum kaslarının kullanılması *Genellikle hızlı ve yüzeysel solunum *Ortopne *Büzük dudak solunumu *Paradoksal abdominal solunum *Ayak bileği ya da alt ekstremitte ödemi *Boyun ven dolgunluğu *Kaşeksi *Kemozis, asteriksis *Siyanoz Palpasyon (Taniya yardımcı olmaz) *Hepatojuguler reflü	Oskültasyon (KOAH için özgül değil) *Solunum sesi şiddetinde azalma *Ekspiryumda uzama *Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer *Hışıltılı solunum(wheezing) *Ronküs *Ral Perküsyon (Taniya yardımcı olmaz) *Hipersonarite
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.1.9.4. Spirometrik İnceleme:

KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede gereklidir. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için FEV1/FVC oranı %70’den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (77,78). KOAH’da hava akımının spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatör sonrası FEV1 değerinin beklenen değerin yüzdesine göre yapılır (Tablo 5) (1).

Tablo5. Bronkodilatatör sonrası FEV1'e göre KOAH hava akımının sınıflaması

Evre I: Hafif	FEV1 \geq %80 (beklenenin)	FEV1/FVC < %70
Evre II: Orta	%50 \leq FEV1 < %80 (beklenenin)	
Evre III: Ağır	%30 \leq FEV1 < %50 (beklenenin)	
Evre IV: Çok ağır	FEV1 < %30 (beklenenin)	

Ancak KOAH evrelemesinde temel olarak alınan postbronkodilatatör beklenen değere göre FEV1 oranı nefes darlığı, egzersiz kısıtlaması ve yaşam kalitesinin göstergesi olarak kabul edilemez. Dolayısıyla tek başına postbronkodilatatör FEV1 dayalı evreleme sistemi uygun değildir. Bu nedenle GOLD 2011 ile spirometrik anormallikler yanısıra hastaların semptomlarının ölçümüne ve alevlenme temeli olarak gelecekte ilgili risklere dayalı yeni bir değerlendirme sistemi geliştirilmiş ve bu sisteme yönelik olarak hastaları gruplara ayıran yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur (Tablo 6) (1).

Tablo 6: Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama. (1)

GRUP A	Düşük risk, az semptomlar GOLD 1 veya GOLD 2 hava akımı kısıtlaması ve /veya \leq 1 /yıl alevlenme ve MMRC < 2 veya CAT skoru < 10
GRUP B	Düşük risk, çok semptomlar GOLD 1 veya GOLD 2 hava akımı kısıtlaması ve /veya \leq 1 /yıl alevlenme ve MMRC \geq 2 veya CAT skoru \geq 10
GRUP C	Yüksek risk, az semptomlar GOLD 3 veya GOLD 4 hava akımı kısıtlaması ve /veya \geq 2 /yıl alevlenme ve MMRC < 2 veya CAT skoru < 10
GRUP D	Düşük risk, az semptomlar GOLD 1 veya GOLD 2 hava akımı kısıtlaması ve /veya \geq 2 /yıl alevlenme ve MMRC \geq 2 veya CAT skoru \geq 10

Reverzibilite Testi:

Test öncesi bronkodilatatörler kesilir (kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili β 2 agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergik 24 saat önce). Bazal FEV1 ölçülür ve ardından kısa etkili β 2 agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV1 ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör sonrası FEV1'de bronkodilatatör öncesi FEV1'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzibl olduğunu gösterir (5). FEV1'deki artışın 400 ml veya üzeri olması astım lehine yorumlanır. Birçok KOAH'lı hastanın reverzibilite için tanımlanmış kriterlere uyması nedeniyle, astım KOAH ayırıcı tanısında değeri kısıtlıdır. Bazı KOAH olgularında reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olabileceği gibi, bazı ağır astım olgularında da irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu bulunabilir.

2.1.9.5 Diğer Tetkikler:

Radyolojik bulgular:

Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve bronkovasküler dallanma artışıdır (79,80). Hastaların yaklaşık % 21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Amfizemde ise radyolojik bulgular; akciğer parankim harabiyetini, parankim harabiyetine sekonder gelişen vasküler değişiklikleri ve akciğerlerde volüm artışı 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 (81,82). Hiperinflasyonun en güvenilir işareti diyafram kubbelerinin düzleşmesidir (15,83). Hiperinflasyonun diğer yardımcı işaretleri retrosternal hava alanında artış, akciğer yüksekliğinde artış ve diyafram aşağı pozisyonudur (depresyon).

2.1.9.6. Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler

Arteriyel Kan Gazları (AKG): FEV1<%50, FEV1 ≤1 litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, deniz seviyesinde solunan havada SaO2 <%90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (5). Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan AKG'de; PaO2<60mmHg ve/veya PaCO2>50mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (77).

Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri: Semptomlarla spirometri uyumsuzluğu varsa, statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçülebilir. İnspiratuvar fraksiyon (inspirasyon kapasitesi/total akciğer kapasitesi; IC/TLC), hiperinflasyonun derecesini gösterir ve mortaliteyle ilişkili bir parametredir (78).

Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT): KOAH ile birlikte, pulmoner tromboemboli ve akciğer kanseri kuşkusu varsa spiral BT; bronşektazi, KOAH'a spesifik akciğer cerrahisi ya da erken KOAH tanısı söz konusu ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekilmelidir (4).

Ekokardiyografi: Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi istenmelidir (4).

Alfa-1 antitripsin: Genç yaşta (<40 yaş) KOAH saptananlarda veya ailede KOAH anamnezi sık olanlarda, alfa-1 antitripsin eksikliği araştırılmalıdır (4).

2.1.9.7 Ayırıcı Tanı:

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (84). Tablo 7'de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo 7.KOAH'ta ayırıcı tanı

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, Romatoid 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 sentrlobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

2.1.10 KOAH'da Prognoz:

BODE İndeksi

Ölüm oranı giderek yükselen ve 2020 yılında 3. ölüm nedeni olacağı tahmin edilen KOAH'ın mortalite riskinin tahmini için, vücut kitle indeksi (VKİ) (B), hava akımı obstrüksiyonunun derecesi (O), dispne (D) ve egzersiz kapasitesinin (E) kombinasyonunu kullanan BODE indeksi gibi öngörü araçlarının geliştirilmesine yol açmıştır (85).

a- FEV1 (%): FEV1 klasik olarak KOAH'ın ciddiyetini değerlendirmede kullanılmaktadır. FEV1 beklenen değere göre %35'in altında ise ciddi hastalık olarak tanımlanır. Bu hastaların %25'i ilk iki yıl içinde kaybedilir (85). Obstrüksiyon derecesi ATS tarafından belirlenen postbronkodilatör FEV1'e göre 3 evreye ayrılmıştır.

b- Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne Skalası: Dispne, KOAH'ın yetmezlik semptomlarını gösterir. Dispnenin derecesi, hastaların hastalığı algılayışı hakkında bilgi verir ve ölçülebilir. Hasta nefes darlığı derecesini 0-4 arası skora uyacak şekilde ifade eder (Tablo 8). Modifiye Medikal Research Council (MMRC) dispne skalası sağlık durumu skoru ve diğer dispne skalaları ile uyumlu olup uygulaması basittir (12,86).

Tablo 8: Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası

Evre 0	Ağır egzersiz dışında dispne yok
Evre 1	Hızlı hareket ederken veya yokuş çıkarken dispne
Evre 2	Dispne nedeniyle aynı yaştaki bireylerden daha yavaş yürüme veya yürürken soluklanmak için durma
Evre 3	100 metre yürüdüktan sonra veya birkaç dakika yürüdüktan sonra soluklanmak için durma
Evre 4	Dispne nedeniyle ev dışına çıkamamak veya giyinirken dispne

c-6DYT: 6DYT sırasında, hastadan koşmadan yürüyebileceği en hızlı şekilde yürümesi istenir ve 6 dakika sonunda yürüdüğü toplam mesafe ölçülür. Yürüme alanı en az 30 m uzunluğunda olmalıdır. Daha kısa bir koridor daha sık dönüş ve yön değişimi için daha çok zaman harcanmasına sebep olur. Çalışmaların çoğu 30 m'lik koridor ile yapılmıştır, ancak 20 m veya 50 m'lik koridor ile yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Çok merkezli yapılan bir çalışmada alan uzunluğunun yürüme mesafesine anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur. Test öncesi kişi en az 10 dakika oturarak dinlendirilmelidir. Daha ileri bir analiz olarak da bu yürüme testi sırasında hastaya mobil bir pulse oksimetri cihazı bağlanarak test sürecinde meydana gelen SpO2 değişiklikleri gözlemlenir. Göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları, aşırı yorgunluk, terleme ve solgunluk durumunda test derhal sonlandırılmalıdır. Hastaların çoğu 6DYT boyunca maksimum egzersiz kapasitesini yapamaz, bunun yerine kendi egzersiz yoğunluğunu tercih ederler. Test sırasında durmak ve dinlenmek mümkündür. Eğer hasta kronik oksijen tedavisi almakta ise oksijen standart oranda verilmelidir (34,87). Yürüme testlerinde; yürüme mesafesi ile FEV1, FVC, PEFr gibi fonksiyonel parametreler ve dispne, hayat kalite skorları ile korelasyon olup olmadığı saptanabilmektedir. Koridor yürüme testleri özellikle orta-ileri dereceli KOAH'lılarda etkin olmaktadır, çünkü hafif olgularda yürüme eforu ile stres oluşmamakta ve 6 dakikada yaklaşık 600 m'de plato oluşmaktadır. FEV1 1lt'nin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya çıkar (88).

6DYT endikasyonları

Tedavi önce ve sonrasının karşılaştırılması

- Akciğer transplantasyonu
- Akciğer rezeksiyonu
- Akciğer volüm azaltıcı cerrahisi
- Pulmoner rehabilitasyon
- KOAH
- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi

- KOAH
- Kistik fibrozis
- Kalp yetmezliği
- Periferik damar hastalığı
- Fibromiyalji
- Yaşlı hastalar

Morbidite ve mortalite göstergesi

- Kalp yetmezliği
- KOAH
- Primer pulmoner hipertansiyon

6DYT kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar

- Son 1 ay içinde anstabil anjina geçirmiş olmak
- Son 1 ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olmak

Relatif kontrendikasyonlar

- İstirahat halinde >120/dk kalp atımı olması
- >180 mmHg sistolik kan basıncı olması
- >100 mmHg diyastolik kan basıncı olması

Son 6 ay içinde istirahat halinde çekilmiş bir EKG test öncesi değerlendirilmelidir. Eforla gelen stabil anjina test için bir kontrendikasyon oluşturmaz ancak testin antianjinal ilaçlar alındıktan ve ihtiyaç halinde kullanılmak üzere nitrat bulundurulduktan sonra yapılması uygundur.

Yürüme mesafesini azaltan faktörler

- Kısa boy
- İleri yaş
- Kilo fazlalığı
- Kadın cinsiyet

- Zayıf kavrama kabiliyeti
- Koridorun kısa olması (daha fazla dönüş)
- Pulmoner hastalık (KOAİ, astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı)
- Kardiyovasküler hastalık (anjina, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme, geçici iskemik atak, periferik damar hastalığı)
- Kas-iskelet sistemi hastalıkları (artritler, diz, ayak bileği, kalça yaralanmaları, kas zayıflıkları, vb)

Yürüme mesafesini uzatan faktörler

- Uzun boy
- Erkek cinsiyet
- Yüksek motivasyon
- Daha önceden testi yapmış olmak
- Test öncesi teste engel oluşturabilecek hastalığa yönelik ilaç kullanımı
- Egzersize bağlı hipoksemi gelişen hastalarda oksijen desteği uygulaması (87).

d- Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Beslenme durumunu yansıtan bir indekstir. <21 olması kötü prognostik olduğunu gösterir.

BODE indeksi, KOAH'da atakların etkisini değerlendirmede ve hastaların progresyonunu monitörize etmede oldukça duyarlıdır. FEV1, KOAH sonucu gelişen solunum yetmezliğinin ölçümü ve tanısı için gerekli olup ayrıca, FEV1'in azalma derecesi, hastalığın progresyonu ve mortalite oranı için iyi bir göstergedir. Ancak FEV1, hastalığın sistemik etkisini tam olarak yansıtmaz. Aynı şekilde FEV1 dispne derecesi ile zayıf ilişkili olup, FEV1'deki değişiklikler hastaların sağlığındaki bozulma derecesini göstermez. Yapılan prospektif çalışmalarda dispne derecesi ve sağlık durumu skorları ölçümü mortalite tayininde FEV1'e göre daha anlamlıdır. BODE indeksinde KOAH'ın sistemik belirtilerinden VKİ ve 6DYT kullanılmaktadır. Her ikisi de basit ve ölüm riskinin bağımsız göstergeleridir (86). BODE indeksi, 10 puandan oluşan (0-10) yüksek değerlerin kötü sonuçların göstergesi olduğu bir skorlamadır (89). VKİ, FEV1 (%), MMRC dispne derecesi ve egzersiz kapasitesinden oluşan bu indeks Tablo 9'da gösterilmiştir. 1-3 yıl içindeki surviyi belirlemede yardımcı olmaktadır. Skor değerine karşılık beklenen mortalite düzeyleri ise Tablo 10'da belirtilmiştir (90).

Tablo 9: BODE indeksinin hesaplanması

Değişkenler	BODE İndeksinde Puanlama			
	0	1	2	3
%FEV1	>65	50-64	36-49	<35
6 dakika yürüme testi (m)	>350	250-349	150-249	<149
MMRC dispne skalası	0-1	2	3	4
VKİ	>21	<21		

Tablo 10: BODE indeksine göre mortalite risk tahmini

BODE indeks skor	1 yıllık mortalite	2 yıllık mortalite	3 yıllık mortalite
0-2	%2	%6	%19
3-4	%2	%8	%32
4-6	%2	%14	%40
7-10	%5	%31	%80

Not: Bu değişkenler 6 ay içinde mortalite oranı hakkında bilgi vermemektedir.

2.1.11. Tedavi:

Son yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve güncel bilgi birikimi, KOAH tedavisinin daha başarılı olmasını sağlamış; erken tanı ve uygun tedaviyle hastalığın seyrinin düzelebileceği gerçeği, hekimlerin KOAH'a bakışını olumlu yönde etkilemiştir. Günümüzde KOAH, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4).

KOAH tedavisinde temel yaklaşım dört ana başlıkta toplanmaktadır (4):

- 1.Hasta eğitimi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi

2.1.11.1. Hasta eğitimi:

KOAH'da hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönlendirilmelidir. Eğitim, hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmeli hastalığa özgü, kendi kendini tedavi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilecek eğitimle, tedavinin etkinliği artırılabilir. İdeal bir KOAH tedavisinde, hasta eğitimi mutlaka yer almalıdır (4).

2.1.11.2.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'ın ilerlemesini durduran en etkili girişimdir (5). 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 (GARD) ülkemizde hastalık yükünü azaltmada önemli gelişmelerdir (4).

2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi

Stabil KOAH tedavisinden amaçlananlar 2 başlık altında toplanmaktadır (1).

- Semptomları azalt

Semptomları hafiflet

Egzersiz toleransını artır

Yaşam kalitesini düzelt

- Riskleri azalt

Hastalığın progresyonunu önle

Alevlenmeleri önle ve tedavi et

Mortaliteyi azalt

KOAH tedavisi sadece semptomları azaltmaya yönelik değil, gelecekte olabilecek riskleri de önlemeye yönelik çabaları içermelidir (1). Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Farmakolojik tedavide bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri yer alır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır (1).

Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır. Tedavi yanıtı değişken olduğundan hastalar yakından izlenmelidir. Tedaviye yanıt, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır (4). KOAH'da farmakolojik tedavi Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Stabil KOAH'da Farmakolojik Tedavi

GRUP	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF *
A	SAAC veya SABA	LAAC veya LABA SABA +SAAC	Teofilin
B	LAAC veya LABA	LAAC 4 LABA	Teofilin SABA ± SAAC
C	İKS + LABA veya LAAC	LAAC + LABA	Teofilin SABA ±SAAC PDE4 inh.
D	İKS + LABA veya LAAC	İKS + (LABA+LAAC) veya İKS + LABA+PDE4 inh veya LAAC+PDE4 inh. veya İKS + LAAC veya LAAC+LABA	Teofilin SABA ±SAAC Karbosistein

*: ilaçlar diğer tedavi seçeneklerine eklenebilir veya tek başına kullanılabilirler.

SABA: Short acting beta-agonist (Kısa etkili beta agonist)

SAAC: Short acting anticholinergic (Kısa etkili antikolinergik)

LAAC: Long acting anticholinergic (Uzun etkili antikolinergik)

LABA: Long acting beta-agonist (Uzun etkili beta agonist)

PDE4: Fosfodiesteraz 4

İKS:İnhale kortikosteroid

2.1.11.3. 1. KOAH ve KORTİKOSTEROİDLER

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmamaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir.

GOLD kriterlerine göre bronkodilatör tedaviye inhaler steroid eklenmesi, ağır KOAH olguları, semptomatik ve FEV1 <%50 olan olgular ile sık alevlenme geçiren olgular için uygundur ve inhaler steroidlerin uzun etkili beta-2 agonistler ile kombine edilmesi, tek başına verilmesinden daha etkindir

İnhaler Kortikosteroidler (İKS)

Ülkemizde; beklometazon, budesonid, flutikazon ve bunların β 2 agonistlerle kombine preparatları vardır. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antienflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Üç yıl süreli çok sayıda hastayı içeren, randomize-kontrollü, prospektif dört çalışma, tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmedini göstermiştir (37,91). FEV1'de az miktarda iyileşmeler görülmekle birlikte, hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV1 kaybını anlamlı derecede etkilememiştir. Ağır ve çok ağır KOAH'lı hastaları kapsayan ISOLDE çalışmasında ortalama alevlenme sayısında %25 azalma ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (37). Toplam 8390 katılımcıyı içeren, bir yıl ve daha uzun süreli, plasebo-kontrollü inhaler steroid çalışmalarının meta-analizinde; İKS kullanımı ile alevlenme sayısının plaseboya göre yılda %26 azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, ancak mortalitenin ve FEV1 kaybının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (92). Ancak bu meta-analiz, 6000 kişiyi içeren TORCH çalışmasını kapsamamaktadır. TORCH çalışmasında tek başına flutikazon grubuna randomize edilen hastalarda plasebo grubuna oranla mortalite üzerinde anlamlı etki saptanmazken; akciğer fonksiyonları, alevlenme sıklığı ve yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür (93).

Klinik Çıkarımlar

İnhaler kortikosteroidlerin etkisi yavaş başlar. Doz-yanıt ilişkisini destekleyen sınırlı veri mevcuttur (73). KOAH'lılarda yapılan İKS çalışmalarında genellikle yüksek doz kullanılmıştır. Heterojen bir hastalık olan KOAH'ın hangi alt grubunun İKS tedavisinden yarar göreceği tam olarak bilinmemektedir. Erken veya geç reverzibilite yanıtları, kadın cinsiyet, sigarayı bırakmış olma gibi ipuçları bulunmakla beraber, günümüzde İKS'lerden yararlanımı öngörecektir kesin bir belirteç saptanmamıştır. Ağır ve çok ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa ya da astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, İKS tedavisi önerilmektedir. Daha önce inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda tedavinin kesilmesi, FEV1'de bir miktar düşüş, semptomlarda artış ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir (94).

Uzun Etkili Bronkodilatatörler ile İnhaler Kortikosteroidlerin Birlikte Kullanımı

Ağır-çok ağır KOAH'lı 4118 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelenmesinde; KOAH'lı hastalarda tek cihazda glukokortikoid ve uzun etkili β_2 agonist (İKS/LABA) kombinasyonunun tek tek komponentleri ve plasebo verilmesi ile elden edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır (95). Kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlarda, yaşam kalitesinde, alevlenmelerde ve akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak farklı kombinasyon tedavileri monoterapi ile karşılaştırıldığında değişken sonuçlar görülmüştür. TORCH çalışması ile Kardos ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuçlar; salmeterol/flutikazon kombinasyonunun alevlenmeleri azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiş, bu kombinasyon tedavisinin plasebo ve monoterapiye üstünlüğünü doğrulamıştır (93,96). TORCH çalışmasında istatistiksel anlamlılık saptanmasa da ($p=0,052$), üç yıllık izlemde mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir (93). Ek olarak yapılan subgrup analizinde, FEV1 değeri %50-60 arasında olan orta KOAH'da, alevlenme sıklığını azaltma, yaşam kalitesini artırma etkileri yanında, FEV1 kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı gösterilmiştir (97). Flutikazon/salmeterol (500/50 mcg) ile tiotropiumu karşılaştıran çift kör randomize kontrollü 2 yıllık INSPIRE çalışmasında; toplam alevlenme sıklığında benzer düzeyde azalma gözlenmekle birlikte tiotropium grubunda, çalışmadan daha çok hasta ayrılmış ve İKS/LABA kombinasyon grubunda yaşam kalitesi üzerinde az da olsa istatistiksel olarak anlamlı iyileşme

görülmüştür. Mortalite oranları da, İKS/LABA kombinasyon grubunda %3, tiotropium grubunda %6 olarak bildirilmiştir (98). Orta-çok ağır KOAH'lı olgularda tiotropiuma salmeterol veya salmeterol/flutikazon kombinasyonunun eklendiği bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış oranlarında iyileşme sağlandığı ancak alevlenmelerin azalmadığı bildirilmiştir (99). Ağır-çok ağır KOAH'lı hastaların (FEV1<%50) katıldığı 12 haftalık randomize, çift-kör, paralel grup çalışmada; tiotropiuma eklenen budesonid/formoterol (360/9 mcg) tedavisi ile akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde iyileşme, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlanmıştır (100).

Yan Etkiler

İnhaler kortikosteroidler tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanıldıklarında; oral kandidiazis, seste boğuklaşma, kısılma gibi lokal yan etkilere sahiptir ve bu durum yanlış inhalasyon biçimi ile yakından ilişkilidir. Günlük 1,5 mg'ı geçen beklametazon eşdeğeri İKS dozlarında kemik yoğunluğunda azalma görülebilmektedir (91,101). İnhaler kortikosteroidlerin uzun süre yüksek dozda kullanılması sonucunda bildirilen diğer yan etkiler arasında; deride ekimoz ve berelenme, posterior subkapsüler katarakt ve nadiren oküler hipertansiyon, glokom yer almaktadır. Uzun süreli İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde artış bildirilmekle birlikte, tanı radyolojik olarak kanıtlanmamıştır (93,98). Son zamanlarda veri tabanına dayanılarak yapılan bir çalışmada, İKS kullanan hastalarda hastaneye yatış gerektiren pnömoni riskinde doza bağlı bir artış olduğu bildirilmiştir (102). Yakın zamanda yapılan ve izlem süresi en az 6 ay-1 yıl olan 7 çalışmanın meta-analizinde ise; İKS'in pnömoni riskinde bir artışa neden olmadığı kaydedilmiştir (103). Bu konu prospektif çalışmalarla netliğe ulaşmaya kadar, İKS kullanan hastalarda pnömoni riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

2.1.11.4. Alevlenmelerin tedavisi

KOAH'da alevlenmelerin nedenleri Tablo 12'de verilmiştir. Alevlenme tedavisi neden olan etkene, hastalığın evresine göre evde ya da hastanede yapılabilir (104). Şiddetli KOAH alevlenmelerinde; tedaviye iyi yanıt vermeyen nefes darlığı, mental durumda değişiklikler (konfüzyon, letarji, koma), oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamasına rağmen kötüleşen ya da düzelmeyen hipoksemi ($PaO_2 < 40$ mmHg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen solunumsal asidoz ($pH < 7,25$), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi ve hemodinaminin stabil olmaması (vazopressöre gerek duyulması) durumunda hastalar yoğun bakımda tedavi edilmelidir (5).

Tablo 12. KOAH'da atak nedenleri (105)

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)

2.1. 12.KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiteler

2.1.12.1 Tanım:

Komorbite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir (106). Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların %25'i kardiyovasküler, %30'u kanser, %30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbitelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir (5,107).

KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneceği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de, farkındalık yaratılacaktır.

KOAH ve komorbitelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen enflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açar ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar (matriks metalloproteinazlar, MMPs), amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir.

Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik enflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında; birçok organda etkilenime neden olan sistemik enflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi, sistemik enflamatuvar sürece odaklanmalıdır (108). Kronik enflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğu saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (109). TNF-a enflamatuvar süreçte; lökosit ve epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogeneze rol oynar. TNF-a'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir (110). KOAH' daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak enflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (111). Sistemik enflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Surfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabilmesi de bildirilmiştir (112,113).

2.1.12.2 İskelet Kas Güçsüzlüğü

İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH'ın en sık saptanan önemli sistemik etkilerinden birisidir ve sıklıkla yağsız vücut kütlelerinde (YVK) kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH'da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Bu durum, erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden sistemik enflamasyon yanı sıra uzamış immobilizasyon, kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı da sorumlu tutulmaktadır. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (114). Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla çok sayıda ölçüm yöntemi (izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında elektromiyografik ölçüm vb.) kullanılmaktadır (115).

2.1.12.3. Beslenme Bozukluğu ve Destek Tedavisi

KOAH'lı olgularda malnütrisyon ve kaşeksi %26-47 oranında görülür. KOAH'daki kas erimesi ve istemsiz kilo kaybı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini etkileyen ve mortalitenin önemli göstergesi olan bulgulardır. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir. Hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının ya da son bir ayda %5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (116).

2.1.12.4. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm sıklığı artmıştır. Koroner arter hastalığı ile, sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır (117). Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cinsiyet ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı saptanmıştır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı vurgulanmıştır. FEV₁'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır (118). Hastalık evresi arttıkça, enflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır (119). KOAH' da sigara içimi sonucu ortaya çıkan endotelial hasar, hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik enflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz değişiminde bozulmaya neden olduğundan ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatörler önerilmemektedir (69).

2.1.12.5. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus

KOAH'daki sistemik enflamasyon sonucu ortaya çıkan proenflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile, diabetes mellitusun yaklaşık 1,5 kat arttığı bildirilmektedir (120).

2.1.12.6. Akciğer Kanseri

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olan olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış enflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiogenezisi uyurabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir (121,122).

2.1.12.7. Anemi

Özellikle ciddi KOAH'lılarda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı saptanırken, polisiteminin %6 civarında olduğu bildirilmektedir (123). Anemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (124).

2.1.12.8.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık karşılaşılan patolojidir. KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etiolojide sistemik enflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. OSAS olan olgulara, diabetes mellitus ve metabolik sendrom da sık olarak eşlik etmektedir (125).

2.1.12.9.Depresyon

Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar. KOAH'lı olgularda %10- 80 oranında depresif semptomlar saptanmaktadır (126).

2.2 KOAH ve OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır. Kemik dansitometrisi ölçümünde dünyada en sık kullanılan metod dual enerji x-ray absorpsimetridir (DEXA). Bu metoda göre osteopenide T skoru -1 ile -2,5 aralığında iken, osteoporozda T skoru < -2,5'dur (9).

KOAH'lı hastaların tedavisinde genel olarak solunum sistemine odaklanılır. Ancak KOAH ilerledikçe ve hasta performansı bozuldukça osteoporoz sık bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Kemik kitlesinin ilerleyici kaybı sonucunda KOAH'lı hastalarda vertebra ya da kalça kırığı için risk artar. Kırıklar ağrı, solunum fonksiyonunda kötüleşme, harekette azalma gibi önemli morbidite ve hatta mortaliteye neden olurlar (127). Kırık gelişiminin, ilerlemiş KOAH'ı olan hastalarda görülme olasılığı daha fazla olduğundan, sorunun erken aşamada saptanması kırık gelişiminden koruyucu olmaktadır (128).

Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda, erken evrede bile, kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur (129,130). İlginç olarak osteoporoz erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmiştir. Travmatik ve travmatik olmayan kırıklar ise, her iki cinsiyette de aynı gözlenmiştir. Vertebral kırıklar KOAH'lı hastalarda göreceli olarak yaygındır ve kifoz ile sonuçlanır. Bu da solunum fonksiyonlarını kısıtlayabilir (131). KOAH hastaları osteoporoz için birçok risk faktörü taşımaktadır; ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı gibi (132). Ayrıca KOAH'ın kendisi de sistemik inflamasyon nedeni ile osteoporoz için bir risk faktörüdür.

KOAH hastalarının %35-72'sinin osteopenik, %36-40'ının osteoporotik olduğu bildirilmiştir (128,133,134,127). KOAH evresi ilerledikçe, osteoporozlu hasta oranının arttığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Oral kortikosteroid ihtiyacı olan olgular, sadece bronkodilatör tedavi alanlarla karşılaştırıldığında daha düşük 'T' skoruna ve daha fazla kırık oranına sahip oldukları gösterilmiştir (128,133). Bununla birlikte, kortikosteroid kullanımı bu olgularda düşük kemik mineral dansitesinden (KMD) tek başına sorumlu tutulamaz. Praet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, oral prednizolon alan erkeklerden oluşan kronik bronşitli

hasta grubu ile sadece bronkodilatör alan hasta grubunun KMD'leri karşılaştırıldığında, sadece bronkodilatör alan grupta trabeküler KMD düşük bulunurken; oral kortikosteroid alan grupta, hem trabeküler, hem kortikal KMD düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, önemli bir kemik oluşumu belirleyicisi olan serum osteokalsin değerleri de her iki grupta düşük bulunmuştur (135).

KOAH tedavisinde, İnhaler ve oral kortikosteroidlerin birlikte kullanımının kemik mineral dansitesinde (KMD) azalmaya neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca, oral kortikosteroid kullanımının osteoporozu neden olduğu açık bir şekilde belirlenmiştir. Astımlı hastalarda uzun süreli kortikosteroid tedavisi, trabeküler kemik dansitesinde azalma ile kosta ve vertebra kırığı prevalansında artmaya yol açar (136). İnhaler steroidlerin osteoporozu yol açıp açmadıkları halen tartışılmaktadır. Günümüze dek olan çalışmaların büyük bir kısmı astımlı hasta grubunda yapılması nedeniyle bu konunun, özellikle KOAH'lı hastalarda değerlendirilmesi oldukça güçtür (127). KOAH'lı hastalarda inhaler kortikosteroid kullanımının sonuçlarını inceleyen iki büyük çalışma bulunmaktadır (137,138). Bunlardan ilki, sigara içmeye devam eden hafif derecede KOAH'ı olan hasta grubunda, inhaler budesonidin etkisini değerlendirmek için yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. İlkinde, altı aylık bir süre içinde, 1277 olgu rastgele seçilmiş ve günde iki kez 400 µg budesonidi ya da plaseboyu 3 yıl boyunca alması planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların %71'i çalışmayı tamamlamış. Üç yılın sonunda budesonid grubunda FEV₁'de ortalama azalma 140 ml, plasebo grubunda ise 180 ml bulunmuş. Ancak iki grup arasında yeni ortaya çıkan kemik kırığı, hipertansiyon, postkapsüler katarakt, hipertansiyon, miyopati ve diyabet dağılımı açısından fark bulunamamıştır (139). Diğer çalışma ise, 359 KOAH'lı hasta üzerinde yapılan, randomize, 3 yıl süren prospektif bir çalışmadır. Günde 1200µg triamsinolon alan hasta grubu ile plasebo alan hasta grubu karşılaştırılmış. İlk grupta anlamlı derecede femur boynu KMD'sinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bununla birlikte, inhaler triamsinolonun akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatmadığı, ancak hava yolu reaktivitesi ve solunum semptomlarını düzelttiği, solunum problemlerinden dolayı sağlık hizmetlerinin daha az kullanıldığı gösterilmiştir. Bu yararları uzun dönem kullanımındaki potansiyel yan etkileriyle tartılarak göz önünde bulundurulmalıdır (138).

Kemik kitlesinde tek başına azalma asemptomatiktir ve morbiditeye neden olmaz. Fakat, osteoporozun sonucunda görülen kırık önemli bir düşünlük nedeni olabilir (127). Torakal vertebra kırıkları daha çok akciğer fonksiyonlarını etkilerken, kalça kırıkları,

harekette azalma ve önemli mortalite ile ilişkilidir (140,141,142). Vertebral kırıklar asemptomatik olabilirler ya da görüldükleri zaman hafif bir belirti verirler. Bununla birlikte, hem semptomatik hem de asemptomatik vertebra kırıkları sırt ağrısı ve azalmış fonksiyonel performansdan dolayı önemli morbidite nedeni olabilirler (143,144). Torakal vertebradaki kırıkların gelişimi sonucunda ortaya çıkan kifoz, akciğer volümünü azaltarak, restriktif ventilatuar probleme neden olur (140,145). Kalça kırığı, osteoporozun en ciddi sonucudur. Kalça kırığı riski KMD ile ters olarak bağlantılı olup, bir ya da birden fazla kronik hastalık varlığında kırık riski artmaktadır (146).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma grupları :

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen KOAH hastaları ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütüldü. Çalışmaya GOLD kriterlerine göre klinik ve spirometrik olarak KOAH tanısı konmuş 40 yaş üstü 60 erkek KOAH hastası alındı. KOAH hastalarından ardı ardına iki yıl, yılda üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmaları olanlar, kronik bronşit zemininde gelişen KOAH olarak değerlendirildi ve kronik bronşit grubu olarak adlandırıldı (grup1). Öksürük ve balgam öyküsü olmayan, nefes darlığı ön planda olan diğer 30 kişi de amfizematöz KOAH olarak değerlendirildi ve amfizem grubu olarak adlandırıldı (grup2). KOAH hastalarının kendi arasında ayrımı tamamen klinik olarak yapıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı 40 gönüllü çalışmaya alındı. Diyabetes mellitus, kanser, tiroid ve paratiroid hastalıkları gibi osteoporoz yapabilecek hastalıklar ve kardiovasküler hastalık, kas iskelet sistemi hastalığı, nörolojik hastalık gibi 6DYT sonuçlarını değiştirebilecek hastalığı olanlar ve genel durum bozukluğu olan KOAH olguları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmadan önce yerel etik kurula başvuru yapıldı ve onay alındı (EK-1). Çalışma protokolü hakkında tüm katılanlar bilgilendirildikten sonra onay formu okutulup imzalatıldı. Hastalara önce SFT ve 6 Dakika Yürüme Testi yapıldı, MMRC Dispne skorlaması yapıp, BODE indeksleri bakıldı, osteoporoz taraması için DEXA çekildi ve hastalardan kalsiyum (ca) ve parathormon (pth) bakılmak üzere kan alındı.

3.2 İncelemeler:

Solunum fonksiyon testleri:

Solunum Fonksiyon testleri, kliniğimiz Solunum Fonksiyon Testi laboratuvarında ATS kriterlerine uygun olarak ZAN 500 marka (nSpire Health GmbH,Oberthulba,Germany 2007) spirometri cihazı kullanılarak aynı teknisyen tarafından yaptırıldı. Spirometrik inceleme yapılırken hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istendi, Daha sonra alabilecekleri kadar derin bir soluk almaları ve birkaç saniye bekledikten sonra verebilecekleri maksimum

hızda nefes vermeleri söylenerek, expiryumun en az 6 saniyeden uzun süre devam etmesine veya volüm zaman eğrisinde düz plato oluşmasına dikkat edilerek test tamamlandı. Test teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek, FEV1/FVC oranı hesaplandı. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puff salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1 (% , lt) (Birinci saniyedeki expiryum volüm), FVC (% , lt) (zorlu vital kapasite) ve FEV1/FVC (%), değerleri ölçüldü.

6 dakika yürüme testi:

Test öncesi hastalara bilgi verilerek egzersiz detaylı olarak anlatıldı. Hastanemizin 30 metrelik kısmı işaretli koridorda 6 dakikada yürüyebildikleri kadar çok mesafe yürümeleri istendi. Devam edemeyeceklerini düşündüklerinde yavaşlayabilecekleri, durabilecekleri, iyi hissettiklerinde yeniden başlayabilecekleri anlatıldı. Hastaların yürüdükleri tur sayısı ve son turda kat ettikleri yol toplanarak metre olarak kaydedildi.

Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne Skalası:

5 basamaktan oluşan MMRC dispne skalası uygulanırken hastalardan kendilerinde dispne oluşturan aktivite düzeyini işaretlemeleri istenmiştir (Tablo 8). Bu skalada 0 dispne açısından en iyi, 4 ise en kötü durumu tanımlamaktadır.

BODE İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

KOAH'ın mortalite riskinin tahmini için geliştirilen BODE indeksini hesaplamak için her bir parametreye 0-3 arasında değerler verilerek toplam skor hesaplandı (Tablo 9). 0-10 arası skor elde edildi.

Biyokimyasal analizler:

Çalışmaya alınan olgulardan PTH ve kalsiyum düzeyi bakmak için venöz kan örnekleri alındı. Kanlar santrifüje edildi. PTH, Immulite 2000 systems marka cihazla ve aynı isimli kitle çalışıldı. Kalsiyum, Advia 1800 chemistry marka cihazla ve CA-R1 marka kitle çalışıldı. PTH düzeyi için 10-65 pg/mL aralığı, kalsiyum düzeyi için 8,60-10,00 mg/dL aralığı normal kabul edildi.

DEXA:

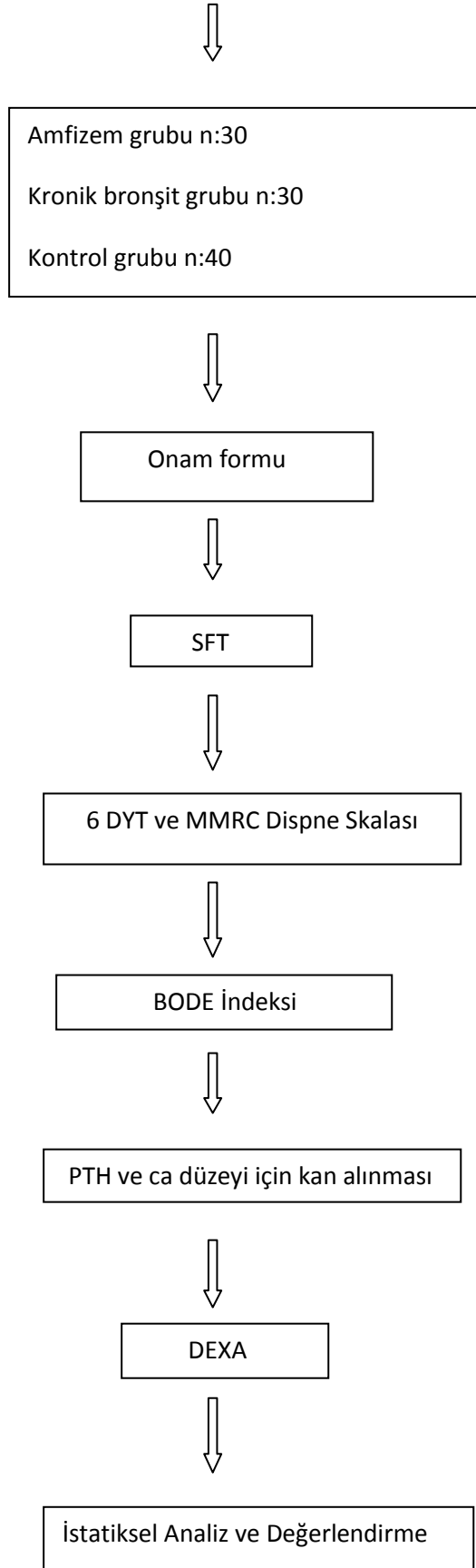
Çalışmaya katılan tüm olguların kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual- enerji X-ray absorbtometri (DEXA) yöntemi ile Hologic QDR 4500A (Hologic, Waltham, MA) cihazı kullanılarak omurga (Lomber 1-4) , femur ve femur boynu ölçüldü. Sonuçlar gr/cm² cinsinden değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamalarından ne kadar saptığı T skoru ile belirlendi. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanarak T skoru <-2,5 SD olanlar osteoporoz, -1 SD ile -2,5 SD arasında yer alanlar osteopeni olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler:

Amfizem, kronik bronşit ve kontrol grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, grupların karşılaştırılmasında Tukey çoklu karşılaştırma testi, kesikli tipteki (kategorik) değişkenlerin analizinde ki-kare bağımsızlık testi ve iki farklı grubun karşılaştırılmasında ise bağımsız iki örnek t-testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı, $p < 0,01$ çok anlamlı, $p > 0,05$ istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 20 (Statistical Package For The Social Sciences) istatistik paket programında yapılmıştır.

Şekil 2. Çalışma akış şeması

KOAH FENOTİPLERİNE GÖRE KEMİK DEMİNERALİZASYON SIKLIĞI



4. BULGULAR

Çalışma, dahil etme kriterlerine uyan 30 amfizematöz KOAH, 30 kronik bronşit zemininde gelişen KOAH ve 40 sağlıklı olgu olmak üzere toplam 100 olgu ile yürütüldü. Amfizem olgularının yaş ortalaması $64,3 \pm 10,13$ (45-82), kronik bronşit olgularının yaş ortalaması $63,13 \pm 9,62$ (45-81), kontrol grubunun yaş ortalaması $63,10 \pm 7,54$ (48-80) yıl olarak saptandı. KOAH grupları ile kontrol gruplarının yaş ortalaması benzerdi ($p=0,83$).

Vücut Kitle İndeksine bakıldığında amfizem grubunun Vücut Kitle İndeksi $22,6 \pm 4,32$ kg/m^2 , kronik bronşit grubunun $26,7 \pm 4,09$ kg/m^2 , kontrol grubunun ise $27,7 \pm 4,39$ kg/m^2 olarak saptandı. Vücut Kitle İndeksleri bakımından tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farklılığın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu ($p<0,01$) görüldü. Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ortalama grupları karşılaştırıldığında amfizem grubunun Vücut Kitle İndeksinin'nin diğer iki gruptan istatistiksel olarak çok anlamlı olarak ($p<0,01$) düşük olduğu saptandı (Tablo 13).

Olguların SFT'leri değerlendirildiğinde; amfizem grubunda; ortalama FEV1 (%) $58,2 \pm 16,4$, FEV1 (lt) olarak $1,72 \pm 0,56$, FEV1/FVC oranı $58,6 \pm 11,2$, kronik bronşit grubunda; FEV1 (%) $59,8 \pm 17,88$, FEV1(lt) olarak $1,77 \pm 0,57$, FEV1/FVC oranı $58,4 \pm 8,63$ olarak saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama FEV1 (%) $98,5 \pm 17,77$, FEV1 (lt) olarak $3,07 \pm 0,62$, FEV1/FVC oranı $79,3 \pm 6,94$ olarak saptandı. Amfizem ve kronik bronşit grubunun SFT değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Sigara kullanımı amfizem grubunda ortalama $42,06 \pm 18,83$ paket/yıl (10-80); kronik bronşit grubunda $35,16 \pm 16,50$ (10-68) iken; kontrol grubunda $13,12 \pm 10,46$ (0-40) olarak saptandı. Sigara içme öyküsü bakımından tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farklılığın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu ($p<0,01$) görüldü. Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ortalama grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun sigara içme öyküsünün, diğer iki gruptan istatistiksel olarak çok anlamlı farkla ($p<0,01$) düşük olduğu görüldü (Tablo 13).

Kan kalsiyum seviyeleri, amfizem grubunda ortalama $8,96 \pm 0,46$, kronik bronşit grubunda $9,02 \pm 0,63$, kontrol grubunda ise $9,15 \pm 0,42$ olarak saptandı. Kan kalsiyum seviyeleri

bakımından tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,19) (Tablo 13).

Kan parathormon seviyeleri, amfizem grubunda ortalama 61,66±27,98; kronik bronşit grubunda 52,65±19,15; kontrol grubunda ise 41,14±20,55 olarak saptandı. Kan parathormon seviyeleri bakımından tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farklılığın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu (p=0,001) görüldü. Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ortalama grupları karşılaştırıldığında amfizem grubu kontrol grubuna göre anlamlı farkla yüksek değerde (p<0,05) bulundu. Kronik bronşit grubuyla diğer gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Demografik ve Klinik Veriler Yönünden Karşılaştırılması

	Amfizem n:30	Kronik Bronşit n:30	Kontrol n:40	P değeri
Yaş* (yıl)	64,3±10,13 □	63,13±9,62 □	63,10±7,54 □	0,83
VKİ* (kg/m ²)	22,6±4,32 □	26,7±4,09 □	27,7±4,39 □	0,000
FEV1 *(lt)	1,72±0,56 □	1,77±0,57 □	3,07±0,62 □	0,000
FEV1 *(%)	58,2±16,46 □	59,8±17,88 □	98,5±17,77 □	0,000
FEV1/FVC*	58,6±11,2 □	58,4±8,63 □	79,3±6,94 □	0,000
Sigara paket/yıl*	42,06±18,83 □	35,16±16,50 □	13,12±10,46 □	0,000
Ca (mg/dL) *	8,96±0,46 □	9,02±0,63 □	9,15±0,42 □	0,19
PTH (pg/mL) *	61,66±27,98 □	52,65±19,15 □□	41,14±20,55 □	0,001

*Ortalama ± Standart sapma

Amfizematöz KOAH'lı hastalar GOLD evrelemesine göre 2'si (%6,6) evre I; 17'si (%56,6) evre II; 10'u (%33,3) evre III ve 1'i (%3,3) evre IV'de yer almaktaydı (Tablo 14).

Tablo 14. Amfizem grubunun spirometrik GOLD evreleri

AMFİZEM	n	%
EVRE I	2	6,6
EVRE II	17	56,6
EVRE III	10	33,3

EVRE IV	1	3,3
---------	---	-----

Kronik bronşit zemininde gelişen KOAH'lı hastalar GOLD evrelemesine göre 3'ü (%10) evre I; 18'i (%60) evre II; 8'i (%26,6) evre III ve 1'i (%3,3) evre IV'de yer almaktaydı (Tablo 15).

Tablo 15. Kronik Bronşit grubunun spirometrik GOLD evreleri

KRONİK BRONŞİT	n	%
EVRE I	3	10
EVRE II	18	60
EVRE III	8	26,6
EVRE IV	1	3,3

Amfizematöz KOAH ve kronik bronşit zemininde gelişen KOAH gruplarının 6 Dakika Yürüme Test'leri bağımsız iki örnek t testine göre karşılaştırıldığında anlamlı ($p=0,01$) farkla amfizem grubunda daha düşük saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Amfizem ve Kronik bronşit hastalarının 6 DYT

	Amfizem n:30	Kronik Bronşit n:30	P değeri
6 DYT*	377,63±93,29	423,46±82,83	0,01

*Ortalama ± Standart sapma

Yapılan ki kare bağımsızlık testine göre: amfizem ve kronik bronşit grupları arasındaki bir yılda geçirilen atak sayıları, acile başvuru sayıları, aldıkları tedavi süresi (yıl olarak), MMRC Dispne Skalası, BODE puanları bakımından ilişkileri anlamsızdı ($p>0,05$). Son bir yılda hastanede yatış süreleri bakımından amfizem ve kronik bronşit grupları karşılaştırıldığında anlamlı farkla ($p=0,02$) amfizem grupta daha fazla saptandı.

Kemik DEXA sonuçlarına göre lomber bölgede (L1-L4) amfizem grubunda %40 osteoporoz, %36 osteopeni; kronik bronşit grubunda %20 osteoporoz,%36 osteopeni; kontrol grubunda ise %12 osteoporoz,%43 osteopeni saptandı (Tablo 17).

Tablo 17.Olguların osteoporoz ve osteopeni yüzdeleri

%	L1-L4 (t' ye göre)			Femur boyun(t' ye göre)			Femur(t' ye göre)		
	OP	OS	N	OP	OS	N	OP	OS	N
Amfizem	40	36	24	24	36	40	20	30	50
Kronik bronşit	20	36	44	0	57	43	0	46	54
Kontrol	12	43	45	5	27	68	0	25	75

OP- osteoporoz , OS- osteopeni, N- normal

Lomber(L1-L4) KMY(gr/cm²) ortalama, amfizem grubunda 0,84±0,17, kronik bronşit grubunda 0,97±0,14, kontrol grubunda ise 0,95±0,17 olarak saptandı. Lomber t skoru ortalama amfizem grubunda -2,12±1,46 kronik bronşit grubunda -1,05±1,45, kontrol grubunda -0,79±1,55 bulundu. Lomber KMY ve lomber t skoru bakımından tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu (p<0,01) görüldü. Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ortalama grupları karşılaştırıldığında Lomber KMY ve lomber t skoru istatistiği bakımından amfizem grubunun diğer iki gruptan çok anlamlı farkla(p<0,01) düşük olduğu görüldü (Tablo 18).

Femur boyun KMY (gr/cm²) ortalama amfizem grubunda 0,72 ± 0,15, kronik bronşit grubunda 0,78 ± 0,10, kontrol grubunda ise 0,85 ± 0,15 olarak bulundu. Femur boyun t skoru ortalaması amfizemlilerde -1,37 ± 1,16, kronik bronşit grubunda-0,98 ± 0,79, kontrol grubunda ise -0,38 ± 1,18 saptandı. Femur KMY (gr/cm²) ortalaması amfizem grubunda 0,83 ± 0,18, kronik bronşit grubunda 0,91 ± 0,12, kontrol grubunda ise 0,97 ± 0,16 olarak bulundu. Femur t skoru ortalaması amfizemlilerde -1,2 ± 1,39, kronik bronşit grubunda -0,66 ± 0,92, kontrol grubunda ise 0,01 ± 1,15 bulundu. Femur boyun KMY, Femur boyun t skoru, Femur

KMY, Femur t skoru bakımından, tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldığında farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu ($p<0,01$) görülmektedir. Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ortalama grupları karşılaştırıldığında amfizem grubu en düşük değerde, kontrol grubu en yüksek değerde bulundu. Kronik bronşit grubunun ise diğer iki gruba arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Osteoporoz oranlarının karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı ve lomber bölge baz alındı. Amfizem grubunda osteoporoz, kontrol grubuna göre belirgin anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,008$). Amfizem grubunda osteoporoz sıklığı kronik bronşit grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,91$). Aynı şekilde, kronik bronşit grubunda da osteoporoz sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,394$) (Tablo 18).

Tablo18. Olguların Kemik Ölçüm Değerleri

	Amfizem n:30	Kronik Bronşit n:30	Kontrol n:40	P değeri
Lomber KMY(gr/cm^2)	0,84±0,17 □	0,97±0,14 □	0,95±0,17 □	0,005
Lomber t skoru	-2,12±1,46 □	-1,05±1,45 □	-0,79±1,55 □	0,001
Femur boyun KMY(gr/cm^2)	0,72±0,15 □	0,78±0,10 □□	0,85±0,15 □	0,001
Femur boyun t skoru	-1,37±1,16 □	-0,98±0,79 □□	-0,38±1,18 □	0,001
Femur KMY(gr/cm^2)	0,83±0,18 □	0,91±0,12 □□	0,97±0,16 □	0,003
Femur t skoru	-1,2±1,39 □	-0,66±0,92 □□	0,01±1,15 □	0,000
Lomber Osteoporoz yüzdesi	%40 □	%20 □□	%12□	0,008

Amfizem grubunda korelasyon bakıldığında: Lomber KMY (gr/cm^2) ile FEV1(%), BODE puan, VKİ, kan kalsiyum düzeyi, parathormon arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile FEV1/FVC, 6DYT arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile MMRC Dispne skalası, bir yılda geçirilen atak sayısı, bir yılda yapılan acil başvuru sayısı, son yılda hastanede yatış sayısı, toplam tedavi süresi (yıl), sigara (paket/yıl) arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

6DYT ile MMRC Dispne Skalası arasında çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,717$, $p = 0,000$).

MMRC Dispne Skalası ile FEV1(%) arasında çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,601$, $p = 0,000$).

6DYT ile FEV1(%) arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0,385$, $p = 0,036$).

Kronik bronşit grubunda korelasyon bakıldığında: Lomber KMY (gr/cm^2) ile FEV1(%), FEV1/FVC, MMRC Dispne skalası, VKİ, son bir yılda hastanede yatış sayısı, kalsiyum düzeyi, PTH arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile 6DYT arasında çok anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,007$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile BODE puan, bir yılda geçirilen atak sayısı, bir yılda yapılan acil başvuru sayısı, toplam tedavi süresi (yıl), sigara (paket/yıl) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,013$).

6DYT ile MMRC Dispne Skalası arasında çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,48$, $p = 0,000$).

MMRC Dispne Skalası ile FEV1(%) arasında çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,603$, $p = 0,000$).

6DYT ile FEV1(%) arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0,314$, $p = 0,036$).

Tablo 19. Amfizem ve Kronik Bronşit hastalarının Lomber KMY Korelasyon Grafiği

	Amfizem Lomber KMY	Kronik Bronşit Lomber KMY
FEV1(%)	r:0,28 p:0,13	r:0,06 p:0,63
FEV1/FVC	r:0,38 p:0,03	r:0,06 p:0,96
MMRC	r:-0,50 p:0,004	r:-0,24 p:0,06
6DYT	r:0,36 p:0,04	r:0,34 p:0,007
BODE Puan	r:-0,33 p:0,07	r:-0,32 p:0,013
VKİ	r:0,13 p:0,48	r:0,20 p:0,12
Atak	r:-0,65 p:0,000	r:-0,37 p:0,003
Acil	r:-0,65 p:0,000	r:-0,34 p:0,006
Yatış	r:-0,43 p:0,18	r:-0,23 p:0,07
Tedavi	r:-0,51 p:0,003	r:-0,37 p:0,003
Sigara	r:-0,64 p:0,000	r:-0,61 p:0,000

5. TARTIŞMA

Yakın zamana kadar KOAH tanımlamasında, zararlı partikül ve gaz inhalasyonunun temel olarak solunum sistemi üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır (147). Ancak giderek artan bulgular KOAH'ın akciğerdeki inflamasyonla birlikte sistemik anormalliklerle seyreden multisistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (6). KOAH'da komorbiteyi, hastalığın sistemik sonuçlarından ayıran tanımlama konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. KOAH'la komorbite arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiteler hastalığın klinik seyrini etkiler (148). En iyi tanımlanan komorbiditeler; kaşeksi, iskelet kası anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akciğer enfeksiyonları, kanser ve pulmoner damar hastalıklarıdır (70).

Hollanda'da kronik hava akım kısıtlamasına sahip (KOAH veya astım) ≥ 40 yaş olan 290 hasta ile 421 kontrol grubundaki hastaların kendi ifadelerine dayanan bilgilerle daha önceden tanı konulmuş olan 23 komorbitenin araştırıldığı bir çalışmada, en sık görülen hastalıklar; kas-eklem hastalıkları, hipertansiyon, insomnia ve kalp hastalıkları olup, bunlardan kas-eklem hastalıkları, insomnia, sinüzit, migren, depresyon, peptik ülser ve kanser prevelansının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (149). İtalya'da pulmoner rehabilitasyon programına alınan 2962 KOAH'lı hastada aynı yöntemle yapılan başka bir çalışmada, en sık saptanan komorbiteler hipertansiyon (%38,4), kalp yetmezliği (%14,7), diabet (%14,4), koroner arter hastalığı (%9,3), dislipidemi (%9,1), osteoporoz (%6,6) olarak saptanmıştır (150). Amerika Birleşik Devletleri'nin New Mexico eyaletinde yapılan, 200 KOAH'lı hasta ve aynı sayıdaki kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada, tıbbi kayıtların kullanılması yöntemi ile belirlenen komorbiteler içinde koroner arter hastalığı (%22), kalp yetmezliği (%13,5), lokal malign kanser (%18), majör nörolojik hastalık (%14), ülser veya gastrit (%32) prevelansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (151). Ülkemizde 406 KOAH hastasında, hastalardan edinilen bilgilerle komorbiteleri araştıran diğer bir çalışmadaki en sık komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%22), koroner arter hastalığı (%8,9), diabetes mellitus (%7,4), kanser (%6,4), kalp yetmezliği (%4,9) ve serebrovasküler hastalık (%2) idi (152). Cazzola ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı toplum tabanlı retrospektif bir çalışmada sağlık arama veritabanından elde edilen veriler kullanılarak KOAH ve komorbiteler arasındaki ilişki araştırılmıştır. 45 yaş ve üstü 341,329 kişinin incelendiği bu çalışmada KOAH'lı hastalarda komorbiteler arasında; DM %18,7, iskemik kalp hastalığı %15,9, osteoporoz %14,8, kardiak aritmi %13,6, kalp

yetmezliği %7.9, depresyon %7.4, pulmoner vasküler hastalık %2.1 metabolik sendrom %0.6 saptanmıştır (150).

KOAH'lı olgularda malnütrisyon ve kaşeksi %26-47 oranında görülür. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir, hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. VKİ 25 kg/m² altında olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının ya da son bir ayda %5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (116). Cifuentes ve ark. düşük vücut ağırlığının osteoporoz ve kırık riskini artırdığını göstermişlerdir (153). Cankurtaran ve ark. 65 yaş üstü 464 erkek hastayı taradıkları çalışmalarında düşük vücut ağırlığı ve düşük VKİ'yi erkekte osteoporoz açısından risk faktörü olarak bulmuşlardır (154). Bizim çalışmamızda amfizem grubunun VKİ 22,6±4.32, kronik bronşit grubunun VKİ 26,7±4,09, kontrol grubunun VKİ 27,7±4,39 saptandı. Amfizem grubunun VKİ diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farkla (p=0.000) düşük saptandı ve %40 osteoporoz yüzdesi ile en yüksek osteoporoz oranı amfizem grubunda görüldü.

Yapılan bir çalışmada, bilgisayarlı tomografi kullanılarak, torasik vertebranın kemik dansitesi ölçülmüş, amfizem ve kemik dansitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda amfizem grubunda daha yüksek çıkan osteoporoz prevalansı da bu çalışmayı desteklemektedir.

KOAH hastaları ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı ve sistemik inflamasyon gibi nedenlerle osteoporoz için risk faktörü taşımaktadır. Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda hafif evrede bile kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur (129). Kemik mineral dansitesi ölçümü ve osteoporoz tanısı WHO'ya göre kemik dansitometri (DEXA) ölçümü ile belirlenmektedir. 6112 kişilik TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasında da DEXA ölçümü ile KOAH'lı hastaların %70'inde osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır (93). Yapılan kesitsel bir çalışmada ise yaşları 50-70 arasında olan ağır KOAH'lılarda postmenopozal dönem, kalsiyum kullanımı, böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidi gibi diğer osteoporoz sebepleri dışlandıktan sonra osteoporoz prevalansı %44,8 olarak bulunmuştur (130). Yapılan çeşitli çalışmalarda osteoporoz prevalansı %36-56 olarak bildirilmiştir (156,157). Bizim çalışmamızda amfizematöz KOAH'da %40, kronik bronşit zemininde gelişen KOAH'da %20, kontrol grubunda ise %12 oranında osteoporoz prevalansı saptanmıştır. Osteoporoz oranlarının karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı ve lomber

bölge baz alındı. Amfizem grubunda osteoporoz, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,008$). Amfizem grubunda osteoporoz sıklığı kronik bronşit grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,91$). Aynı şekilde, konik bronşit grubunda da osteoporoz sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,394$).

Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivite ile doruk kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Vücut ağırlığını taşıma pozisyonunda yapılan aktivitelerin iskelet sağlığı için gerekli olduğu belirlenmiştir. Mekanik ağırlık taşıma stresi kemiğin yeniden yapılanmasına yaptığı etkiyle kemik gelişimi ve doruk kemik kütlesi formasyonunda ve aynı zamanda kemik kütlesinin korunmasında belki de en önemli ekzojen faktördür. Mekanik stres seviyesinin artmasına bağlı olarak kemik formasyonu ve kemik kitlesinin artmasına neden olan mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, mekanik strese bağlı olarak hidroksiapatit kristallerinde oluşan endojen piezoelektrisitlerin osteoblastları stimüle edebileceği ve yeni kemik oluşumunun hızlanabileceği öne sürülmüştür. Uzun süre yatak istirahati yapanlarda, güçsüz ve hemiplejik gibi durum nedeniyle immobilizasyonda kalanlarda kemik rezorpsiyonunda artma ve /veya kemik formasyonunda azalma meydana gelmektedir (158). Egzersizler, kasların kemikleri çekerek oluşturdukları stresler sonucu osteoblastik aktiviteyi artırır. Kasların güçlenmesi ile simülasyon artarak kemiklerin güçlenmesine neden olur. Düzenli yapılan egzersizlerin KMY artışı ile birlikte kalça kırığı riskini azalttığı bildirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda amfizematöz KOAH grubunun lomber KMY'si ve 6DYT arasında %36,2'lik anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,36$, $p=0,04$). Kronik bronşit zemininde gelişen KOAH grubunun lomber KMY'si ile 6DYT arasında %34'lük çok anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,34$, $p=0,007$). Amfizematöz KOAH ve kronik bronşit zemininde gelişen KOAH gruplarının 6 Dakika Yürüme Test'leri bağımsız iki örnek t testine göre karşılaştırıldığında anlamlı ($p=0,01$) farkla amfizem grubunda daha düşük saptandı ve osteoporoz prevalansının da amfizem grubunda daha fazla görülmesi diğer çalışmaları destekler tarzdaydı.

Sigara da osteoblastik aktiviteyi direkt baskılar. Sigara ve alkol kullananlarda genellikle iştahsızlık ve kötü beslenme mevcuttur. Bu nedenle kalsiyum ve vitamin D alımları da az olduğundan kemik mineral yoğunluğu düşme eğilimindedir (160). Sigara kan kortizol düzeyini artırarak D vitamininin etkin şekli olan 1.25(OH)2D3 dönüşümünü azaltmaktadır (161). Ortego-Centeno ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 20–45 arasında

değişen sigara içmeyen 26 kişi ile sigara içen 31 kişi olmak üzere toplam 57 sağlıklı erkek çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireylerin lomber ve proximal femur KMY'si DEXA kullanılarak ölçülmüş, biyokimyasal kemik markırları ve hormon profilleri çıkartılmıştır. Özellikle günde 20 adetten fazla sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre KMY'leri önemli derecede düşük bulunmuştur. Serum dihidroepiandesteron sülfat (S-DHEAS) sigara içenlerde daha düşük olmakla beraber femur KMY'si ile korele bulunmuştur. Sigara içmeyenlerde önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Sigara içme ile kemik kitlesinde azalma arasında önemli ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (162). Law ve Hackshaw tarafından yapılan meta analizde sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasındaki kemik yoğunluğu farkı 50 yaşına dek belirgin olmamakla birlikte, yaş artışı ile birlikte belirgin hale gelmeye başlamış ve 80 yaşında kalçadaki kemik mineral yoğunluğu sigara kullanmayanlarla karşılaştırıldığında kullananlarda daha düşük bulunmuştur. Mekanizma ne olursa olsun, veriler sigara kullananlarda kırık riskinin, aynı yaş, cinsiyet ve kemik mineral yoğunluğu değerine sahip sigara kullanmayanların riskinden daha fazla olduğunu göstermektedir (163). Bizim çalışmamızda da amfizematöz KOAH grubunun lomber KMY'si ile sigara arasında %64'lük çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,64$, $p=0,000$). Kronik bronşit zemininde gelişen KOAH grubunun lomber KMY'si ile sigara arasında %61'lik çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,61$, $p=0,000$). Çalışmamız, sigaranın osteoporoz için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Modifiye Medikal Research Council (MMRC) dispne skalası sağlık durumu skoru ve diğer dispne skalaları ile uyumlu olup uygulaması basittir (12,86). Eltayara, KOAH'lı hastalarda kronik dispne ile ekspiratuar hava akımı sınıflamasının ilişkisini incelediği 117 KOAH'lı hastayı kapsayan çalışmada, spirometrik parametreler, MMRC Dispne indeksi ve ayrıca tidal volümün ekspirasyon fazındaki basınçları incelemiş ve MMRC ile FEV1'in korele olduğunu saptamıştır (164). Sahebjami KOAH'lı hastalarda dispne hissini kilo kaybının da etkileyebileceğini varsayarak planladığı ve 90 KOAH'lı hastayı dahil ettiği çalışmada, MMRC dispne indeksini kullanmıştır. Tüm hastalarda MMRC ile ölçülen dispne ile VKİ, %FEV1, %FVC, %FEV1/FVC arasında anlamlı korelasyon saptamıştır (165). Climent ve ark. 32 KOAH hastası içeren çalışmada rehabilitasyon öncesi ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde MMRC'nin solunum fonksiyonlarıyla ilişkisi olmadığını saptamışlardır (166). Özalevli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada MMRC Dispne skalası ve FEV1 arasında

korelasyon görülmüştür (167). Bizim çalışmamızda da her iki KOAH grubunda MMRC Dispne skalası ve FEV1 arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

FEV1, KOAH'da tüm fizyopatolojik değişiklikler için global bir belirteç olarak kullanılmıştır. FEV1'in uzun dönemde aşırı düşmesi KOAH'ın patognomonik bir bulgusu olup mortalite ile gerçekten ilişkili olabilir, ancak kısa dönemde, alevlenme sırasında bile çok az değişir ve egzersiz toleransı ya da yaşam kalitesi gibi klinik bulgularla zayıf korelasyon gösterir. KOAH son yıllarda iyi tanımlandığı üzere, aynı zamanda akciğer dışı etkilerle seyreden bir hastalıktır. Bu nedenle, KOAH gibi karmaşık ve çok bileşenli bir bozuklukta tek bir global belirtecin ne kadar uygun olduğu tartışmalıdır. Semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilişkili belirteçlerin ölçümleri giderek daha fazla ilgi çekmekle birlikte, FEV1 dahil bu ölçümlerden hiçbirisi, tek başına KOAH'ın doğasını ve şiddetini yeterince açıklayamamakta; tedavi etkinliğini değerlendirmekte sınırlı yarar sağlamaktadır (168). Bu nedenlerle, son zamanlarda KOAH'ın çok bileşenli yapısı dikkate alınarak bu konuda daha kapsamlı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bunlardan en önemlisi, 2004 yılında yayımlanan ve mortalite tahminleri olarak bilinen belirteçlerden oluşan bir "bileşik belirteç" BODE indeksi'dir (86). BODE indeksi, KOAH'da VKİ, FEV1, nefes darlığı ve egzersiz kapasitesi belirteçlerinden oluşan bir bileşimdir. KOAH'da evre belirleme sistemi, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavinin uygulanması gibi klinik öneriler açısından yararlı olup, günümüze kadar olan rehberlerde KOAH evrelemede kullanılan başlıca parametre başta FEV1 olmak üzere, hava yolu obstrüksiyonunun derecesini yansıtan fonksiyonel parametreler olmuştur. Çalışmamızda FEV1 esas alınarak yapılan GOLD evrelemesine göre Amfizematöz KOAH'lı hastaların 2'si (%6,6) evre I; 17'si (%56,6) evre II; 10'u (%33,3) evre III ve 1'i (%3,3) evre IV'de yer almaktaydı. Kronik bronşit zemininde gelişen KOAH'lı hastalar GOLD evrelemesine göre 3'ü (%10) evre I; 18'i (%60) evre II; 8'i (%26,6.) evre III ve 1'i (%3,3) evre IV'de yer almaktaydı BODE indeksi ile yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının izlemi, hastane yatışlarını ve ölüm risklerini öngörmeye FEV1'den daha üstün olduğu yönündedir (86,78). Celli ve ark.nın, 1997 ila 2002 yılları arasında 625 KOAH hastası üzerinde İngiltere, İspanya ve Venezuela'daki çeşitli kliniklerde yaptıkları çalışmada, BODE indeksinin KOAH hastalarında solunumsal nedenlerden ölüm riskini belirlemede FEV1'den daha iyi bir evreleme sistemi olduğu vurgulanmıştır (86). Ong KC ve ark. 127 KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, BODE indeksinin hastaneye yatışı belirlemede FEV1'den daha iyi bir

belirteç olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca BODE indeksinin ölüm riskini öngörmeye GOLD sınıflamasından daha iyi bir öngörü sağladığı gösterilmiştir (169). Gross NJ'nin yaptığı BODE indeksine ait geçerlilik çalışmasında, BODE indeksinin mortaliteyi tayin etmede FEV1'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BODE'nin spesifik ekipman gerektirmeyen, basit bir test olduğu ve yaygın kullanılabilmesi vurgulanmıştır (170,168). Cote ve ark'nın 205 KOAH hastasında yaptıkları çalışmada ise BODE indeksinin KOAH ataklarının etkilerini ve hastalık progresyonunu değerlendirmede, duyarlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (171). Biz çalışmamızda Lomber KMY(gr/cm²) ile BODE puan arasında korelasyon olup olmadığına baktık. Amfizematöz KOAH grubunda korelasyon saptanmadı (r=0,033, p=0,07). Kronik bronşitli KOAH grubunda ise Lomber KMY(gr/cm²) ile BODE puan arasında %32'lik anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,32, p=0,013).

KOAH'lı hastalarda nefes darlığını azaltmak, obstrüktif durumu iyileştirmek amacıyla sistemik ve inhaler kortikosteroid kullanılmaktadır. Kortikosteroidin solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olmasına karşın osteoporoz gibi çok ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. KOAH'lı hastalarda uzun süre ve yüksek dozda oral ve/veya inhale kortikosteroid kullanımının osteoporozu yol açtığı belirtilmiştir (9,172). Büyük bir vaka-kontrol çalışmasında yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanımı ve osteoporotik fraktür arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (173). HUNT çalışmasında inhale kortikosteroid ile düşük KMY arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Ancak inhaler kortikosteroidin tipi ve KMY arasında bir fark saptanmamış (174). İnhaler kortikosteroidin KMY üzerinde etkisini gösteren en uzun çalışma olan EUROSCOP çalışmasında günde 800 µg yüksek dozda uzun süre inhaler steroid tedavisinin KOAH hastalarında KMY ve kırık oranlarına bir etkisi saptanmamıştır (175). Amfizematöz_KOAH'da; Lomber KMY(gr/cm²) ile bir yılda geçirilen atak sayısı ile arasında %65'lik çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,65 p=0,000). Lomber KMY(gr/cm²) ile bir yılda yapılan acil başvuru sayısı arasında %65'lik çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,65 p=0,000). Lomber KMY(gr/cm²) ile son bir yılda hastanede yatış sayısı ile arasında %43'lük anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,43, p=0,018). Lomber KMY(gr/cm²) ile toplam tedavi süresi (yıl) arasında %51,9'lük çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,519, p=0,003). Kronik Bronşit zemininde gelişen KOAH'da Lomber KMY(gr/cm²) ile bir yılda geçirilen atak sayısı ile arasında %37'lik çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,37 p=0,003). Lomber KMY(gr/cm²) ile bir yılda yapılan acil başvuru sayısı arasında %34'lük çok anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0,34

p=0,006).Lomber KMY(gr/cm^2) ile son bir yılda hastanede yatış sayısı ile arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,23$, $p=0,07$). Lomber KMY(gr/cm^2) ile toplam tedavi süresi (yıl) arasında %37,2'lik çok anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,372$, $p=0,003$). Biz, hastalara hangi ilacı, hangi dozda, kaç yıldır kullandığını sorduğumuzda, sık ilaç değiştirme, uzun yıllardır tedavi görme, ek hastalıklardan dolayı başka ilaçlar da kullanma ve eğitim seviye farklılığı gibi nedenlerden dolayı %100 objektif yanıtlar alamadık. Bu yüzden tedavi süresini yıl olarak sorguladık ve her iki KOAH grubunda alınan tedavi süresi ile KMY arasında çok anlamlı negatif bir ilişki saptadık. Çalışmalarımız sonucunda çıkan acil başvuru, hastanede yatış ve bir yılda geçirilen atak sayısı ile KMY arasındaki anlamlı negatif korelasyonun nedenini acilde ve hastanede yatış sırasında kullanılan inhaler ve sistemik kortikosteroid olarak düşündük.

KOAH hastalarında dispne ve periferik kaslarında güçsüzlüğe bağlı olarak egzersiz toleransı azalmaktadır. Egzersiz toleransında azalma nedeniyle hastalar evlerinde yaşamayı tercih etmektedirler (172). Egzersiz toleransında azalma ve sedanter yaşam tarzı D vitamin (vit D) yetmezliğine yol açmaktadır. Vit D eksikliği, güneş ışığından yeterli derecede faydalanamama ve/ veya diyetle alımın düşük olmasına bağlıdır. KOAH hastalarında da vitamin D eksikliğinin osteoporozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (172). Vit D düşüklüğü, sekonder olarak PTH'da yüksekliğe yol açabilmektedir. Çalışmamızdaki amfizematöz KOAH hastalarının aktivite düzeyi kronik bronşitli KOAH hastalarına göre daha düşüktü, kan kalsiyum düzeyleri bakımından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. PTH seviyesi bakımından amfizematöz KOAH grubunun diğer iki gruptan istatistiksel olarak çok anlamlı farkla ($p<0,01$) yüksek olduğu görüldü. Ancak çalışmamızda vit D seviyelerinin ölçülmemiş olması çalışmamızın bir eksikliği olarak söylenebilir.

Çalışma sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır. Bunlardan birincisi fenotip ayrımının akciğer grafisi çekilmeden klinik ve semptomlara dayanarak yapılmış olmasıdır. Hastalardan ardı ardına iki yıl, yılda üç aydan uzun süren öksürük, balgam şikayeti olanlar kronik bronşit zemininde gelişen KOAH olarak değerlendirilip, öksürük balgam şikayeti olmayıp nefes darlığı ön planda olanlar amfizematöz KOAH olarak sınıflandırılmıştır. İkinci kısıtlılık ise çalışmanın sadece erkekler üzerinde yürütülmüş olmasıdır.

Sonuç olarak, Amfizematöz KOAH grubunda kronik bronşitli KOAH grubuna göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna rastlandı. Amfizematöz KOAH hastalarında kemik

mineral yoğunluğu kaybının daha fazla olmasının nedenini, 6 dakika yürüme testlerinin daha düşük olması nedeni ile osteoblastik aktivitenin azalmasına, vücut kitle indekslerinin daha düşük olmasına, verilen anamneze göre hastaneye yatış sıklığının fazla olması ve dolayısı ile kortikosteroid tedavisini daha fazla almış olmalarına bağlayabiliriz.

6. KAYNAKLAR

- 1- The 2011 version of the Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD is available at www.goldcopd.org.
- 2-Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020:Global Burden of Disease Study.Lancet 1997;349:1498-1504.
- 3-Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S, Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27:397-412.
- 4- 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.
- 5- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.Global strategy for the diagnosis ,management and prevention of chronic obstructive pumonyary disease 2001,2006,2009(update).www.goldcopd.org.www.goldcopd.com
- 6-Agusti AGN, Noguera A,Sauleda J, Sala Pons EJ, Busquets X.Systemic Effects of chronic obstuructive pulmonary disease.Eur Respir J 2003;21:347-60.
- 7-Agusti A. Thomas A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:478-81.
- 8-Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflamation: a systemic review and a metaanalysis. Thorax 2004;59:574-580.
- 9-Ionescu A.A,Schoon E.Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease . Eur Resp J 2003;22:64-75.
- 10-GrossNJ. Extrapulmonary Effects of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2001;7:84-92.
- 11-Sin DD,Man JP,Man SF:The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease.Am J Med 2003;114 :10-14.
- 12-Fletcher C Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1997; 1: 1645-8.
- 13- Tatlıcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Umut S, Erdiñç E (Ed), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A. Ş. 2000; 1-7.
- 14- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.

- 15- 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.
- 16-Global strategy for the diagnosis,management and prevention of COPD NHLB/ WHO Workshop Report. Update 2004. Available from <http://www.goldcopd.org> 2003-2004
- 17- Mirici A.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanımlama ve Ayırıcı Tanı.Eds. Umut S, Erdiñç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.Türk Toraks Derneği Kitapları.Sayı 6.Galenos Yayıncılık San. Tic.Ltd Şti 2008;1-9.
- 18-Menezes AM;Perez-Padilla R,Jardim JR;Muino A,Lopez MV,Valdivia G,Montes de Oca M,Talamo C,Hallal PC,Victora CG,Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study):a prevalence study.Lancet 2005;366:1875-81.
- 19-Hardie JA;Buist AS,Vollmer WM;Ellingsen I,Bakke PS,Murk O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002;20:1117-22.
- 20-Hnizdo E, Glingmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2006;3:95-100.
- 21-Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD:systemic review and meta-analysis.Eur Respir J.2006;28:523-32.
- 22- Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. Chest 2007; 131:60-67.
- 23-Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741–50.
- 24- Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; 24:3-18.
- 25 - Kocabaş A. Hancıoğlu A, Türkyılmaz S, Ünalın T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstrac Issue):A543.
- 26-Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al.Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease Eur Respir J 2006;27:188-207.
- 27- 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.

- 28- 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.->)
- 29- Kocabas A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti 2008; 10-22.
- 30- Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 2006; 38: 41-70.
- 31- Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. Eur Respir J 2003; 22: 809-14.
- 32-World Health Organization. 2003 Tobacco World Atlas. www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/ Date last accepted July 20, 2007)
- 33-American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.)
- 34- Samurkaşolu B.Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.Saryal SB, Acıcan T.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara:Bilimsel Tıp Kitabevi 2003;12-32.
- 35- 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.
- 36-The National Awareness Panel. Guidelines for the early detection and management of COPD. J Respir Dis 2000;21:5-21.
- 37-Purge, PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1994; 7: 1032-4.
- 38-Humerfelt, S., Gulsvik, A., Skjaerven , R., Nilssen, S., et al. Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupatioanal exposures in men of an urban community. Eur Respir J 1993;6:1095-103.
- 39-Ezzati M. Indoor air pollution and health in developind countries Lancet 2005; 366: 104-6.
- 40- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline FEV1: new insight into gender differences.Eur Respir J 1994; 76: 1056-61.
- 41-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.
- 42-Sanjay, S. Bacterial infection and the Pathogenesis of COPD.Chest 2000; 117: 286-91.

- 43-Varraso , R., Fung, TT., Hu, FB., Willet , W., Camargo, CA . Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007; 62: 786-91.
- 44-Kocabaş , A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı : Epidemiyoloji ve doğal gelişim.(dü.) S Umut ve E. Erdinç. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. s.I. : Toraks Kitapları , 2000; 8-25.
- 45- Thurlbeck WM.Pathology of chronic obstruction.*Chest* 1990;97:6-10.
- 46-Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:17-20.
- 47- Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ. Drazen JM. Rennard S. Thomson NC (eds), *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Pres, 2002:261-71.
- 48-Janof A. Elastases and emphysema. Current assesment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1995; 132: 417-33.
- 49-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.
- 50-Hautamaki RD. Kobayashi DK. Senior RM. Et al: Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277:2002-4
- 51-Hansel TT. Peter JB. Eds. (Kocabaş A.(çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. London UK: 2004; 21-115
- 52-Church F. Pryor W.A: Fre-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications. *Environmental Healty Perspectives*, 1995; 64: 111-26.
- 53-Pryor W.A. Godber S.S. Noninvasive Measures of Oxidative Stress Status in Humans. *Fre Radical Biology and Medicine*, 2001; 10:177-84.
- 54-Dekhuijzen P.N.R. Aben K.K.A. Dekker I. Et al. Increased Inhalation of Hydrogen Peroxide in Patients with Stable un unstable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 1996; 154:813-6.
- 55-Ludwig P.W. Hoidal J.R. Alterations in Leukocyte Oxidative metabolisms in Cigarette Smokers. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1992; 126:977-80.
- 56-Gump D.W. Phillips C.A. Forsyth B.R. et al. Role of Infection in Chronic Bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1996; 113: 465-74.
- 57-Tager I. Speizer F.E. Role of Infection in Chronic Bronchitis. *N. Engl. J. Med*. 1995; 292: 563-9.

- 58-Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB. Acıcan T. (eds), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21-33.
- 59- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
- 60 -Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.
- 61- Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
- 62- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
- 63- O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
- 64 - O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
- 65- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
- 66- Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
- 67- Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 379-404.
- 68- Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3: 469-82.
- 69- Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
- 70-Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
- 71- Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-96
- 72- Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-62

- 73-Celli BR ,MacNee W.Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD:a summary of the ATS/ERS position paper.Eur Respir J 2004;23:932-46
- 74- NICE Guideline: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. National Clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004; 59; 1-6
- 75-Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. In Fauci AS, Braunwald E et al. Principles of Harrison's internal Medicine 17 th edition, Mc Graw Hill Co. 2008; 1635-1642.
- 76- Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease. Investigations and Assessment of severity. Management of Chronic obstructive pulmonary disease,ed: Postma DS, Siafakas NM, European Respiratory Monograph volumu 3, monograph 7, 1998; 25-40.
- 77- Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Pulmonary Diseases and Disorders. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
- 78- Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. Am J Resp Crit Care Med 1995; 152: S78-S121.
- 79- Akman C. KOAH'da radyolojik bulgular. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.
- 80- Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. AJR Am J Roentgenol 1997;169:637-47.
- 81-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.
- 82-Hansell DM. Diseases of the airways. In:Armstrong P. Wilson AG. Dee P. Hansell DM.(eds). İmaging of the diseases of the chest. 3rd ed. UK: Mosby,2000; 893-948.
- 83- Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. Am J Med 1997;82:998-1006
- 84- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
- 85- Demir G, Akkoca G, Doğan R, Saryal S, Karabıyıkoğlu G. KOAH'da dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2003; 51: 365-372

- 86- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012
- 87- American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 88- Calverley PMA, Pearson MG. Clinical and Laboratory Assessment. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2nd edition. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (Eds). Arnold. London, 2003: 282-309
- 89- Martinez F.J, Foster G, Curtis J.L, Criner G, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-1334.
- 90- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1998; 278: 1355-1360.
- 91- Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-90
- 92- Yang IA, Fong KM, SimEH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr18; 2: CD002991.
- 93- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
- 94- van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.].
- 95- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
- 96- Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.
- 97- Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.

- 98- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
- 99- Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
- 100- Welte T. Optimizing treatment for COPD: new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1136-49.
- 101-O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
102. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroids use in chronic obstructive pulmonary disease and risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-6.
103. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
- 104-Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 252-6.
- 105- Süerdem M. Koah'ta atak ve tedavisi. In: Umut S. Yıldırım N; eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul 2005: 146-60
- 106- Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
- 107-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.
- 108-Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-9.
- 109-Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
- 110-Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.

- 111-Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
- 112-de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-43.
- 113-Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
- 114-Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-20.
- 115-Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280-5.
- 116- Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:53–59.
- 117- Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-71.
- 118-Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *AmJ Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- 119- Gürgün A, Gürgün C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
- 120- Poulain M, Douchet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
- 121-Köktürk N, Kırıçoğlu Erel C, Öztürk C. Akciğer kanseri mole- küler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: Özel Sayı 1: 127-38.
- 122-Köktürk N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbiditeler. In: Umut S, Erdinç E ed. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Toraks Kitapları, İstanbul: Galenos; 2008: 361-73.*
- 123-Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-9.
- 124-Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic diseases in COPD. *Eur Respir J* 2006; 6: 390-6.

- 125-McNicholas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15: 180: 692-700.
- 126-Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457-9.
- 127-Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest*. 2002; 121: 609-621
- 128- Mcevoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998 March; 157: 704-709.
- 129-Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 122-7.
- 130-Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-85.
- 131-Carter JD, Patel S, Sultan FL. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; 102:1165-72.
- 132-Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1286-93.
- 133- Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. *Chest*. 1999; 116: 1616-1624.
- 134-Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94; 1079-1084.
- 135- Praet JP, Peretz A, Rozenberg S, Famaey JP, Bourdoux P. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int*. 1992 Sep;2(5):257-61.
- 136- Adinoff AD and Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*. 1993; 309:265-268.
- 137-Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom*. 1998 Jan;1(1):65-73.
- 138- Wise R, Connet J, Weinmann G, et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1902-1909.

- 139- 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.
- 140- Leech JA, Dulberg C, Kellie S, et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:68-71.
- 141- Lisboa C, Moreno R, Fava M, et al. Inspiratory muscle function in patients with severe kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:68-71.
- 142- Passeri G, Pini G, Troiano L, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5109-15.
- 143- Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med.* 1993; 94:595-601.
- 144- Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998; 128:793-800.
- 145- Culham EG, Jimenez HA, King CE. Thoracic kyphosis, rib mobility, and lung volumes in normal women and women with osteoporosis. *Spine.* 1994; 19:1250-1255.
- 146- Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic. *J Bone Miner Res.* 1998; 13:918-924.
- 147- Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007; 370: 797-9.
- 148- Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008; 5:235-56.
- 149- Manen V, Bindels P.J.E, Jzermansa I, Zeeb J.S, Bottemac, Schadéa E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54: 287-293.
- 150- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri L M, Clini E M. Role of Comorbidities in a Cohort of COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2008; 63:487-492.
- 151- Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160:2653-2658.

- 152- Çilli A, Uslu A, Ögüç C, Özdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks* 2004; 52; 1:52-55
- 153- Cifuentes M, Tohson MA, et al. Positive correlation between body weight and bone mass. *Osteoporos Int* 2003; 14: 116-22.
- 154- Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Oyan B, et al. General characteristics clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:108-15.
- 155- Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis asses.
- 156- Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Heidendal GAK, Wouters EFM. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1298–303.
- 157- Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999;116:1616–24. sed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134:1244-9.
158. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001; 6:128–132.
159. Yamazaki S, Ischimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia /osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22:500–508.
- 160- Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 2001;74 : 694-700 .
- 161- Yazgan F.;Osteoporozlu olgularda ya'am kalitesi ve etkileyen etmenlerin incelenmesi;Yksek lisans tezi,Ege niversitesi Salk Bilimleri Entits,hemşirelik program,izmir,2003
- 162- Ortego-Centeno N, Munoz-Tores M, Joder E, Hernandez -Quero J, Jurado-Duce A. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:496-500.
- 163- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA et al. Sigara kullanımı ve kırık riski: bir meta analiz. *Osteoporosis Int* 2005; 16:155-162.

- 164- Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Am J Respir Crit Care Med 2002;154:1726-1734.
- 165- Sahebji h, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:886-890.
- 166- Climent DF, Gallais D, Varray A. Factor analysis of quality of life, dyspnea and physiologic variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil. 2001;80:113-120.
- 167- Özalevli S, Uçan E. Comparison of the different Dyspnea Scales in chronic obstructive pulmonary disease. Toraks Dergisi 2004;2:90-94.
- 168- Gross N. Outcome measures for COPD treatments, a critical evaluation. J of COPD 2004; 1: 141 – 157.
- 169- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest 2005 Dec; 128(6): 3810–6
- 170- Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J 2006 May; 27(5): 902-7.
- 171- Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. Chest 2007 Mar; 131(3): 696–704.
- 172- Biskobing DM. COPD and osteoporosis. Chest 2002; 121: 609-20.
- 173- de Vries F, van Staa TP, Bra ke MS, Cooper C, Le ufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. Eur Respir J 2005;25(5):879-84.
- 174- Langhammer A, Norjavara E, de Verdier MG, Johnsen R, Bjermer L. Use of inhaled corticosteroids and bone mineral density in a population based study: the Nord-Trønde lag Health Study (the HUNT Study). Pharmco epidemicol Drug Saf 2004;13(8):569-79.
- 175- Pauwels RA, Anthonisen N, Bailey WC, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Executive Summary. 2005.

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.KSÜ.0.20.05.18/33

26.07/2011

Konu : Kurul Kararı

Sayın, Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulumuzun 01/07/2011 tarih ve 2011/05 sayılı oturumunda alınan 3 nolu kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.


Doç. Dr. Metin KILINÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

KARAR 3:

Fakültemiz öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN tarafından 23.06.2011 tarihinde Kurulumuza sunulan “KOAHA Fenotipleri ile Kemik Demineralizasyonu Arasındaki İlişki” isimli araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmanın Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun usul ve ilkelerine uygun olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU İZİN VE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmacının Başlığı	"KOAH Fenotipleri ile Kemik Demineralizasyonu Arasındaki İlişki"
	Sorumlu Araştırmacı	Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN
	Protokol No	15
	Başvuru Tarihi	23.06.2011

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2011/05 Karar No: 3 Tarih: 01.07.2011
	Fakültemiz öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan "KOAH Fenotipleri ile Kemik Demineralizasyonu Arasındaki İlişki" isimli araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmanın Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun usul ve ilkelerine uygun olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
---------------	--------------------------------------------------------

Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Çiğdem Hatun DOĞAN Üye	Avukat	K.S.Ü. Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Müjde DEĞİRMENCİ Üye	Eczacı	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Mehmet Tamer BAL Üye	Öğretmen	Özel Rabia ARIKAN İO.	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	AYRILDI
ŞERH (VARSA)					

*Araştırma ile ilişki

** Toplantıya Katılım

KLİNİK ARAŞTIRMALAR BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'KOAH fenotipleri ile kemik demineralizasyonu arasındaki ilişki' dir

Bu araştırmanın amacı, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) sistemik bir hastalıktır. Kardiyovasküler sistem ve kas-iskelet sistemi tutulumu sıktır.KOAH'ı öksürük ve balgamın ön planda olduğu kronik bronşit zemininde gelişen KOAH ve nefes darlığının daha çok ön planda olduğu amfizematöz KOAH olarak iki fenotipe ayırmaktayız.Burdan yola çıkarak çalışmamızda KOAH fenotiplerine göre kemik deminralizasyonu sıklığını tespit etmek ve buna bağlı olarakda erken evrede osteoporozu olan hastaları tespit edip gerekli önlemleri almayı amaçlamaktayız

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz . Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda size verilen hizmetler (tanı, tedavi v.s) aksamayacaktır.Osteoporoz için kullanacağımız DEXA tetkikinde size zarar verecek düzeyde radyasyon almayacaksınız. Bir PAAC 'de(postero-anterior akciğer filmi)hastanın aldığı radyasyon oranı :50 mikro Sv iken,DEXA Total Body de aldığı radyasyon oranı:0,37 Sv 'dir

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmaya katıldığınız için sizden ek ücret alınmayacaktır ve size bir ödeme yapılmayacaktır.Çalışmaya katılırsanız önce size BODE indexi kriterleri yapılacak ve kemik yoğunluğu ölçümü için kemik dansitometresi (DEXA) ölçümü yapılacaktır.

Katılımcının beyanı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullar altında, bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacı Doktorun:

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Telefon: