

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STABİL KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALARINDA KLİNİK
PARAMETRELERİN VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
PULMONER HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİSİ**

DR.HÜSNÜ BAYKAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. EMEL BULCUN

KIRIKKALE

2013

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: **28.10.2013**

Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D.
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Aydanur Ekici
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D.
Üye

Yrd.Doç.Dr. Emel BULCUN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, yansıttığı bilimsel bakış açısı ile klinik tecrübe kazanmamı sağlayan, çalışkanlık ve dürüstlük adına kendisini her zaman örnek alacağım, zekasına, iş takibine ve vakaları sonuçlandırabilme yeteneğine hayran kaldığım değerli hocam Prof.Dr. Mehmet EKİCİ'ye,

Kendisini tanımak ve birlikte çalışmaktan dolayı kendimi şanslı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, incelikleri düşünme adına örnek aldığım Prof.Dr.A.Fusun Kalpaklıoğlu'na,

Asistanlık eğitimi boyunca bilgilerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, klinik ve poliklinik çalışmalarında göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof.Dr. Aydanur EKİCİ'ye

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsüyle klinikte her zaman yanımda olan, merhamet ve sevecenlik adına kendisini örnek aldığım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Emel BULCUN'a

Tez çalışmalarım sırasında bana büyük yardımı olan Kardiyoloji AD. Öğretim üyeleri ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın laboratuvar çalışmasını gerçekleştiren sayın Prof.Dr. Üçler KISA, sayın Dr. Mustafa ÜNLÜ'ye ve laboratuvar çalışanlarına,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım, hemşire ve tüm hastane personeline;

Her zaman destek ve sevgisini yanımda hissettiğim anneme,

İlgi, anlayış, sabır ve fedakarlığı ile bana her zaman destek olan eşim Duygu BAYKAL'a

En içten duygularıyla, Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.3. Risk Faktörleri

2.1.3.1. Genetik Faktörler

2.1.3.2. Sigara

2.1.3.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

2.1.3.4. İç ve Dış Ortamdaki Hava Kirliliği

2.1.3.5. Akciğer Gelişimi

2.1.3.6. Yaş

2.1.3.7. Cinsiyet

2.1.3.8. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

2.1.3.9. Sosyo-Ekonomik Durum

2.1.3.10. Beslenme

2.1.3.11. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. KOAH'da İnflamasyonda Rol Alan Hücreler

2.1.4.2. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

2.1.4.3. Oksidatif stres

2.1.5. Patofizyoloji

2.1.5.1. Hava Yolu Kısıtlanması ve Hava hapsi

2.1.5.2. Gaz Değişim Anormallikleri

2.1.5.3. Mukus Aşırı Sekresyonu

2.1.5.4. Pulmoner Hiperinflasyon

2.1.5.5. Diyastolik Disfonksiyon

2.1.5.6. KOAH'da Sistemik Etkiler

2.1.6. KOAH Fenotipleri

2.1.7. KOAH'da Kliniği, Semptomlar ve Fizik Muayene

- 2.1.7.1. Semptomlar
- 2.1.7.2. Fizik muayene
- 2.1.8. KOAH'IN Tanı Yöntemleri
 - 2.1.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)
 - 2.1.8.2. Bronkodilatör Yanıtın Değerlendirilmesi (Reversblite testi)
 - 2.1.8.3. Havayolu Direnci
 - 2.1.8.4. Akciğer Volümleri
 - 2.1.8.5. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)
 - 2.1.8.6. Solunum Kas Gücünün Değerlendirilmesi
 - 2.1.8.7. Arter Kan Gazları (AKG)
 - 2.1.8.8. Egzersiz Testleri
- 2.1.9. Radyolojik Bulgular
 - 2.1.9.1. Akciğer Grafisi
 - 2.1.9.2. Bilgisayarlı Tomografi
- 2.1.10. KOAH'da Sistemik Belirtiler
 - 2.1.10.1. Kilo kaybı ve Kas Disfonksiyonu
 - 2.1.10.2. Anemi
 - 2.1.10.3. Osteoporoz
 - 2.1.10.4. Depresyon ve Anksiyete
 - 2.1.10.5. Endokrin bozukluklar
 - 2.1.10.6. Obsraktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)
 - 2.1.10.7. Kardiyovasküler hastalıklar
 - 2.1.10.8. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH)
- 2.1.11. KOAH Tedavisi
 - 2.1.11.1. Sigaranın Bıraktırılması
 - 2.1.11.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Kontrolü
 - 2.1.11.3. İlaç Tedavisi
 - 2.1.11.4. Yen Bronkodilatör İlaçlar
 - 2.1.11.5. Anti-inflamatuar Tedavi
 - 2.1.11.6. Fosfodiesteraz İnhibitörleri
 - 2.1.11.7. Aşılar
 - 2.1.11.8. Pulmoner Rehabilitasyon

- 2.1.11.9. KOAH Atak Tedavisi
 - 2.1.11.9.1. Evde atak Tedavisi
 - 2.1.11.9.2. Hastanede Atak Tedavisi
 - 2.1.11.9.3. Hayatı Tehdit Eden Atakların Tedavisi
 - 2.1.11.9.4. Cerrahi Tedavi
- 2.1.12. KOAH'da İzlem
 - 2.1.12.1. Spirometrik Ölçümlerin İzlemi
 - 2.1.12.2. BODE İndeksi ve MRC Skoru
 - 2.1.12.3. Hastalığa Özel Sağlık Durum Ölçekleri (CAT)
 - 2.1.12.4. Semptomların İzlemi
 - 2.1.12.5. İlaç Tedavisi ve Diğer Medikal Tedavilerin İzlemi
- 2.1.13. KOAH Takibinde Kullanılan Anketler
 - 2.1.13.1. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)
 - 2.1.13.2. Dispnenin Değerlendirilmesi (MRC ölçeği)
- 2.1.14. KOAH'da Pulmoner Arteriyel Hiirtansiyon (PAH)
 - 2.1.14.1. Tanım
 - 2.1.14.2. Patohistoloji
 - 2.1.14.3. Klinik
 - 2.1.14.4. Fizik Muayene
 - 2.1.14.5. Tanısal Yaklaşım
 - 2.1.14.5.1. Radyoloji
 - 2.1.14.5.2. Elektrokardiyografi (EKG)
 - 2.1.14.5.3. Solunum Fonksiyon Test (SFT) / Arter Kan Gazı (AKG)
 - 2.1.14.5.4. Ekokardiyografi (EKO)
 - 2.1.14.5.5. Biyobelirteçler
 - 2.1.14.5.6. Sağ Kalp Katetризasyonu
 - 2.1.14.6. Tedavi
- 2.1.15. KOAH'da Sistemik İnflamasyon
 - 2.1.15.1. Sistemik İnflamasyonun Kaynağı
 - 2.1.15.2. C-Reakt
 - 2.1.15.3. Klinik
 - 2.1.15.4. Nitrik Oksit (NO)

- 2.1.16. NT-proBNP
3. GEREÇ VE YÖNTEM
 - 3.1. Hasta Seçimi
 - 3.2. Çalışma Protokolü
 - 3.2.1. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)
 - 3.2.2. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)
 - 3.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)
 - 3.2.4. MRC Dispne Skalası
 - 3.2.5. BODE indeksi
 - 3.2.6. Modifiye Kümülatif Hastalık Değerlendirme Ölçeği(MKHDÖ)
 - 3.2.7. Ekokardiyografi ile sistolik PAB Ölçümü
 - 3.3. Örneklerin Toplanması ve Analiz Yöntemleri
 - 3.3.1. Arter Kan Gazı (AKG)
 - 3.3.2. CRP
 - 3.3.3. NO
 - 3.3.4. NT-proBNP
 - 3.4. İstatistiksel Analiz
 - 3.5. Etik Kurul Onayı
4. BULGULAR
5. TARTIŞMA
6. SONUÇLAR
7. ÖZET
8. SUMMARY
9. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

- AAT** : Alfa-1 Antitripsin
ARB: Aside Rezistan Basil
AKG: Arter Kan Gazı
ATS : The American Thoracic Society
BAL: Bronko Alveolar Lavaj
BNP/proBNP : B tipi Natriüretik Peptid
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAT: COPD Assessment Test-KOAH Değerlendirme Testi
CRP : C Reaktif protein
DEXA : Dual enerji x-ray arbsorsimetri
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ECP: Eozinofili Katyonik Protein
EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
EKG : Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ERS : The European Respiratory Society
FDA: Food and Drug Administration
FEF₂₅₋₇₅: Zorlu Ekspiryum Ortası Akım Hızı
FENO: Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit
FEV1 : Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC : Zorlu Vital Kapasite
GOLD : The Global İnitiativ for Chronic Obstructive Lung Disease
IC: İnspiratuar Kapasite
IFN- γ : İnterferon-gama
IL : İnterlökin
İKS: İnhaler Kortikosteroid

KF: Kistik Fibrozis
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
LTB-4 : Lökotrien B4
MMP : Matriks Metalloproteinaz
MMRC: Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası
MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık Değerlendirme Ölçeği
NF- κ β : Nükleer Faktör-kappa beta
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NT-pro BNP : N terminal pro B natriüretik peptid
OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAB : Pulmoner Arter Basıncı
PAO₂: Alveoler Oksijen Basıncı
PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PEF: Tepe Akım Hızı
sPAB : Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PAH : Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon
PEEP: Ekspiriyum Sonu Pozitif Basınç
RV: Rezidüel Volüm
SatO₂: Arteriyel Oksijen Saturasyonu
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
TNF- α : Tümör nekroze faktör-alfa
TLC: Total Akciğer Kapasitesi
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya sağlık örgütü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerde sınırlı olmayıp sistemik özelliklerde göstermektedir (1). KOA, sistemik inflamasyon başta olmak üzere çok çeşitli sistemik belirtilerle ilişkilidir (2). Bu sistemik etkiler ise çoğu hastada bozulmuş fonksiyonel kapasite, nefes darlığında artma, hayat kalitesinde bozulma ve mortalitede artma ile ilişkili olarak sonuçlanır (3).

Uzun süre sigara içen, 40 yaş üstü, KOA bulguları olan kişilerde KOA'ya ek olarak; solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemin klinik ve fonksiyonel olarak ayrıntılı incelenerek kronik sistemik inflamasyona ait bulguların aranması gerektiği belirtilmiştir (4).

KOA hastalarında kandaki enflamatuvar mediatörlerin yüksekliği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (5).

KOA' daki patolojik değişiklikler, proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda olmaktadır. Kronik inflamasyon ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu yapısal değişiklikler gelişir (6-8).

Bir diğer faktör hipoksidir, akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi pulmoner vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodeling) yol açar (7).

Akciğer periferindeki inflamasyon Tümör Nekroz Faktör-a (TNF-a), interlökin-1b (IL-1b) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. KOA'da oluşan sistemik inflamasyon sonucu gelişen akciğer dışı etkiler KOA'nın sistemik etkileri olarak adlandırılmaktadır (6).

KOA'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) ile sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır (9). Hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkili olarak CRP, lökosit ve trombosit sayısında artış olduğu saptanmıştır (10).

CRP, inflamatuvar sitokinlerin salınımına, düşük dansiteli lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alınmasına ve lökosit adezyonuna, endotel hücrelerinin IL- 6 ve endotelin- 1 (ET-1) üretmelerine neden olur (10, 11).

IL- 6 ise, CRP üretimini stimule eder ve bir kısır döngü başlamış olur. CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar parametreler kardiyovasküler olayların önemli bir belirleyicisidir (12).

Nitrik Oksit (NO), normal ortam havasında, sigara dumanında ve kirli havada bulunan bir bileşik olup, organizmada nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L- arjininden sentezlenir. Yarı ömrü saniyelerle sınırlı olan NO damar endotelinde bazal hızda sürekli üretilir.

Vasküler düz kas relaksasyonu ile vasodilatasyon ve trombosit adezyon ve agregasyonun inhibisyonu, endotel hücresi ve vaskülerdüz kas hücresinde anti-proliferatif etki, santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter, immunomodülatör, antimikrobiyal, antitümör (sitotoksik) etkileri vardır (13).

KOAH'da hastalık şiddeti ve morbidite, mortalite risk değerlendirmesi için, spirometrik ölçümlerde hava akım kısıtlılığı dışında, dispne (D), egzersiz kapasitesi (E), vücut kitle indeksi (B), hava akımı obstruksiyon (O) derecesi kombine kullanılarak BODE indeksi geliştirilmiştir (14).

BODE indeksi hem semptomları, hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir. Sadece solunumsal nedenli ölümler konusunda değil; ölümlerin diğer nedenleri konusunda da bilgi vermektedir. BODE skorlamasının sağkalım açısından ATS spirometrik evrelemesinden daha prediktif olduğu belirtilmiştir (14).

Çalışmalarda serum CRP düzeyleri, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddet parametreleri (arter kan gazı (AKG), BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır.

KOAH'da akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın doğal gelişiminin erken dönemlerinde başlayan damar duvarı kalınlaşması ile karakterizedir ve intimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir (15). Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH), pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve trombozla ilerleyen bir tablodur.

Kor pulmonale akciğerlerdeki primer hastalığa bağlı olarak veya akciğerin yapısı ve fonksiyonunu bozan hastalıklarla sağ ventrikülün fonksiyon bozukluğu ile karşımıza çıkan bir tablodur (16).

KOAH'lı hastalarda PAH gelişiminde enflamasyon önemli bir mekanizmadır. Enflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyonel bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler arası dengesizliğe yol açar. ET-1, anjiotensin gibi vazokonstrüktörler ile NO gibi vazodilatatörler arasındaki denge bozuktur (17,18).

PAH gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir, akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi pulmoner vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodeling) yol açar (7).

KOAH'da sigara içimine bağlı endotel hasarı, hipoksik vazokonstriksiyon, sistemik enflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, PAH gelişimine neden olur (19). PAH genellikle alevlenmeler, egzersiz, uyku sırasında kötüleşir (20).

Pulmoner vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arter basınç (PAB) artışının en belirgin nedenidir. PAB artışında, kronik hipoksi, enflamasyon ve amfizemdeki kapiller kaybının neden olduğu düşünülmektedir (21).

KOAH hastalığının ileri evrelerinde hafif-orta şiddette PAH gelişebilir. Nadiren şiddetli olabilir ve hava akım kısıtlılığı ağır olmasa bile gözlenebilir. Bazen hastalarda dispne ve yorgunluk şikayetine nazaran, solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı tetkikleriyle açıklanamayan klinik tablo izlenebilir. KOAH'ta PAH saptanması daha kısa sağkalımla ve sık sık tekrarlayan alevlenmelerle bağlantılıdır (22,23).

KOAH'da PAH; ortalama pulmoner arter basıncının (ortPAB) >25 mmHg olması veya sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB)>35 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu grup PAH, solunum sistemi bozuklukları ve/veya hipoksemi ile ilişkili heterojen PAH grubunda yer almaktadır (24).

KOAH'da saptanan PAH çoğunlukla prekapiller tiptedir. B-tipi natriuretik peptid (BNP), miyokard gerilimi sonucu salınmakta ve KOAH hastalarında PAH tanımlanmasında iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Çalışmalarda hipoksi ile BNP salınımının korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak KOAH'da PAH tanısına yönelik bir eşik değeri mevcut değildir.

KOAH'da PAH tanısı için en iyi noninvaziv yöntem doppler ekokardiyografi ile pulmoner hemodinamiklerin (triküspit yetmezliği, pulmoner kan akım hızı ve sağ ventrikül fonksiyonu ölçümleri) ölçümüdür. Sağ kalp kateterizasyonu PAH teşhisinde altın standarttır (25).

Çoğu yazar, KOAH'da tanınmamış veya tedavi edilmemiş şiddetli PAH veya açıklanamayan PAH'un zararlı etkisinin olabileceğinden söz etmektedirler (20).

KOAH'ın en önemli komplikasyonlarından biri olan PAH saptanması ve erken dönemde önlem alınması, hastalık prognozu açısından önemlidir. PAH ve korpulmonale gibi komorbiditeleride hesaba katan daha kapsamlı bir yaklaşım ile KOAH'lı hastaların doğal seyrini değiştirmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir fırsat sağlayabilir.

Bu çalışmada, KOAH'lı hastaların prognozunu ve tedavisini değiştirebilen PAH prevalansı, stabil hasta grubunun hastalık ağırlık derecelerine göre ve benzer yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubunda klinik parametrelerle ve tanısal testlerle karşılaştırılarak araştırılması hedeflenmiştir.

Biz bu çalışmada KOAH'lı hastalarda hastalık şiddet parametreleri ve inflamasyonun PAB ile ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerde sınırlı olmayıp sistemik özelliklerde göstermektedir (1,26).

KOAH tüm dünyada hastalıkların, ölümlerin ve iş göremezliklerin en önemli nedenlerinden biridir (27, 28).

Hastalığın yüksek prevalansı ve hastalık yükü nedeniyle üzerinde çok çalışma yapılmasına rağmen, herkes tarafından kabul edilen bir KOAH tanımı mevcut değildir. En yaygın olarak kullanılanlar American Thoracic Society (ATS), European

Respiratory Society (ERS) ve Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) örgütlerinin yapmış olduğu tanımlardır.

ERS; Düşük maksimum ekspiratuar akım ve yavaşlamış zorlu akciğer boşalması ile karakterize, yavaş ilerleyen ve genellikle geri dönüşümsüz bir bozukluktur (29).

ATS; Tam olarak geri dönüşümü olmayan bir hava akımı kısıtlılığı ile karakterize olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Hava akımındaki kısıtlama genellikle ilerleyici olup, hava yolu duyarlılığı ile ilişkili olabilir ve kısmi olarak geri dönüşlü olabilir (30).

GOLD; zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerin hava yollarında oluşturduğu hava akımında genellikle ilerleyici sınırlama ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir persistan bir kronik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır (31).

KOAH önlenebilir hastalıktır. Sigara ve toksik gaz inhalasyonu gibi etyolojik faktörlerden uzak durmak, erken teşhis ve tedavi, risk faktörleriyle temasın engellenmesi, hastalarda komplikasyonların önlenmesi gibi koruma stratejileri uygulanmalıdır.

KOAH'ta stabil durum veya alevlenmelerde tedavi uygulamalarıyla ilgili algoritmalar geliştirilmiştir (32). KOAH'lı hastalarda sıklıkla ekstrapulmoner etkiler görülür, Bunlar; kas erimesi, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, azalmış serbest yağ kitlesi, osteopeni ve kronik infeksiyonlardır (33,34).

Sigara gibi etkenlere temas öyküsü benzer olan kişilerde hastalığın şiddeti ve tedaviye alınan cevap çok farklı olabilmektedir. Burada birçok farklı fenotip söz konusu olup tedaviler bireye özel olmalıdır. Klinik olarak tedavi başarısının en iyi göstergesi, akciğer fonksiyon testlerinin ideal değerlere eriştiğinin gösterilmesidir (3).

KOAH, tam olarak geri dönüşlü değildir. Obstrüksiyon, bronkodilatörler, anti-inflamatuvar tedavilerle ya da spontan olarak kendiliğinden geri dönmez. Tam reversibilitenin yokluğu, KOAH ve astımı tam olarak ayırt etmeye çalışmak demektir. Ancak birçok hasta her iki hastalığın özelliğini de taşıyabilir (31).

KOAH tanımını oluşturmak için hava akımı kısıtlılığı, hava akımı kısıtlılığının geri dönüşümü, hastalık şiddetinin sınıflaması, kronik bronşit, amfizem

ve astımın tanımlarını ve birlikteliklerinin sınırlarını içeren ilave açıklamalara ihtiyaç vardır (35).

Spirometrik ölçümlerde ekspiratuvar hava yolundaki yavaşlama hava akımı kısıtlılığı olarak tanımlanır ve hastalığın evrelendirmesinde zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ve FEV1/zorlu vital kapasite (FVC) oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır.

Hava akımı kısıtlılığı için GOLD ve ERS/ATS sınıflaması temel olarak FEV1/FVC oranının %70'in altında olmasını kabul etmektedir. Hatırlama kolaylığı ve basitliği olmasına rağmen bu oran, yaş değişkeninden etkilenir, kullanıldığında gençlerde KOAH sıklığı olduğundan daha düşük, yaşlılarda kullanıldığında ise daha yüksek bulunur (36,37).

Hava akımı kısıtlılığının geri dönüşürlüğü (reversibilite); inhale bronkodilatör veya oral ya da inhale kortikosteroidlere akut cevap verilebilmesidir (38). GOLD tarafından yapılan KOAH'ın geri dönüşürlüğü, FEV1 veya FVC'de %12 veya 200mL'nin üzerindeki artış olarak kabul edilmektedir (5).

ATS ve ERS tanımlamalarında bu kriter özel olarak bulunmamakta ancak KOAH sınıflamasında bronkodilatör inhalasyonundan sonra akciğer fonksiyonlarının ölçülmesine dikkat çekilmektedir (30,39).

Hastalık şiddeti, akciğer fonksiyon testlerinin bozulma düzeyi ile belirlenebilir ancak 6 dakika yürüme testi (6DYT), dispnenin duyarlılığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değişkenlerini içeren tetkiklerle desteklenmelidir (40).

KOAH'da hastalar birbirinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastalara standart bir sınıflama yapacak evreleme sistemi kullanılması, izlem, tedavi ve prognozun belirlenmesinde fayda sağlar.

Tablo 1: KOAH evrelemesi

Evre	Postbronkodilatör FEV1/FVC	Beklenenin % FEV1
Risk altında (evre 0) (öksürük, balgam çıkarma)	>0.7	>80
Hafif KOAH (evre 1)	<0.7	>80
Orta şiddette KOAH (evre 2)	<0.7	50-80
Ağır KOAH (evre 3)	<0.7	30-50

GOLD'un 2003 güncellemesi ve ATS ve ERS'nin de kabul ettiği sınıflama Tablo 1'de sunulmuştur. Yeni KOAH sınıflamasında; yaşam kalitesi ve KOAH hastasının yaşam beklentisi üzerinde durulmaktadır. Ek faktörler olarak, yağsız vücut kitlesi, fonksiyonel durum, egzersiz kapasitesi, öksürük ve balgam dışı solunum semptomları, depresyon veya kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıkların varlığı sayılabilir. KOAH'ın tanımlanmasında bu faktörlerin bulunması hastaların değerlendirmesinde epidemiyolojik ve klinik olarak önemli oldukları çok açıktır (39).

Son dönem KOAH tanımı; çok şiddetli hava akımı kısıtlılığı, şiddetli bir şekilde kısıtlanmış ve giderek azalan performans durumu, ileri yaş, çok sayıda komorbidite ve KOAH'ın şiddetli sistemik bulguları/komplikasyonları ile genellikle altta yatan patofizyolojik mekanizmaları (örneğin, sistemik inflamasyon ve endokrin bozukluklar) içerir (41, 42).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), KOAH'ın 2002 yılında iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, alt solunum yolu infeksiyonları ve HIV/AIDS'in ardından 5. ölüm nedeni iken, 2030'da iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıkların ardından 3. sırada yer alacağını belirtmektedir (43).

KOAH, gelir düzeyi yüksek ülkelerde ölümlerin artış gösterdiği önemli kronik hastalıklardandır. KOAH'a bağlı ölümlerde erkekler kadınlardan daha fazladır; ancak ABD'de 2000 yılında kadın ölümlerinde %50.3 KOAH saptanmıştır (44).

Tüm dünyada 2008 yılında 4.2 milyon (tüm ölümlerin %7.4) ölüm kronik solunum sistemi hastalıklarından olmuştur. Kronik solunum sistemi hastalıkları astım ve KOAH başta olmak üzere solunum sistemi allerjenleri, mesleki akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon'dur (45).

Dünyada KOAH nedeniyle 2008 yılında 3.278.000 ölüm olmuştur, bu sayı toplam ölümlerin %5.8'ini, kronik solunum sistemi hastalıklarından ölümlerin ise %78'ini oluşturmaktadır. Rycroft CE ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir literatür derlemesinde 11 gelişmiş ülkeden (Avusturya, Kanada, Fransa, Almanya,

İtalya, Japonya, Hollanda, İspanya, İsveç, İngiltere ve ABD) 2000-2010 tarihleri arasında yayımlanan 133 yayında 58 (%44)'inde mortalite ile ilgili bilgiye rastlandığı bildirilmiştir. İlgili yayınlarda KOAH mortalite hızının 100,000'de 3'den 111'e kadar değiştiği görülmüştür (46).

Çalışmalar incelendiğinde, mortalite hızının son 30-40 yıl içinde arttığı gözlenirken; son 10 yıl içinde, bazı ülkelerde azalışın erkeklerde belirgin olduğu, kadınlarda ise artmakta veya durağanlaşmakta olduğu dikkat çekmektedir.

KOAH için prevalans çalışmalarında en değerli bilgi spirometrik kriterlerin kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir. Spirometre kullanılarak yapılan KOAH prevalans çalışmalarından birisi Japonya'da yapılan çok merkezli NİCE çalışmasıdır. Japonya'nın ulusal istatistiklerinde KOAH prevalansı %0.3 olarak bildirilmekte iken spirometrik yöntemin kullanıldığı NİCE çalışmasında 30 kat daha fazla %8.5 olarak bulunmuştur. NİCE çalışması aslında "KOAH farkındalığı"nın en önemli toplum sağlığı problemi olduğunu söylemiştir (47).

KOAH prevalans çalışmalardan biri Güney Amerika'da beş ayrı ülkeye ait beş ilde 2001-2004 yılları arasında gerçekleştirilen PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación Obstrucción Pulmonar) çalışması, diğeri ise, BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) inisiyatifi tarafından 18 ülkede yapılan çalışmalardır (48,49).

PLATINO çalışmasında KOAH prevalansı %7.8'den (México City'de) %19.7'ye (Montevideo'de) kadar değişkenlik göstermiştir (48). BOLD inisiyatif çalışması, Evre I veya daha yüksek evrelerdeki KOAH prevalansını cinsiyetten bağımsız olarak %26.1, Evre II veya daha yüksek evrelerdeki KOAH prevalansını %10.7 bildirmiştir.

Son 20 yıl içinde KOAH insidansı artmasına rağmen, bu 20 yılın son 10 yılında genel bir düşüş eğilimi dikkat çekmektedir. Kanada ve ABD'den gelen insidans trendleri kadın ve erkeklerde benzerlikler göstermektedir (50,51).

Lindberg ve arkadaşlarının bu insidans çalışmalarında dikkat çekici sonuçlardan birisi de solunum semptomları varlığının zaman içinde KOAH oluşma riskini artırması, dolayısıyla GOLD Evre O'nun önemini göstermesidir (52).

Türkiye'de KOAH epidemiyolojisi ile ilgili veriler sınırlıdır. TÜİK 2009 verilerine göre, ölüm nedenlerinin sıralamasında, erkeklerde solunum sistemi

hastalıklarından ölümler %10.06 ile üçüncü, kadınlarda ise %7.45 ile dördüncü sırada yer almaktadır. Türkiye'de 2003 yılında yapılan ulusal hastalık yükü çalışması, KOAH'm ülkemizde üçüncü ölüm nedeni olduğu ve her yıl 26 bin kişinin ölümüne neden olduğunu göstermektedir. KOAH ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde %7.8 ile üçüncü, kadınlarda %3.5 ile beşinci ve toplamda % 5.8 ile üçüncü ölüm nedenidir (53).

2.1.3.Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde rolü olduğu çok iyi bilinen faktörler; sigara içimi, mesleki/çevresel maruziyet ve kalıtsal α -1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. KOAH için risk oluşturan diğer faktörler ise; yetersiz akciğer büyümesi ve gelişimi, oksidatif stres, cinsiyet, yaş, solunum yolu enfeksiyonları, sosyoekonomik durum, beslenme ve komorbiditeler bunlardan bazılarıdır (54).

KOAH'da risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması ve hastalık prevalansının azaltılmasında önemlidir (55). Sigaranın bırakılması ve risk faktörlerinden uzaklaşma akciğer fonksiyonlarındaki düşmeyi azaltan en önemli yaklaşımdır.

Tablo 2: KOAH'da risk faktörleri;

• Genetik faktörler
• Partiküllere maruziyet
Tütün dumanı
Mesleki ve çevresel maruziyet
İç ve dış ortam hava kirliliği
• Akciğer gelişimine etkili faktörler
Yaş, Cinsiyet
• Oksidatif stres
• Solunum yolu enfeksiyonları
• Sosyoekonomik durum
• Beslenme

2.1.3.1.Genetik Faktörler

Sigara kullanan veya aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan kişilerin bir kısmında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, genetik faktörlerin KOAH gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik risk faktörü ağır kalıtsal AAT eksikliğidir (56).

Serin proteazların dolaşımdaki önemli bir inhibitörü olan AAT inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke eder. AAT eksikliği genel popülasyonda ve KOAH'lı hastalarda yaygın değildir, tüm KOAH'lı hastaların küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir. KOAH dışında siroz, bronşektazi ve cilt hastalıklarının oluşumunda da rol oynar. Erken yaşta ve hızlanmış panlobuler amfizem gelişimi, akciğer fonksiyonlarında azalma sigara içen ya da içmeyenlerde ortaya çıksa da sigara içme KOAH riskini önemli ölçüde artırır. Belirli bir risk faktörü bulunmayan, 40 yaş altında amfizem komponenti belirgin KOAH tanısı konan hastalarda AAT eksikliği araştırılmalıdır. Ağır KOAH tanısı olan hastaların sigara içen kardeşlerinde hava akımı kısıtlanması riskinin yüksek olması, çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin etkisini düşündürmektedir.

AAT eksikliği dışında TNF-a, vitamin D bağlayan protein, matriks metalloproteinazlar (MMPs), antioksidan enzimler (SOD, GST, HEMOX, mHPEX), transforming growth faktör-betal (TGF-b1), interlökin salımını düzenleyici genler, mukosilyer klirensi düzenleyici genler ve histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozukluklarının da KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (57).

TNF-a proinflamatuvar bir sitokindir ve KOAH patogenezinde önemli rol oynar. KOAH'ta dolaşımda plazma TNF-a ve çözünür reseptörleri artmaktadır. Bu mediatörlerin başlıcaları; TNF-a, TNF-a reseptörleri (TNFR-55 ve TNFR-75), TGF-3, LTB4, IL-6, IL-8, CRP, lipopolisakkarid bağlayan protein, Fas ve Fas ligandır. A alleli TNF üretiminde artış ve erkeklerde ileri yaşta azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (57).

Son zamanlarda yapılan 2 meta-analiz sonuçları TNF-308 A allelinin özellikle beyaz ırk dışında Asya popülasyonunda KOAH'a katkıda bulunduğunu desteklemektedir (58,59).

IL-6 geninin de erkeklerde uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğu ve IL-6-572C alleli taşıyanlarda riskin azaldığı, KOAH'lı ve sağlıklı sigara içiciler arasında önemli oranda farklılık olduğu gösterilmiştir (60,61)

IL-13-1055T alleli, IL-13 ve IL-4 SPN, IL-27, IL1B, IL-İRN ve IL-10 SPN gibi diğer sitokin genleri de KOAH gelişimi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (62,63).

KOAH ile inflamasyon mediatorlerini kodlayan diğer genler arasında da bağlantı gösterilmiştir. Özellikle plazma CRP düzeyi yüksekliği KOAH'lı hastalarda istenmeyen olaylar ve ileri yaş kadın cinsiyette artmış mortalite ilişkilidir (61).

İnflamasyon, KOAH ve yaşlanmanın ortak genetik işaretleri paylaştığı ve bunların çevresel veya kişisel faktörler ile niteliğinin değiştiği düşünülmektedir (64).

Vitamin D bağlayan protein ve özellikle D vitamini aktif formu olan 1,25(OH)₂D akciğer fonksiyonları, immünitede azalma ve inflamasyonda artış ile ilişkilidir (65). Vitamin D proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarının azaltıp, anti inflamatuvar sitokinlerin (IL10 ve TGF- β) ekspresyonlarını artırmaktadır.

Vitamin D, Th1/Th2 cevabını Th2 yönüne kaydırır, Th1 ilişkili otoimmün hastalıkların oluşumunu ve progresyonunu önleyici etkisi olduğu düşünülmektedir (66).

KOAH'a karşı vitamin D'nin koruyucu olabileceğini, eksikliğinin ise KOAH gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (65).

Sigara içimi, akciğer epitel hücrelerinde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin üretimini ve vitamin D reseptörünün ekspresyonunu azaltmaktadır. GOLD sınıflamasına göre evre arttıkça ortalama serum vitamin D düzeylerinde azalma olduğu, vitamin D eksikliği ile FEV1 değeri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (67).

MMP-9'un akciğer parankim hasarında ise önemli rolü olduğu bilinmektedir. KOAH'ta MMP ekspresyonu ve aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (68).

Tablo 3: KOAH ile ilişkili bulunan genetik faktörler

Proteaz Ve Antiproteaz Düzenleyici Genler	
1.	a1 antitripsin
2.	Serpine 2
3.	a1-Antikimotripsin
4.	a2-Makroglobulin
5.	Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI)
6.	Matriks metalloproteinaz (MMP)
7.	Disintegrin ve metalloproteaz, ADAM33
İnflamatuar Medyatörler	
1.	Vitamin D bağlayıcı protein
2.	TNF-a
3.	IL-11
4.	IL-1 ailesi
5.	IL-13
6.	TGF-p
7.	immunoglobulin (Ig) eksikliği
8.	Kan grubu antijenleri
9.	İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi
Genler	
1.	Mikrozomal epoksid hidrolaz
2.	Glutasyon-S-transferaz
3.	Sitokrom p450 1A1
4.	Ekstraselüler superoksid dismutaz

2.1.3.2. Sigara

KOAH tanısı alan hastaların yaklaşık %80'inden sigara sorumludur (69). Sigara içen ve sigaranın zararlı etkilerine duyarlı olan kişilerde yıllık FEV1, değerlerinde düşme daha hızlı olacak, ilerleyen yıllarda KOAH gelişme riski ve

mortalite artacaktır. KOAH gelişiminde kişinin sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı ve cinsiyet önemlidir (70). Hastalarda genellikle 20p/yıldan fazla sigara öyküsü saptanır (71). Kadın cinsiyet sigara dumanına erkeklerden daha duyarlıdır (72).

Çevresel tütün dumanı maruziyeti de hiç sigara dumanına maruz kalmayan kişilere göre KOAH gelişme riskini artırmaktadır. Beş yıldan uzun süreli ve haftada 40 saatten fazla tütün dumanına maruz kalma KOAH gelişme riskini %50 oranında artırmaktadır (73).

2.1.3.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Sigara içenlerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (74). Mesleki maruziyeti olan sigara içen kişilerde içmeyenlere göre solunum fonksiyonlarındaki kayıp anlamlı düzeyde fazladır. Gaz ve partiküllerin yoğunluğu, miktarı ve temas süresi akciğer fonksiyonlarında kayıp ile paraleldir (75).

Toz ve dumana maruziyetin olduğu kömür tozu, silika, kadmiyum veya eriticilere maruziyetin olduğu meslekler de KOAH gelişimi ile ilişkilidir.

2.1.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni biomas maruziyetidir. Isınma veya yemek pişirme amacıyla, havalandırması iyi olmayan ortamlarda odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atıklarının uygun şekilde izole edilmeden yakılması yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır, iç ortam hava kirliliği özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Bu ülkelerde toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyeti sorumludur (76). Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma veya yemek pişirme amaçlı biomas ürünleri kullanmaktadır (77). Biomas maruziyeti gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda saptanan KOAH'dan büyük oranda sorumlu bulunmuştur (78).

Dış ortam hava kirliliğinin tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri yoktur. Araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini

olumsuz etkiler (79). Dış ortam hava kirliliği ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarında artışa neden olarak ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırır. KOAH nedeni olarak dış ortam hava kirliliğinin rolü net değildir, sigara içme ile karşılaştırıldığında etkisinin daha az olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.5. Akciğer Gelişimi

Anne karnından itibaren akciğerlerin büyümesini etkileyen olaylar akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler. Annenin sigara içmesi, beslenme, genetik özellikler, doğum ağırlığı, aktif veya pasif sigara içimi, hava yolu aşırı duyarlılığı ve atopi gibi faktörler akciğer gelişimini etkiler. Doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki FEV1 değerleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (80).

Yaşamın erken evrelerinde geçirilen akciğer enfeksiyonları gibi olumsuz faktörler, akciğer fonksiyonları için sigara içmek kadar önemli bir göstergedir (81).

2.1.3.6. Yaş

Yaşam süresinin uzaması kişinin daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olacaktır. Ancak risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı belli değildir.

2.1.3.7. Cinsiyet

Eskiden yapılan çalışmalarda erkeklerde KOAH prevalansı ve mortalitesinin daha yüksek olmasına rağmen günümüzde gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansı ve mortalitesi kadın ve erkek cinsiyette eşitlenmiştir. Kadın cinsiyetin sigara dumanı ve çevresel risk faktörlerine daha duyarlı olduğu konusunda yayınlar olmakla birlikte sonuçları tutarlı değildir (82).

2.1.3.8. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Çocukluk döneminde geçirilen sık ve ağır solunum yolu enfeksiyonları erişkin yaşta akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarda artış ile ilişkilidir. Solunum yollarının bakteriyel ajanlarla kronik kolonizasyonu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt akciğer hasarını artırabilir. Alt solunum yollarında bakteriyel antijenler hava yolu aşırı duyarlılığına neden olabilir. Bakteri yükünde

artma ile birlikte inflamasyonda artma, daha fazla doku hasarı ve artan kolonizasyon sonucu tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları solunum fonksiyonlarındaki kaybı hızlandırmaktadır (83).

Solunum yolu enfeksiyonları ileri dönemde KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Akciğer tüberkülozu öyküsü olan kişilerde ise KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (83).

2.1.3.9. Sosyoekonomik Durum

Yoksulluğun KOAH için risk faktörü olduğu açıktır ancak yoksulluğa bağlı farklı bileşenlerin katkısı açıklanamamıştır. Düşük sosyoekonomik düzeyde sigara içimi, kalabalık hane, iç-dış ortam hava kirliliği, mesleki faktörler, intrauterin dönemden itibaren kötü beslenme ve sık enfeksiyon geçirme gibi KOAH gelişimine neden olabilen diğer risk faktörlerine sık rastlanmaktadır (84).

Düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. KOAH gelişme riski ile sosyoekonomik durumun ters orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84).

2.1.3.10. Beslenme

Antioksidan vitaminlerin, doymamış yağ asitlerinin ve magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Antioksidanların yetersiz olması oksidan/antioksidan dengenin bozulmasına neden olur. Çalışmalarda antioksidan olan C vitamininin yetersiz alınması ile FEV1 düşüklüğünün ilişkili olduğu, magnezyumun diyetle alınmasının artırılmasının ise solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (85).

2.1.3.11. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı

Astımlı erişkinlerde sigara içme açısından düzeltme yapıldığında zamanla KOAH gelişme riski astım tanısı olmayan erişkinlere göre 12 kat daha fazladır (86).

Astım tanısı olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise astımlı hastaların %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ve karbonmonoksit transfer katsayısında azalma bildirilmiştir (87).

Hava yolu aşırı duyarlılığı ise KOAH risk faktörleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer alır. Hava yolu aşırı duyarlılığı KOAH açısından bağımsız risk faktörüdür. Hafif KOAH tanısı olan hastalarda, akciğer fonksiyonlarında aşırı azalma riski açısından da bir tahmin göstergesi olabilir (88).

2.1.4. Patogenez

KOAH, havayollarında kalıcı akım kısıtlanması ile karakterize, sistemik inflamasyonun ve komplikasyonların eşlik ettiği, tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır (89).

KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyon yükünün önemli rol oynadığı ve bu etkilerle ilişkili olduğu bilinmektedir (90).

2.1.4.1. KOAH'da inflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler;

Nötrofiller: KOAH hastalarının indükte balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde nötrofil sayısı artmıştır. Aktive nötrofil kaynaklı elastaz, akciğer doku hasarında etkilidir. Örneklerde mevcut nötrofil oranı ile hastalık şiddeti, solunum fonksiyon testlerinde düşüş hızı korelasyonu vardır (91,92).

Makrofajlar: Normalde akciğerlerin temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Makrofaj artışı özellikle ağır ve çok ağır KOAH'lı hastalarda belirgindir. Makrofajlar KOAH'da özellikle sigaranın etkisiyle TNF-a ve bazı monositlere duyarlı kemokinlerin salınımını artırır. Makrofajlar aynı zamanda MMP-1, MMP-9 ve MMP-12 gibi birçok MMP'nin salınımına da yol açar (92,93).

T lenfositler: CD4, CD8 hücreleri ve CD4/CD8 oranı hava yolları ve akciğer parankiminde artmıştır. T hücre sayısı ile alveoler yıkım ve hava yolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında ilişki vardır.

B lenfositler: Hava yollarının kronik kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna bir yanıt olarak periferik hava yollarında ve lenfoid folliküllerde arttığı tahmin edilmektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz düzeylerinde artış saptanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive

nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Epitel hücreleri: Sigara kullanımı inflamatuvar medyatörlerin kaynağı olan epitel hücrelerini aktive eder. Özellikle küçük hava yollarındaki epitel hücreleri, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan TGF-b'nin önemli bir kaynağıdır (94).

Günümüze dek yapılan çok sayıda çalışma, KOAH'da akciğerlerde görülen inflamasyonun "sistemik inflamasyon" yüküne eşlik ettiğini, KOAH'ın mortalite ve morbiditesinin ana nedeni olduğunu göstermiştir (95).

Sistemik inflamasyonun neden ve nasıl geliştiği henüz net olmamakla birlikte bu konuda sigaranın etkisi, akciğerlerde oluşan inflamasyon yükünün sistemik dolaşıma taşması, doku hipoksisinin çeşitli mekanizmaları tetiklemesi ve özellikle egzersiz sırasında iskelet kaslarının etkisi üzerinde durulmaktadır (96,97).

KOAH patogeneğinde rol oynayan mediatörlerin başlıcaları; TNFa, TNFa reseptörleri, LTB4, IL-6, IL-8, ET-1, CRP, lipopolisakkarid bağlayan protein, Fas ve Fas ligandır. KOAH'da artan TNF-a ve TNF-a reseptörleri ile kaşeksi, iskelet kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur (7).

IL-8, G-CSF ve IL-6'nın kemik iliğini uyarıcı etkisi vardır. IL-6 akciğer inflamasyonunda kemik iliğinden monosit ve nötrofil salımından sorumlu önemli bir proinflamatuvar sitokindir. KOAH'da sistemik dolaşımda IL-6 ve IL-8 düzeyleri artmıştır ve iskelet kas güçsüzlüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

IL-8'in majör etkisi kemik iliğinden vasküler alana nötrofillerin geçmesi ve dolaşıma immatür nötrofil prekürsörlerinin salınmasıdır. TNF-a, IL-1b ve IL-6 akut faz cevabın oluşmasından sorumludur. Bu cevap tromboembolik olaylar ile ilişkili olan CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin oluşmasından sorumludur (95).

LTB4 alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülen güçlü bir nötrofil kemoatraktanıdır ve KOAH'lı hastaların balgamında düzeyi artmıştır (98).

İnflamatuvar medyatörler KOAH'lı hastaların stabil dönem ve atak dönemlerinde de farklılık göstermektedir. Stabil KOAH'lı hastaların indükte balgamlarında IL-6, IL-1 ve 3, TNFa ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur (94). Ataklar sırasında ise IL-6 ve IL-8 gibi kemik iliğini uyarıcı etkisi olan mediatörlerin düzeylerinde artma gösterilmiştir (95).

2.1.4.2. Proteaz Antiproteaz Dengesi

KOAH patogenezinde inflamasyonun yanı sıra akciğerlerde proteaz-antiproteaz dengesinin bozulması da önemli rol oynar (73). Sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanların, inflamatuvar genlerin ekspresyonunda artışa, antiproteaz etkinliğinde azalmaya ve mukus sekresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Antiproteaz etkinliğinde azalmanın yanı sıra inflamasyon nedeni ile ortamda artan proteazlar ile akciğer parankiminde yıkım süreci hızlanmaktadır. Bu süreç, amfizem, elastisite kaybı ve pulmoner kapiller yatakta kayba katkıda bulunmaktadır.

2.1.4.3. Oksidatif Stres

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve deoksiribonükleik asitin (DNA) oksidatif hasarlanmasına neden olur (99,100).

Bu şekilde ekstrasellüler matriks hasarının yanı sıra, hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açmaktadır. Matriks metalloproteinaz gibi proteinazları aktive ederek ve AAT, SLPI gibi antiproteinazları inaktive ederek, proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine neden olmaktadır (101).

KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımında, ekspiryum havasında ve balgamda oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (102,103).

KOAH'da en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. KOAH'lı olgularda oksidatif stresten koruma görevi olan glutatyon, süperoksid dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, A ve C vitaminleri ve flavonoidleri içeren antioksidan sistemde yetersizlik olduğu gösterilmiştir (104).

2.1.5. Patofizyoloji

KOAH'da gelişen patofizyolojik süreç sonucu görülen yapısal değişiklikler; santral hava yollarında (submukozal mukus bezlerinde hipertrofi, düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, inflamasyon, epitel

hücrelerinde atrofi, goblet hücre sayısında artış, fokal skuamöz metaplazi, silialı hücre sayısında ve boyutunda azalma), periferik hava yollarındaki değişiklikler (mukus plakları, goblet hücre metaplazisi, hava duvarı inflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiolerde daralma), akciğer parankimindeki değişiklikleri olarak alveol duvar hasarı ve amfizem, pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler (intima kalınlaşması, damar düz kas hücrelerinin çoğalması, damar duvarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu, pulmoner kapiller yatakta harabiyet) görülür (89).

Bu yapısal değişiklikler sonucu; akciğer parenkim yıkımı ve havayollarında akım kısıtlılığına bağlı olarak alveolar gaz değişimi bozulmakta ve hipoksemi ortaya çıkmaktadır. KOAH hastalarının bir bölümünde ise olaya hiperkapni de eklenir. Parenkim hasarı, pulmoner vasküler harabiyet, havayollarında akım kısıtlılığı, hiperinflasyon ve solunum kas yetersizliğine bağlı artan solunum işi, ventilasyonun azalması, endotel adezyonundaki artış nedeniyle trombüs oluşumu, perfüzyon azalması, gaz değişim anormalliklerinin inflamasyona bağlı oluşan temel sorumluları olarak tanımlanmaktadır (89,105).

Obstrüksiyonun şiddeti ile gaz değişim anormalliklerinin ilişkili olduğu yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre FEV1, değeri %50'nin altında olan hastalarda gaz değişim anormalliklerinin daha fazla olduğu ve hipoksemi ile hiperkapninin eşlik ettiği hastalarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğu bildirilmektedir (106,107).

2.1.5.1. Havayolu Akım Kısıtlanması ve Hava Hapsi

Parenkimal hasar, alveollerde oluşan kayıp, büyük ve küçük havayollarının hastalığı, elastik geri çekilmede azalma, havayollarında artan ve biriken sekresyonlar gibi faktörler havayolu kısıtlanmasına sebep olur. Akciğer parenkiminde, küçük havayollarında meydana gelen değişiklikler sonucunda ekspiryumda havayolları erken kapanır ve ekspiryumun sonunda kapanan alveollerin yeni inspiryumda kolayca açılmasına yardım eder, ancak bu süreç rezidüel volümün giderek artmasına neden olur. Rezidüel volümün artması ile inspiratuvar kapasitede azalma meydana gelir ve bu durum dispne hissi ile karşımıza çıkar. Zamanla göğüs kafesininde bu değişikliklere uyumu sonucu göğüs ön-arka çapının ve total akciğer kapasitesinin artması ile hiperinflasyon tablosu gelişir.

2.1.5.2. Gaz Değişim Anormallikleri

KOAH hastalarında ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu, hiperinflasyon, hızlı ve yüzeyel solunum, hipoventilasyon, distal havayollarında, akciğer damarlarında ve alveolokapiller membranda görülen değişiklikler sonucunda gaz değişim anormallikleri görülür. AKG tetiklerinde hipoksi (tip 1 solunum yetmezliği) izlenir, ileri evre yada ağır KOAH olgularda hipoksiye hiperkapnide (tip 2 solunum yetmezliği) eklenir. Hipoksemi gelişimde V/Q bozukluğu en önemli mekanizmadır.

Normalde V/Q oranı 1 olup, ventilasyonun azaldığı durumlarda V/Q oranı bozulur ve hipoksi gelişir. Amfizemli hastalarda ise kapiller hasarın ön planda olması nedeniyle hipokseminin hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkması ve hiperkapninin sık eşlik etmemesi bu mekanizma ile açıklanabilir. Kronik bronşitli hastalarda ise lümendeki darlığa bağlı hipoventilasyonun daha ön planda olması nedeni ile hiperkapninin tabloya daha erken ve sık eklendiği belirtilmektedir (108,109).

2.1.5.3. Mukus Aşırı Sekresyonu

KOAH'lı özellikle bronşit ön planda olan hastalarda havayollarında meydana gelen kronik değişiklikler, bez yapılarında sayıca ve fonksiyonel olarak artış mukus aşırı sekresyonuna neden olur. Sekresyonlar hastalarda öksürük ve balgam gibi semptomların oluşmasına neden olur. Mukus aşırı sekresyonuna sıklıkla havayollarının metaplazisi ve müköz bezlerin hipertrofi eşlik edebilir (110).

Goblet hücre metaplazisi sigara içimi direkt ilişkilidir ve sigara içiminin bırakılmasını takiben düzelebilir (111,112).

2.1.5.4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

KOAH'da hastalığın geç dönemlerinde, ileri ve ağır olgularda hafif-orta şiddette PAH gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve korpulmonale ile sonuçlanabilir. Pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon, damar yatağı, intimada ve düz kas kitlesinde artış sonucu PAH gelişir. KOAH'da PAH prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. KOAH'lı

hastalarda akciğerlerin yanı sıra damarlarda da inflamasyon ve endotel disfonksiyonu meydana gelmekte ve PAH gelişimine katkıda bulunmaktadır (106,107).

Sigara dumanı ve inflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. ET-1, anjiotensin gibi vazokonstrüktörler ve NO, prostasiklin gibi vazodilatatörler arasındaki denge bozulur. PAH gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar (7).

Hipoksi, güçlü bir vazokonstriktör faktördür. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda hipoksemi ile PAH varlığı ilişkilidir. Özellikle AKG analizinde $PaO_2 < 60$ mmHg olan hastalarda PAH daha sıktır. Bu hastalarda PAH varlığı kötü prognoz göstergesidir (113).

2.1.5.5. Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik disfonksiyon sağ ventrikül diyastol dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sağ ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. KOAH'lı hastalarda ağır PAH ve korpulmonale gelişmeden önce sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (114,115).

2.1.5.6. KOAH Sistemik Etkileri

KOAH, sadece akciğer parankiminde inflamatuvar yanıt değil aynı zamanda oksidatif stres, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı sistemik inflamasyon bulguları olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık 2004 ATS/ERS çalışma raporu ve 2006 GOLD uzlaşımından itibaren KOAH "tam geri dönüşümlü olmayan, sistemik etkileri de olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır (89).

Bu sistemik etkiler ise çoğu hastada bozulmuş fonksiyonel kapasite, nefes darlığında artma, hayat kalitesinde bozulma ve mortalitede artma ile ilişkili olarak sonuçlanır (3).

Tablo 4: KOAH'la ilişkili Sistemik Etkiler

<ul style="list-style-type: none">• Sistemik inflamasyon (Oksidatif Stres, aktive inflamatuvar hücreler, plazma sitokin düzeyi ve akut faz proteinlerinin artışı)
<ul style="list-style-type: none">• Beslenme bozuklukları ve kilo kaybı (Enerji tüketiminde artma, Anormal vücut kompozisyonu, Anormal amino asid metabolizması,
<ul style="list-style-type: none">• İskelet kas disfonksiyonu (Kas kütlelerinde kayıp, kas yapısı ve fonksiyonunda bozukluk, egzersiz kısıtlılığı)
<ul style="list-style-type: none">• Diğer potansiyel sistemik etkiler (Kardiyovasküler etkiler, sinir sistemi etkileri, kas iskelet sistemi etkileri)

2.1.6. KOAH Fenotipleri

Semptomlar, alevlenmeler, tedaviye yanıt, hastalık progresyonu ve mortalite gibi birçok farklı klinik sonuçla ilişkili bireysel özellikler KOAH'ın fenotipini oluşturduğu kabul edilebilir. Fenotipik bir sınıflama, farklı özellikleri olan hastaları ayırmada veya prognoz ve tedavi yanıtını belirlemede önemli ipuçları verebilir. Bu yaklaşım, tedavi sonuçları ve prognozu öngörmemiz yanısıra hastalık sürecini daha iyi anlamamızı sağlayabilir.

KOAH, hava akımı kısıtlılığı ve inflamasyonu, mukosilyer fonksiyon bozukluğunu, hava yollarında yapısal değişiklikleri ve akciğer dışı sistemik etkileri içeren çeşitli patolojik değişikliklerle karakterize olduğuna göre her olguda klinik tablo, birlikte bulunan hastalıklar, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı farklıdır.

Her hasta için patolojik mekanizmaların farklı düzeylerde olması nedeniyle, tek bir ölçüm ile doğru bir şekilde KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, prognozunu öngörebilmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek, hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün görünmemektedir (116).

Genel olarak rehberde yaklaşım yalnızca patofizyolojik süreçlerden bazılarıyla ilgisi bulunan FEV1'e göre belirlenmekteydi. Ancak günümüzde hastalığın klinik, fizyopatolojik ve radyolojik olarak çok farklı fenotiplere sahip olduğu düşünülmektedir (117).

Bu nedenle KOAH tedavisinde kullanılan tedavinin etkinliğini değerlendirmede yalnızca spirometrik ölçütlerle değil, semptomlarda iyileşme,

dispne ölçeği, egzersiz kapasitesi (6DYT), VKİ, alevlenme sayısı, yaşam kalitesi, hastalık progresyon hızı ve mortalite gibi birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı tedavi altında her hastada farklı sonuçların alınması nedeniyle tedavi bireysel düzeyde düzenlenmelidir.

2011'de güncellenen GOLD rehberinde, hastanın değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımında, tek bir kritere göre değer; klinik durumu (MRC, CAT), yıllık alevlenme sayısı ve FEV1 düzeyi kriterleri dikkate alınarak hastalar 4 grupta değerlendirilmiştir (118). (Tablo-6)

2.1.7. KOAH Semptomları ve Fizik Muayene

2.1.7.1. Semptomlar

Risk faktörü olan 40 yaş üstü kişilerde solunumsal semptomların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (119).

KOAH hastalarının incelenmesinde üç ana semptomun (öksürük, balgam ve nefes darlığı) sorgulanması gerekmektedir. Semptomlar sorgulanırken ne zamandan beri olduğu, progresyonu, şiddeti, birlikte olduğu diğer semptomlarda ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ama unutulmamalıdır ki semptomların varlığı ve şiddeti hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili değerildir.

Öksürük; KOAH'lı hastaların en sık yakındıkları ve ilk ortaya çıkan semptomdur (120).

Öksürük genellikle prodüktif tarzdadır. İlk başlarken aralıklı olurken zaman içinde devamlılık kazanır ve tüm gün boyunca meydana gelmektedir. KOAH'lı hastalarda hava yollarında mukus sekresyonunun artmış olması ve gece boyunca biriken mukus, sabahları daha fazla olan prodüktif öksürüğün ana nedenidir. Ayrıca kronik inflamasyona ikincil afferent sinir uçlarının serbest kalması öksürüğü tetikleyen ve devamlı hale getiren nedenlerden biri haline gelir (121).

Bu durum KOAH'lı olgularda seyrekte olsa nonproduktif öksürüğün nedeni olarak gösterilmektedir (122).

Balgam Çıkarma; KOAH'lı hastalarda balgam da öksürük gibi dispneden yıllarca önce başlayabilir. Sigara ve zararlı partüküllerin solunması sonucu mukus bezleri üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak balgam miktarı KOAH'lı hastalarda artmaktadır. Kronik bronşit komponenti daha ağır olan hastalarda balgamı daha ön

planda görmekteyiz. KOAH'lılarda balgam genelde az miktarda ve öksürüklerden sonra ortaya çıkar. Bol miktarda balgam bronşektazi ile ilişkili olabilir. Balgamın rengi daha çok beyaz ya da gri vasıflıdır. Sarı yeşil renk balgam içindeki protezlara bağlı olarak ortaya çıkar ve inflamasyonu gösterir, her zaman enfeksiyona sekonder değildir. Balgamda kan görülmesi bazen yoğun öksürükler ile beraber görülebilen bir durumdur. Fakat akciğer kanserinin de benzer etyolojilerden kaynaklandığı ve KOAH ile birlikteliğinin sıklığı göz önüne alınırsa hemoptizi durumunda ayırıcı tanıda malignitenin düşünülerek dışlanması gerektiği hatırlanmalıdır.

Nefes Darlığı; Hastayı doktora getiren en önemli semptomdur. Nefes darlığı KOAH'lı hastalardaki günlük yaşamdaki yetersizliğin ve anksiyetenin en önemli nedenidir (2). Nefes darlığı sık semptom olmasına rağmen yavaş ilerlemesi ve hastaların bu süreç içinde günlük yaşantılarını bu duruma göre farkına varmadan adapte etmeleri hastalığın ileri evrelerine kadar şikayetin farkında olmadan kalmalarını sağlar. Obstrüksiyon bulguları belirgin şekilde bozulmamış olsa da hasta şiddetli nefes darlığı şikayeti ile başvurabilir. Dolayısıyla nefes darlığı objektif bir bulgu olmayıp subjektif bir bulgudur. Nefes darlığının subjektif niteliği gereği klinik değerlendirmede yanılmaları engellemek için MRC, BORG skalaları kullanılmaktadır (123).

KOAH hastalarında daha az sıklıkla görülen ve diğer birçok hastalıkta da saptanan semptomlar mevcuttur. Hırıltılı solunum birçok hava yolu kısıtlılığı olan akciğer hastalıklarında saptanabilir. Hırıltılı solunum KOAH'lı hastalarda görülebilen nonspesifik semptom olup, görülmemesi KOAH tanısını ekarte ettirmez (124,125).

Göğüs ağrısı çoğu KOAH hastasının şikayetleri arasındadır ve yardımcı solunum kaslarının kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan bir şikayettir. Miyokard iskemisi, pulmoner emboli, malignite, pnömotoraks gibi durumların ayırd edilmesi gerekmektedir. Halsizlik gerek KOAH'ın sistemik inflamatuvar etkisi gerekse dispneye ikincil olarak meydana gelmektedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda uyku kalitesi bozulmuştur. Gece solunum eforunun düşmesine bağlı olarak ortaya çıkabilecek olan hipoksi ve hiperkapniye bağlı olacağı gibi KOAH'ın uyku apne sendromu ile komplike olmasına bağlı da ortaya çıkabilir.

2.1.7.2. Fizik Muayene

KOAH'lı hastaların değerlendirmesinde fizik muayene semptom sorgusunu destekleyen ve tamamlayan bir adımdır ve hastalığın tanısı ve takibi için gerekli olan bir parametredir. Semptomlarda olduğu gibi fizik muayene bulguları da hava yolu obstrüksiyonu ile zayıf bir ilişkisi vardır. KOAH tanısının konulması açısından fizik muayene düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Fizik muayene bulgularının varlığı KOAH'ı düşündürmekle birlikte bulguların yokluğu KOAH'ı dışlatmaz (122,126).

İnspeksiyon; Hastanın muayene için kapıdan girişinden itibaren başlar. Hastanın yürüme ile nefes darlığı olup olmadığı, solunum şekli ve sayısı, hastanın genel durumu ilk karşılaşmada saptanacak bulgulardandır. İleri dönem ağır hastalarda istirahatte dahi nefes darlığı, konuşma sırasında derin nefes almak için kesik kesik konuşması dikkat çekebilir. Sağlıklı kişinin aldığı kalorisinin sadece %5'i solunum işi için harcanırken, solunum sıkıntısı olan hastalarda bu oran %25'lere kadar çıkmakta ve kalori ihtiyacını artırmaktadır.

Yardımcı solunum kaslarının kullanılıp kullanılmadığı, büyük dudak solunumu, siyanozun varlığı hastalığın ağırlığı hakkında bilgi sağlayabilir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda hipoksinin tetiklediği polisitemi siyanoza katkı sağlayacaktır (127).

Tersine bir durum olarak KOAH'ın kronik hastalık etkisine sekonder gelişecek anemi durumu da mevcuttur. Anemi durumunda hipoksinin kendisini siyanoz ile belli etmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır (119).

Hastanın sırt üstü yatıp yatamadığı değerli bulgular sunmaktadır. Hastaların göğüs ön arka çapının değerlendirilmesi, inspirasyon sırasında trakeanın göğüs kafesine doğru çekilmesi (trakeal tug) hiperinflasyon bulguları olarak değerlendirilir.

Palpasyon; KOAH hastalarında fizik muayenede tanısal katkısı sınırlıdır. Hiperinflasyona sekonder hepatomegali olmadan hastanın karaciğeri palpe edilebilir. İleri dönem sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda göde bırakan ödem gözlelenebilir.

Perküsyon; Özellikle amfizemde havalanma artışına bağlı perküsyonla hipersonorite alınabilir. KOAH hastalarına özel spesifik perküsyon bulgusu yoktur.

Oskültasyon; KOAH hastasında en iyi bilgileri alacağımız muayene metodudur. Dinlemekle hiperinflasyonun derecesine bağlı olarak solunum seslerinde azalma ve ekspiryumda uzama tespit edilebilir (128).

Hava yolu obstrüksiyonunu şiddetini belirlemek için yatak başında zorlu ekspirasyon zamanı tayini yapılabilir. Bu testte hastaya zorlu ekspirasyon yaptırılırken trakea üzerinde hava akımı dinlenir ve süresi kaydedilir. Zorlu ekspirasyon süresi beş saniyeden kısa olan hastalarda ciddi bir hava yolu obstrüksiyonu düşünülmez ancak, bu sürenin 6 sn ve daha uzun olması ileri derecede hava akımı kısıtlılığı olduğunu gösterir (129).

KOAH'lı hastalarda ronküs duyulabilir, normal solunumda duyulan ronküslerin hava yolu obstrüksiyonu ve bronkodilatöre yanıt ile ilişkili olduğu ileri sürülmekle birlikte, ronküs duyulması KOAH için spesifik değildir ve hava yolu obstrüksiyonu varlığına rağmen ronküs duyulmayabilir (130). Özellikle KOAH ataklarda erken inspiratuar raller işitilebilir. Raller sekresyona ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağlı olarak ortaya çıkar (131). Öykü ve fizik muayene KOAH hastaların tanısı için önemlidir. Bu nedenle GOLD 2011 rehberine göre hastanın tanı ve takibinde sadece solunum fonksiyon testlerinin gösterdiği hava akım kısıtlılığına göre değil hastanın semptomunu standardize eden modified british medical research council (MRC) değerlendirmelerine göre sınıflandırma ve tedavi önerilmektedir.

2.1.8. Kronik Obstrüktif Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanı

Başta sigara olmak üzere belirli risk faktörlerinin varlığında kronik öksürük, balgam çıkarma veya dispne yakınması olan orta veya ileri yaşlı hastalarda KOAH akla gelmelidir. Ancak hastalığın kesin tanısı için spirometrik olarak havayolu obstrüksiyonunun gösterilmesi gereklidir (30,132).

2.1.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) tanı, hastalık şiddetinin, seyrinin ve prognozunun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Tanı ve hastalık, şiddetinin belirlenmesi için genellikle zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon birinci saniye volümü (FEV1) ve FEV1/FVC gibi ekspiratuar hava akım hızlarının ölçülmesi yeterli olmakla birlikte, hastalığın daha ayrıntılı değerlendirilmesi için akciğer volümleri, arter kan gazları, kardiyopulmoner egzersiz testleri gibi testler de kullanılmaktadır (30,132).

KOAH'da en belirgin spirometrik bulgu bronkodilatörlere zayıf cevap veren hava akım kısıtlanmasıdır. Hava akım kısıtlanması; havayolu lümeninde sekresyon birikimi, hücre artıkları, bronş düz kas hipertrofisine bağlı bronkokonstriksiyon, akciğer dokusunun elastin yapısının etkilenmesi sonucunda elastik geri dönüş (recoil) gücünde azalma gibi nedenlerle gelişir.

Ekspirasyon evresinde periferik havayollarının erken kapanması sonucunda alveollerde hava hapsi olur ve hastalığın erken evrelerinden itibaren fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel volümde (RV) artış başlar. Bu durum pulmoner hiperinflasyon olarak adlandırılır. İleri dönemlerde ise total akciğer kapasitesinde (TLC) artış görülür (133,134).

Spirometri; Zorlu vital kapasite (FVC) manevrası uygulanarak yapılan bu test KOAH'ın hastalık şiddetini ve seyrini değerlendirmek için kullanılan temel yöntemdir (30,132).

KOAH tanısında kullanılan spirometri ölçümleri şunlardır:

FEV1 (Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspirasyon hacmi): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Akciğerlerin ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür ve hava yolu dinamiğini değerlendiren en yararlı testtir.

VC (Vital kapasite): Derin bir inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyonla dışarı atılan maksimum hava hacmidir.

FVC (Zorlu vital kapasite): Derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla çıkarılabilen hava hacmidir.

FEV1/FVC oranı: Hava akımındaki sınırlanmanın klinik açıdan yararlı bir göstergesidir. Hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını 1 saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir.

PEF (Zirve ekspiratuar akım): Efora bağımlıdır ve akciğer fonksiyonunun kaba ölçümünü yapar. Ancak KOAH'da FEV1 kadar yararlı değildir ve tanı amaçlı kullanılmamalıdır.

FEF25: FVC manevrası sırasında volümün %25'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızı, trakea ve ana bronşlar gibi büyük hava yollarının akım özelliklerini yansıtır.

FEF50 ve FEF75: FVC manevrasında volümün %50'sinin ve %75'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızını gösterirler. Küçük (periferik) hava yolları hakkında bilgi verirler.

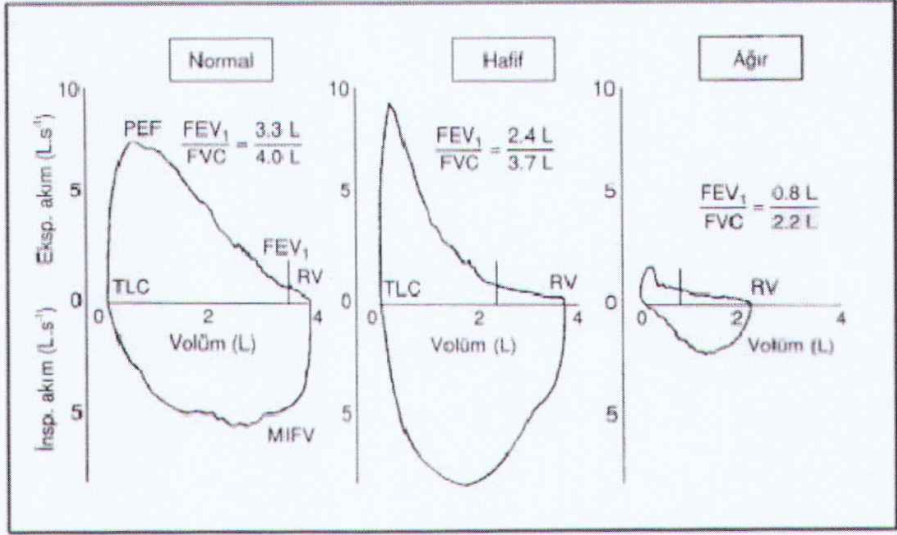
FEF25-75 (MMFR:Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı): Zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı dönemdeki ortalama akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan kısmı olduğundan küçük hava yolları obstrüksiyonunu belirleyen en hassas test olarak kabul edilir (135).

FEV1 havayolları obstrüksiyonunun temel göstergesidir ancak, sadece periferik havayollarının etkilendiği erken evrelerde bu parametre normal olabilir. Bu nedenle hastalığın erken evrelerinde FEV1/FVC oranı daha duyarlı bir göstergedir. Orta-ileri evre KOAH'ta ise FEV1 değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtır. GOLD kılavuzu KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evrelendirilmesinde FEV1'in mutlak değeri ve FEV1/FVC oranının birlikte değerlendirilmesini önermiştir (30).

Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400 mcg salbutamol, 160 mcg ipratropium) inhale ettirildikten sonra yapılmalıdır. Bronkodilatör sonrası FEV1, kısa etkili β_2 -agonistten 10-15 dakika veya kısa etkili antikolinergik ya da her ikisinin kombinasyonundan 30-45 dakika sonra ölçülmelidir. GOLD kriterlerine göre bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranının %70'in altında olması uygun semptomlar ve risk faktörleri varlığında KOAH tanısının konulmasını sağlar (30).

KOAH tanısı FEV1 /FVC oranına göre konulmakla birlikte şiddetinin belirlenmesi FEV1 değerine göre yapılmalıdır. FEV1 değerine göre KOAH kabaca hafif, orta, ileri ve çok ileri olmak üzere 4 evreye ayrılmıştır. Yapılan çalışmalar FEV1 ile semptomlar, efor kapasitesi, hayat kalitesi ve ataklar gibi klinik bulgular arasında güçlü bir korelasyon olmadığını göstermiştir (136,137).

Şekil 1. Spiromerik ölçümlerde hava akımı ve volüm eğrileri

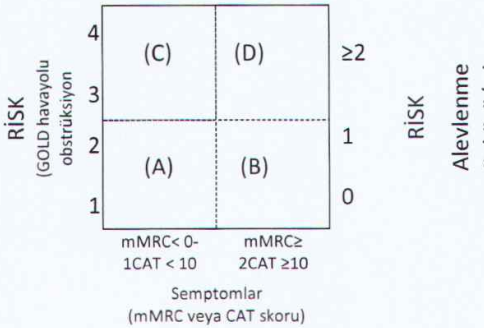


En son GOLD kılavuzunda semptomlar ve atak sayısını da kapsayan bir sınıflandırma önerilmiştir.

Tablo 5: KOAH'ın Değerlendirilmesi

Hasta	Karakter	Spirometrik Sınıflama	Alevlenme /yıl	mMRC	CAT
A	Düşük Risk, Az Semptom	GOLD1-2	≤1	0-1	<10
B	Düşük Risk, Fazla Semptom	GOLD1-2	≤1	2+	≥10
C	Yüksek Risk, Az Semptom	GOLD3-4	2+	0-1	<10
D	Yüksek Risk, Fazla Semptom	GOLD3-4	2+	2+	≥10

KOAH'ın Kombine Değerlendirilmesi (Tablo 6)



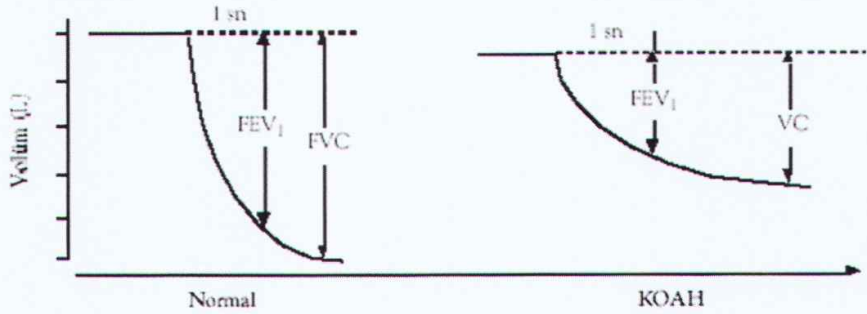
GOLD kılavuzu KOAH'ı 4 kategoriye ayırmıştır (Tablo 6).

Kategori A ve B GOLD 1 ve 2 hastaları kapsamaktadır. A grubu düşük risk ve az semptomlu hastaları, B grubu ise düşük risk ve çok semptomlu hastaları kapsamaktadır. Yıllık atak sayısının yılda 0-1 olması düşük risk, yılda 2 ve üzerinde olması ise yüksek risk olarak kabul edilmiştir. MRC skoru 0-1 veya CAT skoru < 10 az semptom, MRC skoru > 2 veya CAT skoru > 10 ise semptom fazlalığını göstermektedir.

Kategori C ve D ise GOLD evre 3 ve 4'ü kapsamakta olup yüksek riskli hastalardan oluşmaktadır. C grubunda semptomlar azken, D grubunda fazladır. Sık atak geçiren hastalar genellikle GOLD 3 ve 4 evrelerinde bulunmaktadır. Atak sıklığı fazla olan olguların yıllık FEV₁, azalma hızı daha yüksek ve hayat kalitesinde bozulma oranı daha fazla bulunmuştur. CAT skoru 10 ve üzerinde olan hastalarda hayat kalitesinin de daha kötü olduğu saptanmıştır. Atak sıklığı düşük olan GOLD 3 ve 4 hastaların bile hospitalizasyon ve mortalite riski yüksektir.

Akım-volüm halkası; FEV₁ kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişiklik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametredir.

Şekil 2. Normal ve KOAH hastasında FEV₁ ve FVC akım volüm eğrisi



FEV₁ ölçümü, hastalık gelişiminin izlenmesini de sağlar. FEV₁'in yılda 50ml' den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV₁'in yıllık azalma hızını saptamak için en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır.

Vestbo ve ark. ECLIPSE çalışmasının verilerine dayanarak 2163 KOAH'lı üzerinde yaptığı 3 yıllık izlemde hastalık progresyonunun değişken

olduğu gözlenmiştir. Yıllık FEV1, azalma hızı olguların yarısında sağlıklı yaşlılarına benzer bulunurken; sigara içenlerde içmeyenlere göre 21 ± 4 ml, amfizemlilerde amfizemi olmayanlara göre 13 ± 4 ml ve bronkodilatör reverzibilitesi pozitif olanlarda negatiflere göre 17 ± 4 ml daha fazla saptanmıştır (138).

Uzun süre izlendiği büyük çaplı çalışmalardan elde edilen sonuçlar yıllık FEV1 azalma düzeyinin GOLD 2'de 47-79 mL /yıl, GOLD 3'de 56-59 mL/yıl iken GOLD 4'de 35 mL/yıldan az olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar yıllık FEV1 kaybının erken evrelerde daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Yapılan çalışmalarda FEV1/FEV6 oranının ve FEV6 değerinin FEV1/FVC ve FVC'ye alternatif olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. FEV1/FEV6 değerinin %73 olması FEV1/FVC oranının %70'ine; FEV6'nın %82 olmasıda FVC'nin % 80'nine karşılık gelmiştir (139).

2.1.8.2. Bronkodilatöre Yanıtın Değerlendirilmesi (Reverzibilite Testi)

KOAH'da hava akımı obstrüksiyonu kısmen reverzibildir. Bu nedenle revezibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reverzibilitenin derecesini saptamada, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp göremeyeceklerini tahmin etmede ve prognoz tayininde kullanılır.

Bu testte hastaya ilk spirometrinin ardından 400 mcg salbutamol veya eşdeğeri terbutalin inhale ettirilir. 15 dakika sonra ölçülen FEV1değerinde başlangıca göre %12 ve üzerinde artış veya 200 ml ve üzerinde artış olması reverzibilite kriteri olarak kabul edilir (140). Böyle bir sonuç KOAH'da bronkodilatör yanıtın olduğunu gösterir. FEV1'de 400 ml ve üzerinde artış olursa astım lehine kabul edilmesi tavsiye edilir (141).

Son çalışmalar KOAH'lı hastalarda bronkodilatör veya oral kortikosteroidde yanıtın değerlendirilmesinin KOAH'ın progresyonunu belirleyen hayat kalitesinde azalma veya atak sıklığı gibi parametrelerle ilişkili olmadığını göstermiştir (142,143). Reverzibilite testinin negatif olması hastanın bronkodilatör tedaviden yararlanmayacağını göstermemektedir.

2.1.8.3. Havayolu direnci

Havayolu rezistansı (Raw) zorlu ekspiratuar akım hızlarını etkileyen faktörlerden biri olup vücut pletismografi aracılığıyla ölçülebilir.

Havayolları çapının daralması hava akımına karşı direncin (Raw) artmasına, hava iletiminin azalmasına (kondüktans- Gaw) ve dolayısıyla hava akım hızlarının azalmasına neden olur. Normal kişilerde Raw'ın% 80'i büyük hava yollarından kaynaklanır, periferik havayollarının buna katkısı düşüktür.

KOAH'ta periferik havayollarındaki obstrüksiyon yaygın olduğunda Raw artışı ortaya çıkar. Yeni bir yöntem olan impuls ossilometri (IOS) ile de solunum sistemi rezistansı (R) ve reaktansı (X) ölçümleri yapılabilmektedir.

2.1.8.4. Akciğer Volümleri

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları dispne, hayat kalitesi ve efor kısıtlanması gibi klinik verilerin FEV1 ile anlamlı bir korelasyon göstermediği, buna karşılık pulmoner hiperinflasyonu yansıtan inspirasyon kapasitesi (IC), FRC ve TLC gibi parametrelerle korele olduğunu ortaya koymuştur.

KOAH'da küçük hava yolu obstrüksiyonu ve parankim hasarı nedeniyle, zaman içerisinde statik akciğer volümleri değişir. RV, FRC, TLC ve RV/TLC artar, VC ve IC azalır. IC hava hapsi ile yakından ilişkilidir. Ağır amfizemde TLC'de belirgin artış saptanır. Bu volümler kapalı devre helyum dilüsyon ve açık devre nitrojen washout gibi gaz dilüsyon yöntemleri ya da vücut pletismografisi aracılığıyla ölçülebilir (144).

KOAH'ta pulmoner hiperinflasyon sık gözlenen bir durumdur. Akciğerin elastik geri çekilme (recoil) gücünde azalma, hava hapsi, ekspiratuar akım kısıtlanması, havayolu rezistansının artışı, solunum frekansında artmaya bağlı olarak ekspirasyon zamanının kısalması gibi faktörler pulmoner hiperinflasyona neden olur.

Pulmoner hiperinflasyon FRC'nin %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanmıştır. Hastalığın erken evresinde RV ve FRC artar, ilerlemiş olgularda ise TLC artışı da buna eklenir (145,146).

Havayolu rezistansı, solunum frekansı ve inspiratuar kasların inspirasyon sonu aktivitesi gibi dinamik faktörler ekspirasyon sonu akciğer volümünün artışına yol açar. Bu da akciğerlerde intrensek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEPi) artışı

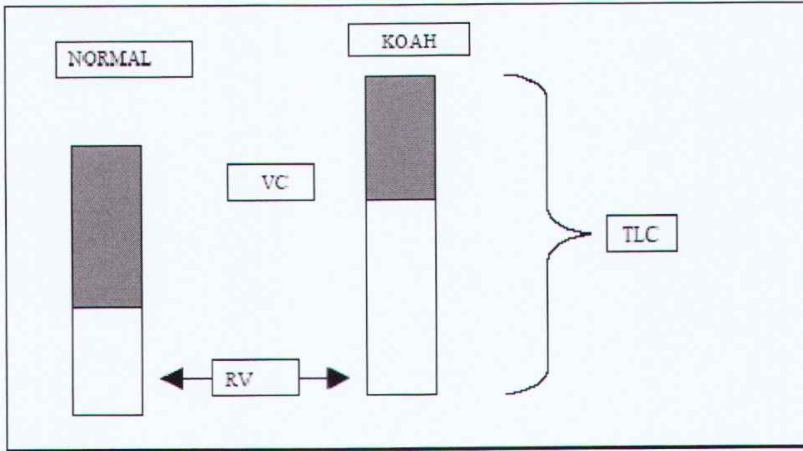
ile birlikte dinamik hiperinflasyona neden olur.

PEEPi akut solunum yetmezliğinin yanı sıra stabil KOAH'lılarda da ortaya çıkar; alveoler gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma ve solunum kas yorgunluğu dispne ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (147,148).

Pulmoner hiperinflasyon geliştiğinde FRC artarken IC azalır. İnspiratuar kapasite FEV1'in aksine klinik parametrelerle anlamlı korelasyon göstermektedir. KOAH'lı 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada IC ile egzersiz dispnesi arasında anlamlı korelasyon gözlenmiş, buna karşılık FEV1 ve FVC gibi parametrelerle korelasyon saptanmamıştır.

Obstrüktif ventilasyon bozukluğunda zorlu manevrada solunum yolları erken kapandığı için FVC, VC'den daha düşüktür. Obstrüksiyona bağlı hava hapsi nedeniyle RV arttığından VC ve FVC azalmaktadır. İnspirasyonda ise hava yollarının yeterince açılmaması solunum yolu direncinin ekspiryum başından itibaren yüksek olmasına, ekspiryum sonu pozitif basıncın (PEEP) yükselmesine, FRC'nin artıp IC'nin düşmesine yol açar.

Şekil 3. Normal ve KOAH hastasında total akciğer kapasitesi



2.1.8.5. Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi

Karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) alveolokapiller membran boyunca oluşan her bir ünite basınç farkına denk düşen CO alım hızını ölçen bir testtir. Total DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı olan transfer

katsayısı (DLCO/VA)'nında azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur. Amfizemli olgularda DLCO azalır. Amfizem fonksiyonel olarak havayolları obstrüksiyonu, hiperinflasyon, DLCO ve DLCO/VA'daki azalmayla karakterize bir patolojidir (149).

DLCO amfizemin kronik bronşit ve astım diğer obstrüktif hastalıklardan ayrımında da kullanılabilir çünkü bu hastalıklarda difüzyon genellikle normaldir. DLCO değeri % 55'in altında bulunan KOAH'lılarda eforla arteriyel desatürasyon geliştiği saptanmıştır (150). Akciğer rezeksiyonu, akciğer transplantasyonu veya volüm küçültücü cerrahi gibi operasyonlardan önce değerlendirilmesi de yararlı bilgiler verebilir.

2.1.8.6. Solunum Kas Gücünün Değerlendirilmesi

İleri evredeki KOAH'lılarda hava akım hızlarında azalma/havayolu rezistansında artma ve pulmoner hiperinflasyon solunum işini arttırarak başta diyaframlar olmak üzere solunum kas yorgunluğunayol açar. Diyaframların yüksek inspiratuar yüke karşı çalışması ve inspiratuar kas güçsüzlüğü gelişmesi KOAH'lı hastalarda kronik alveoler hipoventilasyon ve hiperkapniye neden olur (151,152).

Solunum kas gücü laboratuarda maksimal ağız okli üzyon basınçları ölçülerek gösterilebilir. Maksimal inspiratuar basınç (MİP-Pimax) kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınç olarak tanımlanır.

Bu basınç diyafram, interkostal ve yardımcı solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda maksimal inspiratuar basınç belirgin şekilde düşer. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınç olup ekspiratuar kasların fonksiyonları yanı sıra akciğer ve toraksın elastik özelliklerini yansıtır (133).

2.1.8.7. Arter Kan Gazları (AKG)

KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hipokseminin ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulmanın sonucudur, ataklar sırasında olduğu gibi solunum kas yorgunluğu eklendiğinde alveoler hipoventilasyon da hipokseminin derinleşmesine katkıda bulunur.

Normal kişilerde genellikle ventilasyon/perfüzyon oranı 1 civarında olup,

KOAH'lı hastalarda ise ventilasyon/perfüzyon oranının dağılımı altta yatan patolojiye göre değişiklikler gösterir. Amfizemde parenkim harabiyeti sonucunda kapillerlerinde parçalanmasıyla perfüzyon bozulmuştur. Bu durumda ventilasyon/perfüzyon oranının yüksek olduğu alanlar oluşur.

Dolayısıyla amfizemin hakim bulgu olduğu hastalarda hipoksemi ileri dönemlere kadar hafiftir ve hiperkapni de belirgin değildir. Kronik bronşitte ise havayolları lümenindeki daralma nedeniyle ventilasyon bozulur ve ventilasyon/perfüzyon oram belirgin olarak azalır. Bunun sonucunda bronşitin hakim olduğu hastalarda erken dönemde hipoksemi derinleşir ve hiperkapni de eklenir.

KOAH'lı hastalarda alveoler ventilasyonun metabolizma sonucunda açığa çıkan CO₂ üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve ventilasyon/perfüzyon oranının azaldığı durumlarda hiperkapni ve ileri dönemde respiratuar asidozis gelişir.

Stabil dönemde oksimetre ile oksijen saturasyonunun (satO₂) ölçülmesi de yararlıdır. GOLD kriterlerine göre FEV₁ < % 35 olan tüm stabil olgularda oksimetrik olarak satO₂ ölçülmelidir, satO₂ % 92'nin altında olan hastalarda ise AKG analizi önerilmiştir (30).

2.1.8.8. Egzersiz Testleri

KOAH'da efor kısıtlanması; ventilatuar kapasitenin azalması, metabolizma ve gaz alışverişinde değişmeler, periferik kaslarda fonksiyon bozukluğu, kardiyak yetersizlik ve efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlanma gibi pek çok faktöre bağlı olabilir. Ancak ileri evredeki KOAH'lılarda efor kısıtlanmasından sorumlu olan en önemli etken ventilatuar kapasitenin azalmasıdır.

Ventilatuar kapasitesinin azalmasının en önemli nedenleri hava akım hızlarının azalması ve dinamik hiperinflasyondur. Dinamik hiperinflasyon inspirasyonun başlangıç evresinde inspiratuar yükün artmasına ve inspiratuar kasların uzunluk-gerilim özelliklerini değiştirerek bu kaslarda mekanik dezavantaja neden olur, kas ve akciğerlerde volüme duyarlı reseptörleri stimüle ederek dispne hissinin artmasına yol açar.

Ayrıca efor sırasında yüksek volümlerde solunum yapılması solunum işinin artmasına neden olarak ventilatuar kapasitenin azalmasına katkıda bulunur.

Ventilatuar kapasitenin azalması gaz alışverişinin de bozulmasına yol açar, ölü boşluk (VD) arttığı için alveoler ventilasyonun (VA) sabit tutulabilmesi için dakika ventilasyonu (VE) arttırılır.

Sistemik inflamasyon ve malnütrisyon nedeniyle iskelet kas kütlelerinin azalması, pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının yetersizliği ve egzersiz sırasında kardiyak outputun azalması da efor kapasitesinin kısıtlanmasına neden olan diğer faktörlerdir.

Efor sırasında ortaya çıkan bu mekanik değişiklikler iş kapasitesi ve maksimum oksijen tüketiminin (VO₂ max) azalmasına yol açar. VO₂/iş oranı kasların metabolik gereksinimindeki artmaya bağlı olarak artabilir. Düşük egzersiz seviyesinde solunum kaslarının gereksinimi total O₂ tüketiminin %35- 40'ını kapsar, oysa normal kişide bu oran % 10-15'tir (153,154).

Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) ; Otuz metre uzunluğunda bir koridorda 6 dakika boyunca hastanın kendi hızında yürüdüğü mesafenin ölçülmesine dayanan bu test sırasında oksimetre aracılığıyla arteriyel oksijen saturasyonundaki değişimler ve borg skalası kullanılarak dispne düzeyi saptanabilir. KOAH tedavisinin etkinliğinin ve pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ortalama 54 m (37-71m) değişkenlik anlamlı kabul edilmiştir.

6DYT ile FEV₁, FVC, PEF gibi fonksiyonel parametreler ve VKİ, dispne, hayat kalitesi skorları gibi klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon vardır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir skorlama metodu olan BODE indeksinin bir parametresini 6DYT'i oluşturmaktadır.

FEV₁, 1 litrenin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya çıkar. Özellikle ileri evre hastalarda yürüme mesafesinin sağ kalım için bağımsız bir gösterge olduğu da saptanmıştır (155).

2.1.9. Radyolojik Bulgular

2.1.9.1. Akciğer Grafisi

Özellikle amfizemin egemen olduğu ileri evre KOAH'da, hafif ve orta KOAH'a göre belirgin radyolojik bulgular görülür. Havalanma artışına bağlı olarak diyafragmalar düşük konumda, bazen çentikli ve düzleşmiş, kosta-diyafragmatik

sinüsler genişlemiş, kostalar daha paralel ve interkostal mesafe geniş görülür. Kalp gölgesi uzun ve dar olarak izlenir (vertikal veya damla kalp). Hiluslarda vasküler gölgelerde artış görülürken, periferik akciğer alanlarında damar gölgeleri azalmıştır.

Kronik bronşitte PA akciğer grafisi genellikle normal olmakla birlikte bronşiyollerin duvarında kalınlaşma ve bronkovasküler izlerde artma (dirty lung-kirli akciğer) izlenebilir (156).

KOAH'da göğüs radyografileri, PAH ve korpulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon, hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar.

Sağ inen pulmoner arterin çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti olarak kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur.

Kalpteki büyüme eski radyografilerle karşılaştırıldığında daha iyi fark edilir. KOAH'da göğüs radyografileri, akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında da yararlıdır (157).

2.1.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KOAH'da BT'nin rolü, dev bülleri olan hastalarda akciğer rezeksiyonunu sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalık ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasıyla sınırlıdır (157).

2.1.10. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Sistemik Belirtileri ve Komorbiditeler

* Sistemik; Kilo Kaybı, Osteoporoz, Anemi, Sıvı retansiyonu
* Kardiovasküler; İskemik Kalp Hastalığı, Aritmi, Konjestif Kalp Yetmezliği
* Hiperkoagülopati; Derin Ven Trombozu, Pulmoner Emboli, İnme
* Akciğer Kanseri

2.1.10.1. Kilo Kaybı ve Kas Disfonksiyonu

Malnütrisyon ve kilo kaybı KOAH'ın sık karşılaşılan sistemik etkilerindendir ve kötü prognozla ilişkilidir. Orta-ağır KOAH olgularında malnütrisyon insidansı %24-35 kadardır (158,159).

KOAH olgularında VKİ; yaş, cinsiyet, solunum fonksiyonları ve sigara gibi birçok faktörle ilişkilidir (160). KOAH olgularında inflamatuvar sitokinlerden TNF-a'nın ve TNF-a reseptörlerinin serum düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (161).

Düşük VKİ olan KOAH olgularını normal/yüksek VKİ olanlarla karşılaştırıldığında serum CRP düzeyinin düşük VKİ olanlarda daha yüksek olduğunu ve CRP'nin TNF-a'ya benzer şekilde KOAH'da malnütrisyonun bir göstergesi olabileceği söylenebilir (162).

İskelet kas kaybı ve güçsüzlüğü KOAH'ın başlıca sistemik etkilerindendir ve genellikle yağ dışı kütle kaybına eşlik eder (24). Ancak kas güçsüzlüğü kaşeksiden önce de ortaya çıkabilir (163).

KOAH olgularının %18-36'sında kas kütle kaybı saptanmıştır. Kilosu normal olguların bile %6-21'inde kas kaybı görülmektedir (164).

Kas kaybı kas gücü kaybı ile ilişkili olduğundan KOAH olgularında egzersiz kapasitesinin hastalığın ağırlığından bağımsız önemli bir belirleyicisidir. Ağır KOAH'da kas kaybının morbiditeye de önemli etkisi vardır, alevlenme sonrası tekrar hastaneye yatış riskini ve mekanik ventilasyon desteği gereksinimini artırmaktadır. Dahası kas kaybı KOAH'da mortalitenin akciğer fonksiyonları, sigara ve VKİ'den bağımsız bir belirleyicisidir.

Birçok çalışmanın sonuçları sistemik inflamasyonun KOAH olgularının kilo ve kas kaybında önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

2.1.10.2. Anemi

KOAH olgularında hipokseminin dokulara oksijen transportunu artırmak için kompensatuvar bir mekanizma olarak sekonder eritrositozla sonuçlanması beklense de polisitemi ancak %6 oranında görülmektedir. Buna karşılık anemi, özellikle ağır hastalıkta olmak üzere daha sıktır (% 15-30).

Hemoglobin düzeyi artmış fonksiyonel dispne, azalmış egzersiz kapasitesi ve

kötü yaşam kalitesi ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Anemisi olan KOAH olgularında MRC dispne skoru daha yüksek ve kardiyopulmoner egzersiz yanıtı daha kötüdür (165).

Anemi dokulara oksijen transportunda yetersizliğe neden olduğundan artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Anemik KOAH olgularında alevlenme tedavisi sonrası tekrar hastaneye yatış riski %25 daha yüksektir (166).

Alevlenme ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgularda ve mekanik ventilasyon desteği gereken akut solunum yetmezlikli KOAH olgularında da anemi mortaliteyi artırmaktadır (167,168).

Küçük bir çalışmada KOAH olgularında kan transfüzyonu ile egzersiz performansında artış gösterilmiştir (169). Demir tedavisi sistemik oksidatif stresi artırabileceğinden önerilmemektedir (170).

2.1.10.3. Osteoporoz

Yapılan çalışmalarda KOAH olgularında, hastalığın erken evrelerinde bile yüksek osteoporoz prevalansı ve düşük kemik mineral dansitesi (KMD) gösterilmiştir.

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasına alınan yaklaşık 6,000 KOAH hastasında "dual-energy radiograph absorptiometry" (Dexa) ile erkeklerin %18'inde ve kadınların %30'unda osteoporoz, erkeklerin %42 ve kadınların %41'inde ise osteopeni saptanmıştır (171,172).

GOLD evre IV olgularda osteoporoz prevalansı daha da yüksek (%75) bulunmuştur (173). Bir meta-analizde günde 6.25 mg prednisolondan fazlasının KMD'ni düşürdüğü ve kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (174).

İnhaler kortikosteroidlerin rolü tartışmalı olmakla birlikte 3 yıllık takipte plazma osteokalsinini düşürebildiği ancak osteoporoz insidansını artırmadığı bildirilmiştir (175).

Osteoporozu olan KOAH olguları cinsiyet farkı gözetilmeksizin güncel rehberlerin önerilerine uygun şekilde bir bisfosfonat ile tedavi edilmelidir. Bir yıldan fazla alendronat tedavisi ile lumbar KMD'de hafif artış elde edilmiştir (176).

2.1.10.4. Depresyon ve Anksiyete

KOAH'da depresyon kötü sağlık durumunun yol açtığı izolasyon, izolasyonun yol açtığı sedanter yaşam, bunun sonucu kötüleşen sağlık durumu şeklinde bir kısır döngünün bileşenidir.

KOAH nedeniyle hastanede yatan olgularda psikolojik distres prevalansı %58, KOAH poliklinik hastalarında %42 iken diğer solunum yolu hastalıklarında %21, diğer kronik hastalıklarda %13 ve sağlıklı kontrollerde %4 bulunmuştur. Stabil KOAH olgularında tıbbi tedavi gerektiren majör depresyon oranı % 19-42 kadar olup aynı yaştaki popülasyondan %2-5 daha yüksektir (177).

Anksiyete ve depresyon semptomları KOAH semptomları ile karışabildiği için psikiyatrik problemler sıklıkla atlanmakta ve tedavisiz kalmaktadır.

Psikolojik distresi olan KOAH olgularına gereken ilgi gösterilmelidir çünkü acilde tedavi sonrası tekrar başvuru veya yatarak tedavi sonrası tekrar yatış oranları ve sağlık kaynaklarının kullanımı yüksektir (178).

Pulmoner rehabilitasyona psikoterapi eklenmesi KOAH olgularında depresyonu belirgin azaltmaktadır (179).

2.1.10.5. Endokrinolojik Bozukluklar

KOAH'm sistemik etkileri hipofiz, tiroid, gonadlar, adrenaller ve pankreası ilgilendiren birçok endokrin bozukluğu içermektedir. Bu bozukluklarda hipoksemi, hiperkapni, sistemik inflamasyon ve kortikosteroid kullanımının sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Endokrin fonksiyonlardaki değişiklik, protein anabolizmasının azalması, protein katabolizmasının artması, nonenzimatik glikozilasyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla KOAH'ın klinik belirtilerini kötüleştirebilir (180).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi; KOAH olgularında ödem veya hiponatremi ile sonuçlanan renal bozukluklar görülür. KOAH'm ileri dönemlerinde aktive olan renin -anjiyotensin-aldosteron aksı ve arginin-vasopressin sistemi ödem ve hiponatremi oluşumunda rol oynamaktadır (85).

Ödemli olgularda yüksek plazma renin, anjotensin II, aldosterone ve atrial natriüretik peptid düzeyleri saptanmıştır.

Kardiyak output korunduğu halde böbrek ve diğer organlara oksijen iletimi düşük oksijen saturasyonu nedeniyle azalmıştır. Bu durum doku anoksisi veya laktik asidoz oluşturacak düzeyde olmasa da böbrek gibi metabolik aktivitesi yüksek organları olumsuz etkileyebilir.

KOAH olgularında periferik ödem oluşumunda etkili faktör araştırmasında pH ve PaCO₂'deki değişikliklerin (solunumsal asidoz ve hiperkapni) ödem oluşumunda hipoksiden daha önemli rolü olduğu saptanmıştır (181).

KOAH'da sodyum ve su retansiyonunun gelişmesi kötü prognoz göstergesidir. KOAH'da sıvı retansiyonunu azaltmayı hedef alan tedavilerin araştırıldığı çalışmalardan bazılarında diüretik kullanımının hipoventilasyonun neden olduğu hipokloremik metabolik alkaloz gibi çeşitli yolaklar üzerinden sodyum ve su retansiyonunu ağırla edebileceğinden mümkün olduğunca ertelenmesi önerilmektedir (180).

Vazopressin seviyelerinin arteriyel oksijen basıncına ters yönde değişkenlik göstermesi oksijen tedavisinin faydalı olabileceğini göstermektedir (182).

2.1.10.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) klinik uygulamada sık karşılaşılan kronik solunum hastalıklarındandır ve kardiyovasküler komorbidite her iki hastalıkta da sıktır.

Toplum tabanlı çalışmalarda OSAS olgularının yaklaşık %20'sinde KOAH, KOAH olgularının ise yaklaşık %10'unda OSAS olduğunu bilinmektedir (183).

KOAH'da kötü uyku kalitesi, uyku sırasındaki ventilasyon ve gaz alışverişi bozukluklarına ek olarak OSAS ile KOAH birlikteliği de sıktır ve "overlap" sendromu olarak isimlendirilmiştir.

Overlap olgularında tek başına KOAH veya OSAS'a kıyasla daha ağır olan nokturnal oksijen desaturasyonu PAH ve daha ciddi kardiyovasküler hastalığa predispozisyonla sonuçlanır (184).

KOAH'taki obstrüktif solunum bozukluğu ve hiperinflasyon uykuya ilişkili solunum bozukluklarının ağırlığı ile ilişkilidir. Erken tanı ve CPAP/BİPAP tedavisi hastaneye yatışları azaltmakta, PAH'u, hipoksemiye ve sağkalımı artırmaktadır (184).

2.1.10.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH olgularında yüksek oranda kardiyak morbidite ve mortalite görülmektedir. Kırkbeş yaş üzerindeki KOAH tamlı olgularda koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği oranı KOAH'ı olmayanlardan daha yüksektir (sırasıyla 12,7% vs. 6,1% ve 12,1% vs. 3,9%) (185).

Bu ilişki sigara, ileri yaş, hipoksi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve sempatik aktivasyon gibi ortak risk faktörleri ve mekanizmalarla açıklanabilir (186).

KOAH olgularında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışı nedenleri arasında inflamasyon, pulmoner hipertansiyon, akciğer hiperinflasyonu ve ortak genetik faktörler sayılmaktadır ve KOAH tedavisinin kardiyoprotektif etkileri olacağına dair kanıtlar artmaktadır (187).

KOAH ve KAH sigarayla ilişkili ölümlerin %60'ından sorumludur ve sıklıkla birlikte bulunurlar. KOAH ile KAH ortak risk faktörleri (sigara, ileri yaş, sedanter yaşam gibi) yanı sıra oksidatif stres ve inflamasyon gibi ortak patogenetik mekanizmaları da paylaşmaktadır.

KOAH'ta akciğerlerdeki inflamasyon sistemik inflamasyona yol açmakta, atheroskleroz ve KAH'na katkıda bulunmaktadır (188).

KOAH olgularının eşlik eden KAH açısından, KAH olgularının da obstrüktif akciğer hastalığı yönünden araştırılması önerilmektedir. KOAH ile Konjestif kalp yetmezliği (KKY)'nin klinik bulguları da benzerdir. Egzersiz dispnesi, kolay yorulma ve azalmış egzersiz toleransı her ikisinde de görülür ve dikkatli tanısız yaklaşım gerektirir. KOAH olgularının %20'den fazlasında KKY görülür. KKY olgularında KOAH görülme oranı ise %20-32 arasındadır. Ayrıntı tanı için SFT, plazma natriüretik peptidler, ekokardiyografi gibi incelemeler yapılmalıdır (189).

2.1.10.8. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH)

Ağır KOAH olgularının yaklaşık %50'sinde (PAH) görülmektedir. KOAH olgularının %1-3'ünde ise havayolu obstrüksiyonu derecesiyle uyumsuz oranda PAH görülebilmektedir (190).

Hipoksik vazokonstrüksiyon KOAH'da PAH gelişiminde temel patogenetik mekanizmadır. Ayrıca asidemi, dinamik pulmoner hiperinflasyon, parankimal hasar, pulmoner vasküler yeniden yapılanma, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon da katkıda bulunan diğer faktörlerdir.

PAH KOAH'ta prognozu olumsuz etkilemektedir. Tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konmakta, tarama ise ekokardiyografi ile yapılabilmektedir. Plazma NT-proBNP değerinin 95 ng/L altında olması da dışlama testi olarak kullanılabilir (191).

2.1.11. KOAH Tedavisi

KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir.

KOAH'da medikal tedavinin amaçları;

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları iyileştirmek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Akut atakları önlemek ve tedavi etmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmek

Tedavi programı;

- Sigaranın bırakılması
- Çevresel ve meslek nedenli maruz kalmanın kontrolü
- Uzun süreli tedavi
- Akut atakların tedavisi

Non-farmakolojik tedaviler;

- Sigaranın bırakılması

- Pulmoner rehabilitasyon
- Beslenmenin düzenlenmesi
- Non-invaziv ve invaziv ventilatör destek
- Cerrahi tedaviler (akciğer volüm küçültücü cerrahi, büllektomi, akciğer transplantasyonu)

Farmakolojik tedaviler;

- Bronkodilatörler (3, agonistler, antikolinerjikler, metilksantinler, kombine bronkodilatörler)
- Kortikosteroidler (sistemik ve inhaler)
- Kortikosteroid ve bronkodilatör kombinasyonları
- Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri

KOAH'ta kullanılan diğer farmakolojik tedaviler;

- Oksijen tedavisi
- Aşılar (influenza, pnömokok)
- Afa-1 antitripsin tedavisi
- Antibiyotikler
- Mukolitikler
- Antioksidan ajanlar
- İmmüno-regülatörler
- Antitüssifler
- Vazodilatörler
- Narkotiklerdir sayılabilir (192,193).

2.1.11.1. Sigaranın Bırakılması

KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanmadır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1% kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (194).

2.1.11.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Kontrolü

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/ kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir. Meslek nedeni maruz kalma sonucu yıllık FEV1'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (195).

2.1.11.3. İlaç Tedavisi

Farmakolojik tedavi semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır. KOAH'da evreye göre tedavi basamakları uygulanır (196).

Bronkodilatör ilaçlar; Bronkodilatörler KOAH'da farmakolojik tedavinin başlıca ilaçlarıdır. Bronkodilatör ilaçlar gereğinde veya düzenli olarak semptomları engellemek veya azaltmak amacıyla tedavide kullanılırlar. β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinler olmak üzere başlıca üç grup bronkodilatör ilaç bulunmaktadır. Kısa etkili bronkodilatörler, hızla semptom gidermek amacıyla kullanılırken, uzun etkili bronkodilatörler düzenli tedavide daha etkin ve güvenilir olarak kabul edilmektedir.

Bronkodilatör ilaçlar hava yolundaki düz kas hücrelerinde relaksasyon sağlar. Bronkodilatörlerin klinik etkisi FEV1 artışıyla ölçülmektedir, ancak bu değişimin dispne ve efor kapasitesindeki değişimle korelasyonu zayıftır. Uzun etkili bronkodilatör ilaçların daha uzun süreli hava yolu açıklığı sağlayarak hava hapsinde azalma sağladıkları bildirilmiştir (197,198).

Bronkodilatör ilaçların akciğer fonksiyonlarında kayıp hızı ve mortalité üzerine etkileri gösterilememiştir (199).

β_2 -agonistlerin bronkodilatör etkilerinin dışında düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonunu baskılaması, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı inhibe etmesi, mukosilier transportu artırması, nötrofil aktivasyonunu azaltması gibi invitro çalışmalarla gösterilen etkileri de bulunmaktadır (200,201).

Bronkodilatör ilaçlar inhalasyonla, oral veya parenteral yolla verilebilir. İlacın doğrudan hava yollarına verilmesinde, sistemik yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması nedeniyle inhalasyon yolu tercih edilir. Bu amaçla ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizatörler kullanılmaktadır. ÖDİ kullanımı koordinasyon ve senkronizasyon gerektirir. Yanlış kullanımı önlemek için ilaç bir hava odacığı (spacer) ile kullanılabilir. Hava odacığı, tedavinin etkinliğini artırdığı gibi ilacın ağız ve orofarenks mukozasına yapışmasını azaltarak inhale steroidlerde görülen komplikasyonları da azaltır.

Kısa etkili β_2 -agonistler; salbutamol ve terbütalindir. Semptomların hızlı bir şekilde azaltılmasında oldukça etkili ilaçlardır. On üç çalışmayı içeren sistematik bir analizde, kısa etkili β_2 -agonistler düzenli olarak kullanıldıklarında, placebo ile karşılaştırıldığında KOAH'lı hastaların akciğer fonksiyonlarında ve dispne skorlarında düzelme sağladıkları gösterilmiştir.

Uzun etkili β_2 -agonistler (LABA-long-acting) salmeterol, formoterol ve indacateroldür. Uzun etkili β_2 -agonistlerin; akciğer fonksiyonları, dispne skorları, hiperinflasyon, kurtarıcı ilaç kullanımı, sağlık durumu, ataklar, hastaneye yatışlar üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

Yeni kullanıma giren 24 saat etkili günde tek doz kullanılan indakaterol ile yapılan çalışmalarda; bronkodilatör etkinliğin formoterol ve salmeterole göre daha yüksek, tiotropium ile benzer düzeyde olduğu, semptomlar, sağlık durumu üzerine etkilerinin diğer uzun etkili bronkodilatörler ile benzer olduğu bildirilmiştir (202,203).

Etki başlama süresi salbutamol ve formoterolde karşılaştırıldığında salmeterol daha geç etki gösterir, etki başlama sürelerindeki farklılık lipofilik özelliklerinden kaynaklanır. Formoterolün hızlı başlayan bronkodilatör etkinliği nedeniyle KOAH ataklarında kullanımının da etkili ve güvenli olduğuna dair veriler bulunmaktadır (204).

Yan etkiler arasında en sık tremor görülür, kalp kasında kontraktilitede artış, periferik vasküler dirençte azalma, kan basıncı ve kardiyak atım volümünde artış izlenebilir. Taşikardi, çarpıntı ve QT aralığında uzama, en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi, β_2 -agonistlere karşı gelişebilen akut metabolik yanıtlardır. Hipokalemi, yatkınlığı olan kişilerde kardiyak

aritmi riskini artırabilir. β_2 - agonistler taşikardi ve tremor gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir.

Antikolinergikler; Antikolinergik ilaçlar, muskarinik reseptörlerin antagonistidir. Büyük ve orta çaplı havayollarında parasempatik aktivite M_1 ve M_3 reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Bu reseptörler uyarılırsa hava yolu düz kaslarında kasılma, mukus sekresyonunda artma ve silyer aktivite artışı görülür. Tiotropium bromid uzun, ipratropium bromid kısa etkili bir antikolinergiktir. Tiotropiumun bronkodilatör etkisi 1-3 saat arasında başlar, 24-32 saate kadar devam eder, ipratropium bromidin etki süresi ise 6-8 saattir.

Ağız kuruluğu ve inhalasyon sonrası ağızda metalik tat en sık tanımlanan yan etkilerdir. Çok sık olmayarak idrar retansiyonu ve prostatik semptomlar, nadiren kapalı açılı glomu (sadece yüz maskesi ile nebulizasyonla ilişkili olarak) bildirilmiştir.

Ekim 2008'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından tiotropiumun kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığına ilişkin bir uyarı yayınlanmış ancak UPLIFT çalışmasının sonuçlarıyla ciddi kardiyovasküler riski oluşturmadığı belirtilmiştir (199).

Metilksantinler (Teofilin); Teofilin nonselektif fosfodiesteraz inhibitörüdür. Zayıf bronkodilatör etki ve solunum stimulanı olarak etki eder. Diyafragma kontraktilesini artırdığı ve bazı antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerine sinerjik etki yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı, çarpıntı, aritmiler teofilinin sık görülen yan etkileridir. Teofilin intravenöz ve oral olarak kullanılır. Oral uzun salımlı preparatlar tercih edilir.

Sekiz çalışmanın değerlendirildiği analizde; teofilinin, β_2 -agonistlerle birlikte kullanılmasının plaseboyla karşılaştırıldığında, FEV1'de artış ve dispne azalma sağlandığı görülmüştür. Her ikisinin birlikte kullanımının teofilinin tek başına kullanımına göre dispneyi azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır (205).

Bir metaanalizde oral teofilinin FEV1 ve FVC'de artış, arter kan gazlarında hafif bir düzelme sağladığı bildirilmiştir (206).

Teofiline bağlı en sık görülen yan etkiler gastrointestinal, kardiyovasküler ve santral sinir sistemine aittir (gastrik irritasyon, taşıkardi, baş ağrısı, bulantı, çarpıntı, uykusuzluk, ventriküler ve supraventriküler aritmiler, irritasyon, iştahsızlık, peptik ülser aktivasyonu, tremor, reflü).

Mukolitik Tedavi; Mukolitik ajanlar, balgamin viskozitesini azaltarak balgam atılımını kolaylaştırır. 2005 yılında yayınlanan BRONCUS çalışmasında, antioksidan özelliği de olan mukolitik ajan N-asetilsisteinin, akciğer fonksiyonlarında düşüş ve yıllık alevlenme hızı üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçta, N-asetilsistein alan grupta plaseboya göre ne yıllık FEV1 kaybında ne de alevlenme sayısında değişiklik olmamıştır (207).

30 Çalışmayı içeren Cochrane analizi sonucunda ise, mukolitik tedavinin akut alevlenmelerde küçük bir azalma yapabileceği, toplam yaşam kalitesi üzerine ise ya çok az veya hiç etki etmeyeceği yorumu yapılmıştır (208).

Antibiyotikler; Akut ataklarda en az iki semptom (dispnede artış, balgam miktarında artış, balgam prlansında artış) varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir. Ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç durumunun bilinmesi önemlidir. Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler amoksisilin, ko amoksilav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. Ancak ek risk faktörlerine (60 yaş üstü, son bir yılda 4'ten fazla atak, ek hastalık (rneğin; KKY), ileri derecede obstrüksiyona (FEV1<beklenenin %50) sahip KOAH hastalarında Gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok, dirençli H. influenzae ve dirençli streptokok infeksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durumda ko-amoksiklav, 2. kuşak makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt iyi olmadığında, balgamin Gram incelemesi ve balgam kültürü antibiyotik seçiminde yararlı olabilir.

2.1.11.4. Yeni Bronkodilatör İlaçlar

Uzun etkili β_2 - agonistler:

Olodaterol (yirmi dört saat etki gösteren β_2 -agonisttir), vilanterol (yirmi dört saat etki gösteren, salmeterolden daha yüksek intrensek aktiviteye sahip, indakaterol ve salbutamolden daha potent etkili β_2 -agonisttir). LAS100977 (salmeterolden 10 kat potent, formoterol ve indakaterol ile benzerdir (209,210).

Uzun etkili antikolinergik ilaçlar; Glikopironium, Acclidinium

Sonuç olarak, bronkodilatör ilaçlar, KOAH'ta semptomatik hastaların tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Güncel rehberlerde; inhale kısa etkili bronkodilatör ilaçların semptomların giderilmesinde kurtarıcı ilaç olarak hafif hastalık durumunda kullanılması önerilmektedir. Uzun etkili bronkodilatörler ise orta ve ağır evre D KOAH'da günlük semptomları olan hastaların düzenli tedavisinde birinci sırada önerilen ilaçlardır. Uzun etkili antikolinergik ve uzun etkili β_2 -agonistler semptomları, egzersiz toleransını, sağlık durumunu düzeltme ve atakları azaltma etkileri mevcuttur.

2.1.11.5. Antiinflamatuar Tedavi

Güntümüzde KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar öncelikle, havayollarındaki obstruksiyonu azaltmayı ve semptomatik iyileşmeyi hedef almaktadır. Ancak, hastalığın oluşumundaki ana neden olan kronik inflamasyonun ortadan kaldırılmasına yönelik tedavi arayışları da sürmektedir (211).

Kortikosteroidler; Oral veya parenteral kortikosteroidler akut KOAH ataklarında kullanılır ve genellikle yarar sağlar. Sistemik kortikosteroid kullanımının yan etkileri obezite, miyopati, hipertansiyon, psikiyatrik sorunlar, diabetes mellitus, osteoporoz, deride incelme ve ekimozdur. Dolayısıyla, atak tedavisi sonlandırılırken steroidlerin de kesilmesi gerekmektedir. Kısa süreli (2 hafta) oral kortikosteroid tedavi KOAH'da inhale kortikosteroidlere uzun süreli yanıtı değerlendirmede iyi bir gösterge değildir. Kronik oral kortikosteroid tedavinin stabil KOAH'ta yararlı olduğuna dair kanıtların olmayışı ve bu tedavinin uzun süre (>2 hafta) kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle, KOAH'da kronik oral steroid tedavisi önerilmemektedir. İn hale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH tedavisindeki yerleri tartışmalıdır.

Son yapılan ISOLDE, EUROSCOP ve Copenhag City çalışmalarında, İKS tedavisinin KOAH'ta yıllık FEV1 kaybını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, İKS tedavisinin bir grup hastada etkili olduğu ve ağır KOAH'lı hastalarda semptomları, atak sayısını ve şiddetini azaltabildiği bildirilmiştir. TORCH çalışmasında 3 yıllık salmeterol-flutikazon propiyonat kombinasyonu plasebo ile

karşılaştırıldığında mortaliteyi azaltmamış ama orta-ağır atak sıklığında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme sağlamıştır (212).

İnhaler kortikosteroidler; Kortikosteroidler KOAH'ta astımdaki kadar etkin değildir. EUROSCOP, Kopenhag, ISOLDE çalışmalarında inhaler steroidlerin kısa dönemde FEV1'de hafif bir düzelme sağladıkları, ancak uzun dönemde FEV1'deki düşüş üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadıkları gözlenmiştir (213).

KOAH'ta astım tedavisindeki kadar etkin olmamakla birlikte, birçok randomize kontrollü klinik çalışmada, FEV1 değeri beklenenin %50'sinden düşük olan KOAH'lı hastalarda inhaler steroid tedavisinin KOAH alevlenmelerinin sıklığını azalttığı gösterilmiştir (214,215).

Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde 11 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş ve toplam 14.426 KOAH'lı hastanın alındığı bu meta-analiz sonucunda inhaler kortikosteroid tedavinin 6 aydan 3 yıla kadar değişen takip dönemlerinde sağkalım artışı sağlamadığı, pnömöni riskini %34 oranında artırdığı, fraktür riskinde ise artışa yol açmadığı sonucuna ulaşılmıştır (216).

İnhaler steroidlerin stabil KOAH'ta kullanımıyla ilgili olarak GOLD kılavuzunda, ağır ve çok ağır KOAH'lı olan ve sık alevlenmeleri bulunan hastalarda bu ilaçlarla uzun süreli tedaviye ilişkin verilerin, kanıt A düzeyinde olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla, bu hasta grubunda oral kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi önerilmezken, inhaler steroidlerle uzun süreli tedavi tavsiye edilmektedir.

Uzun etkili inhaler steroidlerin tek başına kullanılmasından ziyade uzun etkili β_2 -agonist ilaçlarla birlikte kullanılması daha etkin olduğundan, bu ilaçlarla monoterapi önerilmemektedir (217).

2.1.11.6. Fosfodiesteraz İnhibitörleri: Teofilin ve Roflumilast

Teofilinin, bronkodilatör aktivitesini havayolu düz kas hücrelerindeki fosfodiesterazların selektif olmayan inhibisyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Balgamda nötrofil sayısını azaltıp antiinflamatuvar etkinlik gösterebilmektedir (218).

Roflumilast ise selektif bir fosfodiesteraz E4 inhibitörüdür, intraselüler siklik AMP yıkımını inhibe ederek inflamasyonu azaltmaktadır.

OPUS ve RATIO çalışmalarından, ortalama postbronkodilatör FEV1'i %37 olan toplam 2686 hastanın post-hoc havuz analizinde, "roflumilasta cevap

verenlerin klinik olarak "kronik bronşit" fenotipinde oldukları, sık alevlenme geçirdikleri ve postbronkodilatör FEV1 değerlerinin <%50 olduğu gözlenmiştir. Bu hasta alt grubunda roflumilast alevlenme hızını, plaseboya göre %26 azaltmış, ancak amfizem alt grubunda etkisi plaseboya benzer bulunmuştur (219).

2.1.11.7. Aşılar

İnfluenza virüsü infeksiyonları, bu grup hastalarda alevlenmelere yol açarak, pnömoni ve ikincil bakteri infeksiyonu gelişimini kolaylaştırarak, morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastalığın akut alevlenmelerinin %8-10'unun influenza virüsüne bağlı olduğu ve mevsimsel özellik gösterdiği düşünülmektedir (220). Özellikle 65 yaş üstü KOAH olgularında bu komplikasyonlar ciddi ve ölümcül seyretmektedir. Bu nedenle, KOAH olgularına ulusal ve uluslararası tanı ve tedavi kılavuzlarında influenza aşısı önerilmektedir (221).

Her yıl sonbaharda (eylül ve kasım ayları arasında) parenteral ölü influenza aşısı uygulanmalıdır. Genellikle aşılar iki tip A, bir tip B influenza alt grubunu içerir. Antijenik özelliklerinden dolayı aşının kompozisyonu her yıl değişmektedir. Aşının başlıca kontrendikasyonu yumurta alerjisidir. Ciddi yan etkileri oldukça nadirdir. GOLD 2009 rehberinde pnömokok polisakkarit aşının 65 yaşın üstündeki KOAH'lılara ve 65 yaş altında FEV1'i %40'ın altında olan olgulara önerilmektedir.

Tablo 7. KOAH'da Farmakolojik tedavi

Grup	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF
A	Kısa etkili antikolinerjik LH veya Kısa etkili beta ₂ -agonist LH	Uzun etkili antikolinerjik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Kısa etkili antikolinerjik + Kısa etkili beta ₂ -agonist	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinerjik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist	Uzun etkili antikolinerjik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinerjik
C	İnhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinerjik	Uzun etkili antikolinerjik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinerjik Fosfodiesterase4-inhibitörü düşünülebilir.
D	İnhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinerjik	İnhale steroid + Uzun etkili antikolinerjik+ Uzun etkili beta ₂ -agonist Veya İnhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist+ Fosfodiesterase4-inhibitörü Veya İnhale steroid + Uzun etkili antikolinerjik+ Fosfodiesterase4-inhibitörü Veya İnhale steroid + Uzun etkili antikolinerjik Veya Uzun etkili antikolinerjik+ Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinerjik Carbocystein

2.1.11.8. Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer rehabilitasyon programları, her KOAH hastasının kişisel gereksinimine göre yönlendirilmelidir ve şu konulara yönelik olmalıdır: hastanın semptomları, fonksiyonel kısıtlanma düzeyi, emosyonel bozukluk durumu, hastalık bilgisi, kognitif ve psikososyal fonksiyonları, beslenme gereksinimleri.

Rehabilitasyon programlarını uygulayacak ekipte hekim, diyetisyen, yoğun bakım elemanı, hemşire, fizyoterapist, kardiorespiratuar teknisyen, meslek terapisti, eczacı, egzersiz terapisti, psikososyal eleman vb. görevliler bulunur (222).

2.1.11.9. KOAH Atak Tedavisi

2.1.11.9.1. Evde Atak Tedavisi

1. *Antibiyotik tedavisi* (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)

2. *Bronkodilatör tedavi:* Bir bronkodilatör ilaçla (inhale β_2 agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir.

3. *Kortikosteroid tedavi:* Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4-0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir.

4. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılmalıdır.

2.1.11.9.2. Hastanede Atak Tedavisi

1. Semptomların şiddeti tayin edilir, kan gazları ve akciğer grafisi değerlendirilir

2. Kontrollü oksijen tedavisi verilir

3. Bronkodilatör tedavi olarak β_2 -agonist başlanır veya mevcut tedavinin dozu/sıklığı artırılır. Örneğin, ÖDİ ile 1.5-2 saatte bir 6-8 püskürtme veya her 1.5-2 saatte bir doz inhalasyon solüsyonu nebulizatör ile uygulanır. Hemen yanıt alınmazsa,

Ek olarak ipratropiyum bromür başlanır veya mevcut tedavinin dozu/sıklığı artırılır. ÖDİ ile 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir 0.5 mg inhalasyon solüsyonu uygulanır.

Şiddetli vakalarda serum düzeylerinin 8-12 $\mu\text{g/ml}$ olmasını sağlayacak teofilin dozu iv (intravenöz) yolla uygulanır. Aminofilin dozajı:

1. Daha önce teofilin kullanmayan veya klirensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu minimum 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir.

2. Teofilin klirensini etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak toplam 300 mg'dır. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu <10 mg/ml olmadığı sürece 400 mg/günü geçmemelidir.

3. Kortikosteroidler

Ağır bir atakta oral veya iv yolla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eşdeğeri) uygulanır. Tedavi iv formdan oral forma geçilerek uygun bir sürede (1-2 hafta) azaltılarak kesilir.

4. Antibiyotikler: Bakteriye enfeksiyon bulguları varsa oral olarak yada iv olarak uygulanır.

5. Diğer önlemler

a. Balgam viskozitesi çok fazla ise fizyoterapi düşünülür ve/veya kendi kendine balgam temizliği önerilir.

b. Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir.

c. KOAH ile eşzamanlı bir hastalık varsa tedavi edilir.

d. Profilaktik heparin tedavisi düşünülebilir.

e. Hastanın yakın izlemi.

2.1.11.9.3. Hayatı Tehdit Eden Atakların Tedavisi

Uygulanan tedaviye rağmen hasta iyileşmemiş, solunumsal asidozun varlığı ($\text{pH} < 7.35$ ve $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$) ve solunum sayısı $> 24/\text{dakika}$ ve koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa orta - ağır atakların hastane tedavisinde belirtilen yoğun tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanır.

Hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa, solunum hızı $> 35/\text{dakika}$, CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon tedavisine yetersizlik varsa, $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 60\text{mmHg}$, $\text{pH} < 7.25$, kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği), diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner embolizm, barotravma, yoğun plevral efüzyon) varsa, yardımcı solunum kas kullanımı ve paradoksal abdomen hareketinin eşlik ettiği şiddetli dispne varsa yoğun tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon uygulanır (30).

2.1.11.9.4. Cerrahi Tedavi

Akciğer hacmini azaltan cerrahi yöntemleri ile ileri evre KOAH'lı hastalarda havalanma artışı olan akciğer bölümleri çıkartılabilir. Rezeksiyon sonucunda solunum kaslarının daha etkili basınç oluşturması ve akciğer elastik kapasitesinde kısmi düzelmeye ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak hastalık belirtilerinde ve solunum fonksiyonlarında az da olsa düzelmeye saptanabilir (223).

2.1.12. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İzlem

Kronik veya rekürren bir hastalığın tedavisini yönlendiren periyodik değerlendirmeler "izlem" olarak adlandırılır. İzlem hastalığın sonuçlarını doğru bir şekilde belirleyen ve bu sonucu iyileştirmek için yapılacak girişimleri yönlendiren hastalık progresyon belirleyicilerine dayandırılmalıdır. Akciğer fonksiyonlarının izlemi en sık önerilen rutin izlemidir. Bunun yanında semptomlar, sigara içme alışkanlığı, egzersiz toleransı, farmakoterapi ve diğer tedaviler, alevlenme ve komorbidite izlemi de önerilmektedir.

2.1.12.1. Spirometrik Ölçümlerin İzlemi

Solunum fonksiyon testleri; KOAH'ta en sık önerilen izlem rutini FEV1 ölçümüdür. SFT KOAH tanısında ve ağırlığının evrelendirilmesinde gereklidir. GOLD kılavuzunda solunum fonksiyonlarındaki düşüşün hızlı olduğu hastaları belirlemek amacıyla yılda en az bir kez solunum fonksiyonları ölçümü yapılması önerilmektedir (89).

FEV1'deki azalma hızı hastalığın seyri ve mortalitesi için iyi bir belirleyici olmasına rağmen KOAH'lı hastalarda FEV1 ile açıklanamayan sistemik bulgular da vardır (224,225).

KOAH'lı hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalarda ölüm riskini belirlemede dispne derecesi ve sağlık durumu skorunun FEV1'den daha doğru belirleyiciler olduğu bulunmuştur (226,227). KOAH'lı her hastanın evrelendirmesinde FEV1, ölçümü önemli ve yararlı olmasına rağmen, KOAH'lı hastaları daha iyi değerlendirecek farklı değişkenler yararlı bilgiler sağlayabilir (225).

2.1.12.2. BODE indeksi ve Modifive Medikal Araştırma Kurulu (MRC)

Dispne Skalası ile izlem

Dispne (D), solunum fonksiyonları (O), altı dakika yürüme testi ile ölçülen egzersiz toleransı (E) ve beden kitle indeksinin (B) yer aldığı çok boyutlu evreleme sisteminin (BODE indeksi) KOAH'lı hastalarda ölüm riskini FEV1'den daha iyi belirleyebileceği belirtilmiştir (225).

Yapılan çalışmalarda hipoksemi veya hiperkapni varlığı, belirlenen zamanda kısa yürüme mesafesi, ileri derecede fonksiyonel dispne ve düşük VKİ gibi diğer risk faktörlerinin de artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (228,229).

Dispnenin derecesi ölçülebilir olup hastanın hastalığı algılamasına dayalı bilgiler sağlar. MRC dispne skalasının uygulaması kolaydır ve diğer dispne skalaları ve sağlık durumu skoru ile koreledir. MRC dispne ölçüm skorunun ölüm riski üzerinde FEV1'den daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (226).

BODE indeksi ölüm riski için bir belirleyici olmasına rağmen tedaviye klinik yanıtın değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabileceği konusunda henüz kesinleşmiş bir bilgi yoktur (225).

2.1.12.3. Hastalığa Özel Sağlık Durumu Ölçümleri (SGRQ, CAT)

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), kronik solunum anketi (CRQ) ve KOAH klinik anketi (CCQ) gibi hastalığa özel sağlık durumu ölçümleri klinik çalışmalarda kullanılan güvenilir, geçerli ve geniş oranda kullanımı olan ölçümlerdir.

COPD Assessment Test (CAT) ise KOAH'ın değerlendirilmesi ve izleminde kısa ve kolay uygulanabilen bir ankettir. CAT rutin pratikte, sağlık durumunun değerlendirilmesine yardımcı olmak ve hasta-hekim iletişimini arttırmak amacıyla, KOAH'ın semptom yükünü belirlemek için geliştirilmiş bir testtir (230,231).

CAT anketi öksürük, balgam, göğüste tıkanıklık hissi, yokuş veya merdiven çıkarken nefes darlığı, evdeki hareketlerde zorlanma, evden dışarı çıkmaktan çekinme, uyku durumu ve kendini enerjik hissetme gibi 8 farklı maddeyi içermektedir. Maddelerin her biri 0-5 arası derecelendirilmiştir. Skor olarak 0-10, 11-20, 21-30 ve 31-40 değerleri sırasıyla hafif, orta, ağır ve çok ağır klinik etkiyi gösterir.

CAT skoru SGRQ ile ölçülen sağlık durumu ile çok yakın koreledir. Bu da bireysel hasta sağlık durumu üzerine KOAH'ın etkisini ölçebileceğini göstermektedir (230).

GOLD kılavuzunda CAT gibi anketlerin iki veya üç ayda bir yapılması önerilmekte, ortaya çıkan değişikliklerin tek bir ölçümden daha değerli olduğu belirtilmektedir.

2.1.12.4. Semptomların İzlemi

KOAH'lı hastaların semptomlarının değerlendirilmesinde birçok onaylanmış anket vardır. GOLD kılavuzu MRC anketinin veya CAT'in kullanımını önermektedir. MRC anketi sadece nefes darlığına bağlı yetersizliği değerlendirirken, CAT ölçeği KOAH hastasının günlük yaşamını ve iyilik durumunu daha geniş kapsamlı değerlendirmektedir.

2.1.12.5. İlaç Tedavisi Ve Diğer Medikal Tedavilerin İzlemi

Hastalığın etkili bir şekilde tedavisi ile semptomlarda azalma, akciğer fonksiyonları, sağlık durumu, egzersiz toleransı ve atak sıklığında iyileşme sağlanır. Yönlendirmeler ve eğitim programları ile KOAH'lı hastalarda inhaler teknikleri iyileştirilebilir.

İyi bir değerlendirme ve inhaler kullanımının sık aralıklarla kontrol edilmesinin hastaların, sağlık bakımı hizmeti verenlerin ve hekimlerin eğitimi ile birleştirilmesi KOAH'lı hastalarda inhaler tedaviden sağlanan yararı anlamlı olarak iyileştirmektedir (232).

KOAH'ta tedavi uyumsuzluğu, tedavinin klinik yararım azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda KOAH'lı hastalarda ortalama tedavi uyumu oranları %70-90 olarak beklenmesine rağmen, klinik pratikte %20-60 arasında kalmaktadır (233,234).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) alan hastalarda, uygulanan oksijen akımı yılda en az bir kez yeniden değerlendirilmelidir. Günlük kullanım 15 saatin altına düşmemeli ve hasta mümkün olduğu kadar uzun süre kullanmaya teşvik edilmelidir. Hasta uyku sırasında mutlaka oksijen almalıdır (235).

Stabil KOAH'lı hastalarda NIMV rutin kullanımı desteklenmemektedir. Özellikle gündüzleri belirgin hiperkapnisi olan KOAH hastalarında, NIMV'nun oksijen tedavisiyle birlikte uygulanmasının sağkalımı uzatabildiği ancak yaşam kalitesini iyileştirmediği bilinmektedir.

Sonuç olarak; hastalık progrese oldukça tedavinin uygun şekilde düzenlenebilmesi için her izlem görüşmesinde güncel tedavi rejimi sorgulanmalıdır. İlaç dozları, tedaviye uyum, inhaler tekniği, mevcut ilaç rejiminin etkinliği ve tedavi yan etkileri izlenmelidir.

Tedavi değişikliklerinin gereksiz çoklu ilaç kullanımından kaçınmaya odaklanarak uygun şekilde yapılmalıdır. FEV1 ölçümü ve CAT gibi anketler yararlıdır ancak bütünüyle güvenilir değildir.

2.1.13. KOAH Takibinde Kullanılan Anketler

2.1.13.1. KOAH Değerlendirme Testi (COPD assessment test-CAT)

Sekiz maddelik kısa, klinik uygulaması kolay olan bu test ile öksürük, balgam, göğüs semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren KOAH'ın etkileri incelenmektedir. Bu test hasta-hekim diyalogunu kolaylaştırmaktadır. CAT anketi öksürük, balgam, göğüste tıkanıklık hissi, yokuş veya merdiven çıkarken nefes darlığı, evdeki hareketlerde zorlanma, evden dışarı çıkmaktan çekinme, uyku durumu ve kendini enerjik hissetme gibi 8 farklı maddeyi içermektedir. Maddelerin her biri 0-5 arası derecelendirilmiştir. Skor olarak 0-10, 11-20, 21-30 ve 31-40 değerleri sırasıyla hafif, orta, ağır ve çok ağır klinik etkiyi gösterir (236).

2.1.13.2. Dispne Değerlendirmesi (MRC ölçeği)

Spirometre gibi fizyolojik ölçümler, dispne derecesini yansıtamadıklarından dolayı dispnenin farklı şekillerde ölçümü gereklidir. İki değişik yöntemle dispne değerlendirmesi yapılmaktadır. Birincisi dispnenin fiziksel aktivite sırasında direkt ölçümüdür. İkinci yöntem ise indirekt ölçüm yöntemi olup yakın geçmişte günlük aktiviteler sırasında dispnenin etkilerini sorgulamaktadır.

Tablo 8. Dispneyi değerlendiren yöntemler

İndirekt Yöntemler	Direkt Yöntemler
Oksijen tüketim diyagramı	Vizüel Analog Skala
MRC Dispne Skalası	Borg CR-10 Skalası
Bazal durum/Geçiş Dispne	

Modifive Medikal Araştırma Kurulu (MRC) Dispne Skalası (Medical research council dyspnea scale):

Fletcher ve arkadaşları 1940'lı yıllarda kömür işçilerinin solunumsal sorunları ile ilgili çalışırken MRC dispne skalasını geliştirmişlerdir. KOAH için Küresel Girişim (GOLD) ve diğer ulusal rehberlerde MRC dispne skalasının kullanılmasını

önermektedir. Günlük aktivitelerde nefes darlığının etkilerinin derecelendirilmesi için kullanılır (237).

Beş tane dispne sorusu eforun düzeyini sorgulamamaktadır (Tablo-9).

Tablo 9. MRC Dispne Skalası

0.derece	Nefes darlığı yok
1.derece	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
2.derece	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre yavaş hareket etme, ya da düz zeminde normal hızla yürüken durmak zorunda kalmak
3.derece	Düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
4.derece	Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

2.1.14. KOAH'ta Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) ve Sağ Kalp Yetmezliği

2.1.14.1. Tanım

Havayolları ve akciğer parankimini etkileyen önemli etkilenimlere rağmen pulmoner damarlardaki değişiklikler de hastalığın önemli bir komponentini oluşturur. Damarsal yapılarıdaki değişiklikler sıktır. Bu değişiklikler akciğerin gaz alışverişinde bozulmalara yol açarak PAH gelişimine neden olur.

PAH, PAB artışı ve endotelial yatakta yeniden yapılanma (remodeling) ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hemodinamik olarak PAH, sağ kalp kateterizasyon ölçümlerinde istirahatte ortPAB 25mmHg, egzersizde 30 mmHg üzerinde olması ve eş zamanlı pulmoner arter uç basıncının 15 mmHg altında olması olarak tanımlanır. OrtPAB; 25-45mmHg ise hafif, 45-65mmHg ise orta, >65mmHg ise ağır PAH değerlerini ifade eder.

KOAH'lı hastalarda PAH'nun gerçek prevalansı bilinmiyor, çünkü sağ kalp kateterizasyonunu kullanan geniş tarama çalışmaları yoktur. Pek çok çalışmada PAB

ölçümleri noninvaziv yöntemler kullanılarak yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda PAH tanımı için kullanılan ortPAB değerlerinde farklılıklar vardır (20 mmHg & 25 mmHg).

KOAH'lı hastalarda PAH prevalansını araştıran çalışmaların çoğunda ileri evre (GOLD evre III-IV) hastalığa sahip hastalardan seçilmişlerdir. Literatürde KOAH'lı hastalarda en düşük PAH prevalansı %10- 30 olarak rapor edilmiştir. Stabil dönemdeki KOAH'lılarda yapılan toplum temelli yeni bir çalışmada prevalans %60 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada yaşlı, düşük FEV1 ve DLCO ile yüksek RV/TLC değerlerine sahip KOAH'lı hastalarda PAH prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (238).

SFT temelinde hafif-orta şiddetli KOAH'lı hastalarda PAH prevalansı daha düşüktür. İstirahat döneminde PAB normal olmakla birlikte KOAH'lı hastaların yaklaşık 2/3'nde egzersizde PAH geliştiği gösterilmiştir (239).

2.1.14.2. Patogenez ve Histopatoloji

Histopatolojik olarak KOAH'lı hastalarda PAH gelişiminin yapısal temelleri 3 olası mekanizma ile açıklanabilir; pulmoner vasküler yeniden yapılanma, pulmoner damarların toplam sayısında azalma ve insitu trombozis. Lümen içine uzanım gösteren damar duvarı arter çapının daralmasına ve dolayısıyla rezistans artışına neden olur.

Pulmoner arterlerde meydana gelen bu değişiklikler sadece son evre KOAH'lı hastalarda değil hafif KOAH'lı hastalar ile normal SFT değerlerine sahip sigara içen kişilerde de meydana gelir.

KOAH'lı birçok hastada PAH çok yavaş gelişir, basınç artışı 0,4mmHg/yıl olarak bildirilmiştir (240). PAH zamanla sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna neden olur. Sonuç olarak kardiyak outputun azalmasına ve sağ taraf dolum basınçlarında artışa neden olur.

KOAH'lı hastalarda meydana gelen vasküler değişikliklerin patogenezinde en başta hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, polisitemi, amfizemde görülen vasküler yatağın destrüksiyonu ve hiperinflasyon gelmektedir. Ek olarak son yıllarda inflamasyon ve endotelial disfonksiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.

Sistemik dolaşımdan farklı olarak akut hipoksi pulmoner dolaşımda

vazokonstriksiyona ve pulmoner vasküler rezistansta geçici artışlara neden olur. Vasküler düz kas hücreleri üzerine düşük oksijen seviyelerinin direkt ve indirekt etkilerinin sorumlu olduğuna inanılmaktadır.

Hayvan modellerinde PaCO₂ ve pH'nın hipoksiye vazokonstriktör yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon KOAH akut atak dönemlerinde, uyku ve egzersiz esnasında çok daha belirgin hale gelir (241).

Gerçekte hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon özellikle KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon uyumunu düzenleyebilmek adına kan akımını iyi ventile olmayan alveollerde iyi ventile olan alanlara yönlendirmeye yarayan bir korunma mekanizmasıdır.

KOAH'lı hastalarda kronik hipoksi polisitemi ile sonuçlanan eritropoetin yapımını stimüle eder. Sekonder polisitemi hipoksemiye adaptif bir yanıttır. Bu durum kanda viskozite artışına ve dolayısıyla pulmoner vasküler rezistansta ve pulmoner arter basınçlarında artışa neden olur. Polisiteminin bir diğer etkisi pulmoner vasküler yatakta tromboembolizm gelişimine katkı sağlamasıdır.

Amfizemde pulmoner vasküler yatağın destrüksiyonu pulmoner dolaşımın total kesit alanının azalmasına yol açar. Bu durum total pulmoner vasküler rezistans artışına neden olur. Sigara ile indüklenen amfizem ve PAH oluşturulan deneysel hayvan modellerinde hiperinflasyon ve hava hapislerinin pulmoner damarları komprese ederek PAH gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte volüm azaltıcı cerrahi sonrası solunum fonksiyonlarında ve gaz değişimlerinde düzelme olmasına rağmen PAH'da düzelme olmaması bu teoriyi desteklemektedir (242).

Obstruktif akciğer hastalığı gelişmemiş olsa bile sigara kullanan kişilerin küçük pulmoner arterlerinde yapısal değişiklikler tespit edilmiştir. Sigara kullanımı vasküler inflamasyonu indükler ve endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sigara içenler ve KOAH'lı hastalarda küçük pulmoner arterlerde eden CD8⁺ T lenfositlerin infiltrasyonu artmıştır.

CRP, TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler PAH olan KOAH'lı hastalarda PAH olmayanlara göre artmış olarak bulunmuştur (243).

Son yıllarda birçok çalışma KOAH'lı hastalarda PAH gelişiminde endotelial disfonksiyonun önemi üzerine odaklanmıştır. Vasküler endotelial hücreler insan

pulmoner dolaşımının düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Endotelial hücrelerce vasküler reaktiviteyi düzenleyen potent vazodilatör maddeler salgılanır. Bunlar içinde en iyi bilineni NO'tır.

Endotelial hasar genellikle hipoksi veya hemodinamik olarak ortaya çıkan gerilme stresine (shear stres) bağlı gelişir. Her iki faktörde NO üretiminde azalmayla sonuçlanan endotelial hücrelerden nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunu azaltabilir. NO etkili bir vazodilatör ve antiproliferatif ajandır. NO seviyelerindeki azalma pulmoner damarlarda hücre proliferasyon artışına neden olur. KOAH ve PAH olan hastalarda endotelial hücrelerce NO yapımının azaldığının bir göstergesi de fraksiyone ekshale nitrik oksit (FENO) seviyelerindeki azalmadır. FENO seviyeleri kor pulmonale gelişimi ve PAH şiddeti ile ters orantılıdır (242).

Tablo 10. KOAH'da Pulmoner Vasküler Direnci Arttıran Faktörler

KOAH'da PH faktörleri	Pulmoner damarlar üzerine sonuçları
<ul style="list-style-type: none">• Hava akım kısıtlılığı• Amfizem• Alveolar hipoksi	<ul style="list-style-type: none">• Basınç değişiklikleri• Vasküler yatakta küçülme• Vazokonstrüksiyon, yeniden yapılanma
<ul style="list-style-type: none">• Hiperkapnik asidoz• Polisitemi• Akciğer ve sistemik inflamasyon	<ul style="list-style-type: none">• Vazokonstrüksiyon• Hiperviskozite• Yapısal değişiklik, fibrozis

2.1.13.3. Klinik

Erken dönemde asemptomatik seyredebilir ancak klinik olarak kendini nefes darlığı ile gösterir. Semptomlar hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. Kor pulmonale semptomları halsizlik, nefes darlığı, egzersiz sınırlaması, göğüs ağrısı, abdominal distansiyon ve pretibiyal ödemdir. Tedavi edilmediğinde sağ ventrikül yetmezliği gelişir ve kardiak output düşmeye başlar. Bu dönem semptomların daha da kötüleşmesine ve senkop gibi yeni semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem hastalıkta şok ve ölüm meydana gelir.

KOAH'da klinik olarak kendini nefes darlığı ve egzersiz intoleransı ile gösterdiği için KOAH'lı hastalarda PAH belirlenmesi klinik olarak zordur.

Klasik olarak KOAH'lı hastalarda PAH siktir, genellikle hafif derecededir ve klinik olarak önemi azdır. Son yıllarda KOAH'lı hastalar arasında beklenenden çok

daha yüksek PAB'na sahip hasta grupları tanımlanmıştır. Bu grup "orantısız - out of proportion" olarak isimlendirilmektedir.

İstirahat döneminde normal seviyelerde olabilen PAB'ı egzersiz ile artış gösterir. Merdiven çıkma hatta yürüme gibi günlük aktiviteler bile PAH'nun belirginleşmesini sağlayabilir. Gün ilerisinde oksijen seviyeleri normal veya hafif hipoksemik KOAH'lı bazı hastalarda uyku esnasında şiddetli hipoksemi gelişebilir. Bu hipoksemi atakları alveoler hipoventilasyona bağlıdır ve PAB'da geçici artışlara neden olur. Bazı araştırmacılar KOAH'lı hastalarda uyku esnasında ortaya çıkan bu geçici PAB artışlarının, zamanla kalıcı hale dönüştüğünü ve prognozu kötüleştirdiğini ileri sürmüşlerdir (244).

KOAH'lı hastaların akut atak dönemlerinde PAB'da 20 mmHg'den fazla artışlar meydana gelebilir. Bu artışlar atak dönemi sonlandıktan sonra temel değerlere döner. Ataklarda ortaya çıkan geçici PAB artışları zamanla kalıcı hale dönüşebilir. PAH'un eşlik ettiği KOAH'lı hastalarda akut ataklar daha sık ve şiddetlidir (241).

2.1.14.4. Fizik Muayene

PAH fizik muayene bulguları sağ kalp yetmezliğinin kompanze olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Pulmoner arterler boyunca ortaya çıkan türbılan akımın neden olduğu midsistolik murmur, sol parasternal vuru, sağ taraf S4 gallop ve juguler dalga belirginleşmesi PAH'un fizik muayene bulgularıdır.

Hastalık ilerledikçe hepatojuguler reflüks ve inspirasyonda triküspid murmurun şiddetlenmesi gözlemlenir. Sağ ventrikül yetmezliği geliştiğinde tabloya pulsatil karaciğer, asit, juguler venöz distansiyon ve periferik ödem gelişimi eklenir. KOAH'lı hastalarda periferik ödem sağ ventrikül yetmezliği gelişmeden de görülebilir. Kor pulmonale gelişimi ile kardiyak outputun azalmasına bağlı soğuk ekstremiteler ve hipotansiyon ortaya çıkar.

Aşırı inflasyon, kalbin pozisyonundaki değişikliklere veya bronşial rallerin varlığına bağlı olarak tipik oskültasyon bulguları (ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde artış, triküspid kaçığına bağlı pansistolik mur- mur gibi) KOAH'lı hastalarda tespit edilemeyebilir.

2.1.14.5. Tanısal Yaklaşım

2.1.14.5.1. Radyoloji

PAH'da en karakteristik akciğer grafi bulguları periferik akciğer alanlarında oligemi ile birlikte hiler bölgede damarsal yapılarda genişlemedir.

Diğer radyolojik bulgular hiler genişleme, sağ ventrikül genişlemesine bağlı kardiomegali, pulmoner konusun belirginleşmesi, sağ inen pulmoner arter çapının 16mm üzerinde artmasıdır. Ancak KOAH'lı hastalarda PAH'un radyolojik olarak belirlenmesinin duyarlılığı düşüktür.

Hastalarda gerek akciğer parankiminin gerekse santral ve periferik küçük damarların değerlendirilmesinde BT oldukça yararlıdır. BT'de elde edilen PAH düşündürülen bulgular; ana pulmoner arter çapının eşlik eden aort çapından geniş olması, sağ ventrikül dilatasyonu ve interventriküler septumun sola deviasyonu.

2.1.14.5.2. Elektrokardiografi (EKG)

PAH düşündürülen EKG bulguları;

(A) Sağ atrium (RA) büyümesi; II, III ve aVF'de RA yüklenmesini düşündürülen P pulmonale paterni,

(B) Sağ ventrikül hipertrofisi (RVH); S1S2S3 ve S1Q3 paterni, inkomplet sağ dal bloğu, QRS aksının $>120^\circ$ olması ile RVH, VI de R dalga belirginleşmesi ve V5-V6 'da R/S oranının <1 .

RVH'nin belirlenmesinde EKG'nin duyarlılığı düşüktür ve EKG değişiklikleri PAH şiddeti ile korelasyon göstermez, özgüllüğü %86 ve duyarlılığı %50 düzeyindedir.

2.1.14.5.3. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazları

PAH gelişimini işaret eden spesifik solunum fonksiyon parametresi yoktur. PAH akciğer mekanikleri ve gaz değişimleri üzerine etkisi azdır. Akciğer parankiminin korunduğu durumlarda PAH'da DLCO azalabilir. AKG değerlerine bakıldığında PAB ile PaO2 ve satO2 arasında kuvvetli korelasyon vardır.

Scharf ve ark. National Emphysema Treatment Trial (NETT) için değerlendirilen ağır amfizemli 120 hastanın % 90.8'de PAH (ortPAB >20 mmHg) olduğunu, bu hastaların %5'nde ortPAB'ın 35 mmHg nin üzerinde olduğunu göstermişlerdir. PaO2, FEV1%, DLCO'nin ortalama PAB ile negatif ilişkili olduğu

ancak lineer regresyon analizinde PaO₂'nin ortPAB üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (245).

2.1.14.5.4. Ekokardiografi (EKO)

EKO, PAH düşünülen bir hastada temel tanısal işlemdir. Noninvaziv ve uygulanması kolay bir yöntemdir. RVH veya dilatasyonunun belirlenmesinde, akım dinamiklerinin ve sPAB'ın ölçümünde kullanılır. KOAH'lı hastalarda hiperinflasyon nedeni ile torasik kavitenin genişlemesi, kalp pozisyonundaki değişiklikler gibi nedenlerle triküspit regürjitasyon hızının ölçümü zordur.

Triküspid kapak annuler düzlem sistolik hareketlerinin KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül yetmezliğinin belirlenmesinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür (246).

Ek olarak EKO, PAB artışına neden olan sol kalp anatomisi ve fonksiyonel parametreleri hakkında yararlı bilgiler sağlar.

PAH tanısında; ortPAB istirahatte >25mmHg, egzersizde >30mmHg olarak tanımlanır. Ekokardiografi ile pulmoner arter sistolik, diastolik ve ortalama basınç değerleri hesaplanır.

Doppler ekokardiografi ile pulmoner hemodinamikler (triküspit yetmezliği, pulmoner kan akım hızı ve sağ ventrikül fonksiyonu ölçümleri) ölçülerek sPAB şu formülle hesaplanabilir.

Sağ ventrikül sistolik basıncı: $4x(\text{maksimal triküspit yetersizlik hızı})^2 +$ tahmin edilen sağ atriyal basınç.

Tablo 11. Ekokardiografide Pulmoner Arter Basıncı Ölçüm Yöntemleri

YÖNTEM	ÖLÇÜM	TEKNİK KOLAYLIK	SENSİTİVİTE	SPESİFİSİTE
Triküspit yetmezliği akımı	Sistolik	+++	++++	++++
Pulmoner akım hızlanma zamanı	Ortalama	++++	+	+++
Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı	Ortalama	+	+	+
Pulmoner yetmezlik akımı	Diastolik	++	+	++

İzovolemik relaksasyon zamanı	Sistolik	+	++	+++
-------------------------------	----------	---	----	-----

Bu yöntemlerden triküspit yetmezliği akımı üzerinden hesaplanan sPAB ölçümü klinik pratikte en yararlı bilgi veren, kolay ölçülebilen, tekrarlanabilirliği yüksek, sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek ölçüm şeklidir. Bu yöntem katater ile ölçülen basınç değerleri ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir (247,248).

Çalışmalarda doppler ile sPAB ölçümlerinin, katater ile yapılan ölçümlerle iyi korelasyon gösterdiği ve sPAB değerlerinin duyarlılığı %85, özgüllüğü %55, pozitif ve negatif prediktif değer %52, %87 olarak izlenmiştir (249).

Geniş bir populasyonu içeren, toplam 15596 sağlıklı erkek ve kadın bireylerde yapılan araştırmada sPAB değeri 28 ± 5 mmHg (range 15-57 mmHg) bulunmuştur.

Yaş ve VKİ artışı ile beraber sPAB artış saptanmıştır. VKİ > 30 kg/m² olanların %5'inde sPAB > 40 mmHg saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, PAH klavuzunda EKO ile hafif PAH tanısı; sPAB'ın istirahatte 36-50 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır (250).

Genel olarak gelişen PAH orta derecelidir. KOAH da PAH; zaman içinde gelişir ve yavaş ilerler. Hafif-orta dereceli olduğu ve stabil dönemde istirahatte çoğunlukla ortPAB 20-35 mmHg olduğu bilinmektedir (250).

2.1.14.5.5. Biyo Belirteçler

Serum B-tipi natriüretik peptid (Brain natriüretik peptid-BNP) ve NT-pro-BNP değerlerinin çeşitli akciğer hastalıklarında PAH'un öngörüsü olup olamayacağı değerlendirilmiştir. PAH şiddeti arttıkça BNP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak KOAH'lı birçok hastada hafif düzeyli PAH geliştiği göz önüne alındığında BNP'nin tanısal değerinin düşük olması beklenebilir (251).

Hipoksemik uyarı sistemik ve pulmoner dolaşımında farklı etkilere neden olur. Sistemik arterlerde dilatasyon, pulmoner arterlerde konstruksiyona yol açar. NO vazodilatatör etkilidir. Antiproliferatif etkiye sahiptir ve endotelial nitrikoksit sentaz (eNOS) tarafından sentezlenir. PAH olan KOAH'lılarda eNOS azalmıştır (252).

Sigara pulmoner arterlerde eNOS aktivitesinde azalmaya neden olur. Sonuç

olarak, KOAH'da pulmoner vasküler endotelde vazoaaktif mediatörlerin salınımindaki değişikliklerin vasküler yapı ve fonksiyonlardaki değişimlerde etkili olduğu anlaşılmaktadır.

2.1.14.5.6. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısında altın standarttır. PAB, kardiak output ve pulmoner vasküler rezistansın (PVR) direkt ölçümüne olanak sağlar. Ayrıca tedavi yaklaşımlarının akut etkilerinin değerlendirilmesinde de (vazoreaktivite testi) kullanılabilir. Deneyimli ellerde güvenli olmakla birlikte invaziv bir işlemdir. KOAH'lı hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte aşağıdaki özelliklere sahip KOAH'lı hastalarda uygulanabilir; (i) orantısız (out of proportion) PAH tespit edilen (EKO'da sPAP>50 mmHg) ve spesifik PAH tedavisi adayı olan KOAH'lı hastalar, (ii) sık sağ ventrikül yetmezliği atakları geçiren hastalar, (iii) volüm azaltıcı cerrahi veya akciğer transplantasyonu düşünülen hastaların preoperatif değerlendirmelerinde.

2.1.14.6. Tedavi

Sigaranın Bırakılması; Sigara dumanının toksik etkileri pulmoner vasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar. Sigaranın bırakılması KOAH progresyonunu yavaşlatmada en basit ve etkili yöntemdir.

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT); İlave oksijen uygulanması ile hipokseminin ortadan kaldırılması uygun bir yaklaşımdır. Stabil dönemdeki ileri evre KOAH'lı hastalarda ilave oksijen tedavisinin PAB üzerine etkisi minimaldir. Bununla birlikte egzersiz esnasında veya akut atak dönemlerinde uygulanan ilave oksijenin pulmoner hemodinamikler üzerindeki iyileştirici etkisi çok daha belirgindir. KOAH'da PAH gelişmesi için risk oluşturan hipoksemi düzeyi; PaO₂ için 55-60 mmHg nin ve buna karşılık gelen oksijen saturasyonunun % 88-90'dan düşük olduğu düzeydir.

USOT alan KOAH'lı hastalarda aralıklı olarak hipoksemi olmaktadır. Oksijen kullanırken ort PAB stabil seyrederken, kullanıma ara verildiğinde PAB'nin arttığı gösterilmiştir. USOT'nin PAH ilerlemesini engellediği bilinmektedir. Zielinski ve ark. ileri derecede KOAH'lı 95 hastayı USOT (14.5 saat/gün) altında 6

yıl süreyle takip ettiklerinde ortPAB ve PVR'da ilk 2 yılda hafif düzeyde azalma olduğunu ardından bu değerlerin stabil kaldığını saptamışlardır (253).

USOT'de PAB ta azalma olmakla birlikte normal değerlere dönmediği, USOT'nin PAH'un ilerlemesini yavaşlattığı günümüzde kabul edilmektedir. USOT alan ve almayan hastaların pulmoner damarlarındaki değişikliklerin farklılık göstermediği bilinmektedir (254).

USOT'nin kronik hipoksemili KOAH'lı hastaların yaşam sürelerinde uzamalara neden olduğu iki klasik çalışma ile gösterilmiştir (Medical Research Council-MRC ve Nocturnal Oxygen Theray Trial-NOTT)

Her iki çalışmada da düzenli USOT ile PAB'da düzelmeler sağlandığı gösterilmiş ancak uzun dönem takiplerde basınçlar normal seviyelere düşmemiştir. Bu sonuçlar KOAH'lı hastalarda USOT'nin PAB'daki yükselmeyi yavaşlatabileceğini düşündürmektedir (255).

Diüretikler; Sağ kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır ancak metabolik alkalozu neden olarak arteriyel hiperkapniyi artırabilecekleri, aşırı sıvı kaybının ard yükü artmış olan sağ ventrikülün dolumunu bozacağı ve polisitemik hastalarda hipervizkoziteyi artıracığı bilinmelidir. Teofilin PVR'da hafif olarak azalmaya neden olur ancak sağ ventrikül yetmezliğinde toksisite olasılığı nedeniyle kan düzeyleri yakın takip edilmelidir.

Flebotomi; Hematokrit düzeyi >%55 olan hastalarda PAB ve PVR'de azalma sağladığı gösterilmiştir (256).

Ciddi PAH olan KOAH'lı hastalarda PAB artışı için sol ventrikül yetmezliği, pulmoner emboli, uyku apnesi gibi ek bir neden olasılığının mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlar içinde obsraktif uyku apnesi ve obezite-hipoventilasyon sendromu, alveoler hipoksinin derinleşmesiyle PAB'da artışa yol açabileceğinden, ortPAB 35-40 mmHg'nin veya sPAB 50-55 mmHg' nin üstünde olan KOAH'larda araştırılması gereken bir durumdur.

2.1.15. KOAH'da Sistemik İnflamasyon

Sistemik inflamasyon; oksidatif stres, aktive olmuş inflamatuvar hücreler ve sitokinler, akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde artış ile açıklanır.

Birçok çalışmada, KOAH'da bazı proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri (örneğin; TNF- α ve onun soluble reseptörleri (s TNF-R55 ve sTNF-R75), IL-6 ve IL-8, akut faz reaktanlarından CRP, artmış oksidatif stres ve bazı inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ortaya konmuştur (5,6).

2.1.15.1. KOAH'da Sistemik İnflamasyonun Kaynağı

Sigara içimi, KOAH'da ana risk faktörüdür ve sistemik inflamasyona neden olur. KOAH olup olmadığında bile sigara içimi inflamasyon nedeni olarak önemli rol oynar. Bu sistemik inflamasyon sigara içicilerde ateroskleroza yol açar (257).

Akciğer parenkiminde ortaya çıkan inflamatuvar süreç sistemik sirkülasyona saçılır ve/veya farklı inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna veya ortaya çıkmasına katkı sağlar.

Tablo 12. KOAH'ın sistemik etkileri

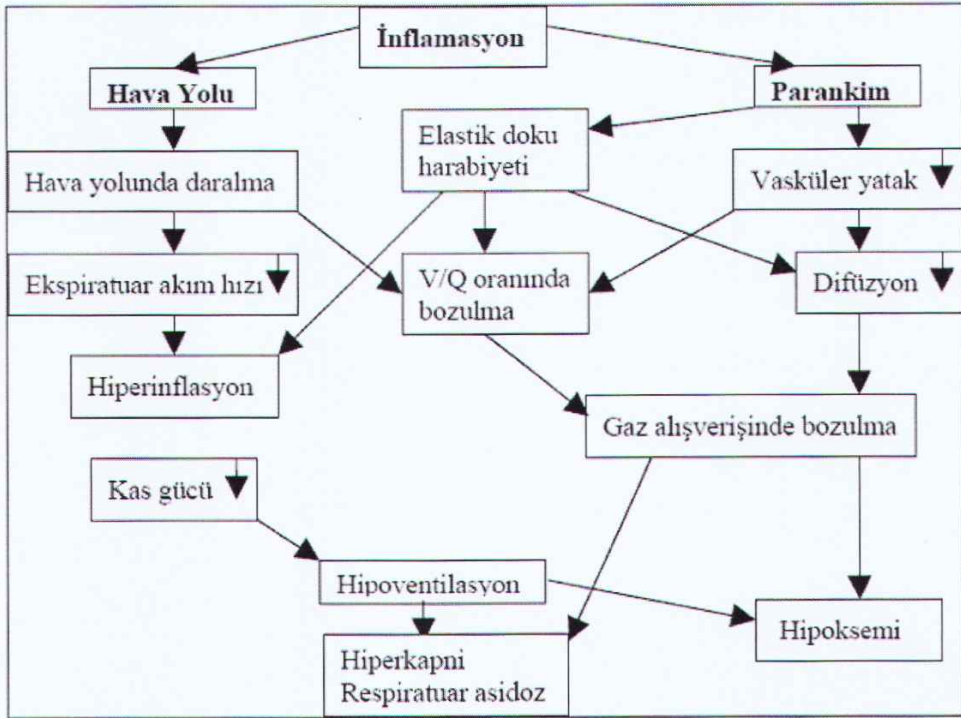
Sistemik inflamasyon
- Oksidatif stres
- Aktive olmuş inflamatuvar hücreler
- Sitokin ve akut faz proteinlerin plazmada artışı
Nutrisyonel anormallikler
- istirahat enerji harcamasında artış
- Anormal vücut kompozisyonu
- Anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu
- iskelet kas kaybı
- Egzersiz kısıtlanması
Diğer potansiyel sistemik etkileri
- Kardiyovasküler sistem üzerine etki
- Sinir sistemi üzerine etki
- iskelet sistemi üzerine etki

Tablo 13. KOAH'la ilişkili sistemik inflamasyonun temel biyobelirteçleri

Akut Faz Proteinleri
C-Reaktif protein
Fibrinojen
Serum Amiloid A
Surfaktan Protein D
Sitokinler
TNF- α
IL-6
IL-1 α
IL-8
AAT

Leptin
Homosistein
Periferik kan hücreleri
Monositler
Nötrofiller
T lenfositler
Reaktif Oksijen Türevleri

Şekil 4. KOAH'da sistemik inflamasyon



KOAH'da pulmoner inflamatuvar yanıt, CD4+ /CD8+ oranında azalma izlenir. Farklı çalışmalarda özellikle aşırı sigara içicilerinde CD8+ T hücre alt grubunda artış, CD4+ T hücre alt grubunda ise azalma olduğu ve bu tablonun sigara bırakıldıktan sonra devam etmediği bildirilmiştir. Saetta ve arkadaşları KOAH'lı olan ve olmayan sigara içicilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk grupta peribronşial inflamasyonda daha fazla CD8+ T hücrelerine rastlamışlardır (258).

KOAH'lı olguların, özellikle kilo kaybının belirgin seyrettiği klinik tablolarında monositlerce TNF- α üretimi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (259).

2.1.15.2. C-Reaktif protein (CRP)

KOAH'da enflamasyon yalnızca akciğerlerde sınırlı olmayıp sistemik özelliklerde göstermektedir (1). Akciğer periferindeki enflamasyon TNF-a, IL-1b ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak, CRP, fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır.

KOAH'da oluşan sistemik inflamasyon sonucu gelişen akciğer dışı etkiler KOAH'ın sistemik etkileri olarak adlandırılmaktadır (6). Hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkili olarak CRP, lökosit ve trombosit sayısında artış olduğu saptanmıştır (10).

CRP; inflamatuvar sitokinlerin salınımına, düşük dansiteli lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alınmasına ve lökosit adezyonuna, endotel hücrelerinin IL-6 ve ET-1 üretmelerine neden olur (10, 11).

IL-6 ise, CRP üretimini stimüle eder ve bir kısır döngü başlamış olur. CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar parametreler kardiyovasküler olayların önemli bir belirleyicisidir (12). Çalışmalarda serum CRP düzeyleri, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, GOLD evreleri, BODE İndeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır. CRP düzeyi yüksekliği KOAH'lı hastalarda ileri yaş kadın cinsiyette artmış mortalite ile ilişkilidir (61).

2.1.15.3. Nitrik Oksit (NO)

NO; L-arginin aminoasitinden sentez edilen, büyük bir oksidan kapasiteye sahip olan serbest bir radikaldir. NO sentezinde yer alan 3 farklı nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi bulunmaktadır (260).

NOS I (noronal) ve NOS III (endotelial) yapısal olarak eksprese oluken, NOS II (indüklenebilir NOS - iNOS) sitokin, oksidan, hipoksi gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak eksprese olur. Doku hipoksisi ile birlikte sistemik inflamasyon iskelet kasında iNOS ekspresyonunu upregüle eder.

Sonuc olarak kasta nitrotirozin konsantrasyonu artar, iNOS indüklendiğinde kontraksiyon yetersizliğine de yol açar ve sonuç olarak egzersiz intoleransına neden olur (261).

Vasküler düz kas relaksasyonu ile vasodilatasyon, trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde

antiproliferatif etki, santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter, immunomodülatör, antimikrobiyal, antitümör (sitotoksik) etkileri vardır.

Asetilkolin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin ve hipoksi gibi etkenler, endoteldeki NOS'u uyarak NO sentezini başlatırlar. Endotelde oluşan NO, diffüzyon yolu ile düz kas hücrelerine geçer vazodilatasyona neden olur. NO; trombositler, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde üretilebilirse de lokal olarak başlıca endotelyumda ve sinir hücrelerinde üretilmektedir. NO sağlam kan damarlarında vazodilatasyon oluşturarak vasküler tonusu düzenler (262,263).

Sonuç olarak; endotelyumun yalnızca kan ile dokular arasında madde alışverişinin yapıldığı nontrombojenik bir bariyer olmayıp aynı zamanda güçlü vazoaaktif, antikoagülan ve fibrinolitik maddeler üreten, vücudun en büyük ve en aktif parakrin organı olduğu anlaşılmıştır.

PAB artış nedenlerinden birisi de güçlü vazodilatatör etkili NO'in etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. Kronik hipoksiye sekonder gelişen PAH NOS enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birliktedir. Buna rağmen bu hastalıkta NO'in pulmoner üretimini azalmış olduğu gösterilmiştir (252).

NOS aktivitesinin Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) ile inhibisyonu sonucu vazodilatatör etkili NO sentezi olamamakta ve bu da çeşitli klinik bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Çok sayıda çalışma ADMA seviyelerinde hafif artışların bile kardiyovasküler değişikliklerin oranında artışa sebep olduğunu göstermiştir (264).

Klinik çalışmalarda kısa dönemli inhale NO tedavisinin yararlı etkiler göstermesi NO bağımlı vazodilatasyonun PAH'da bozulduğunu göstermiştir (265).

Çok sayıda çalışma kronik hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonda paradoksik olarak eNOS'un pulmoner ekspresyonunun arttığını göstermiştir (266).

Her ne kadar bazı çalışmalar NOS aktivitesinin artışı ve bunun mediatörü olan cGMP'nin arttığını gösterse de çok sayıda çalışmada bu hastalıkta NO üretimini azaldığı gösterilmiştir (267,268).

Bu yüzden PAH'da artmış NOS aktivitesi her zaman NO aktivitesinde artmayla korele değildir. NO oldukça labil bir molekül olup gerçek düzeylerin tespiti oldukça zor olmaktadır. Literatürlerde farklı NO düzeylerinin tespiti altında yatan en

önemli nedenlerden birisi de metodolojik farklılıklardır. Azalan NO düzeylerinin artmış hasara neden olabileceği çok çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (269,270).

Bir çalışma da KOAH grubunun NO düzeyleri kontrol grubundan düşük olarak tespit edildi. KOAH'lı hastalarda serum NO düzeylerin ortalaması 3.3 ± 0.2 μM iken kontrol grubunda 4.6 ± 0.6 μM olarak belirlendi. Gruplar arası bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (271).

2.1.16. NT-proBNP

Plazma N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri sağ ventrikül aşırı gerilimi ile sekonder PAH ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda artar. Artan BNP ve NT-proBNP sentez ve sekresyon sorumlu ana uyaran miyokard duvar stresidir. NT-proBNP 120 dakikalık bir yarı ömre sahip olup BNP'nin yarı ömrü, 20 dk'dır. NT-proBNP değeri serum BNP değerinden yaklaşık altı kat daha fazladır.

Yapılan çalışma sonuçları plazma NT-proBNP KOAH ilerlemesini izlemek ve stabil KOAH'lı hastalarda sekonder PAH vakaları belirlemek için yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (272).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Temmuz 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran stabil dönemde olan, 75 erkek ve 5 kadın toplam 80 KOAH hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan ve hava yolu obstrüksiyonu bulunmayan, 40 erkek ve 6 kadın toplam 46 kontrol grubu alındı.

KOAH tanısı GOLD kriterlerine göre konuldu. KOAH alevlenmesi, hastalığın doğal seyri sırasında, günlük olağan değişimlerden farklı olarak, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin ve akut olaylar olarak tanımlandı.

KOAH dışında akciğer parankim hastalığı, pulmoner emboli, sol ventrikül diastolik yada sistolik disfonksiyonu, malignite, otoimmün hastalıklar, endokrin hastalıkları, ciddi karaciğer veya böbrek hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, enfeksiyon hastalığı ve kontrol grubunda herhangi bir akciğer ve kalp hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm bireylerden ayrıntılı anemnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Bireylerin yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı bilgileri, boy ve kiloları ölçülerek, beden kitle indeksi (VKİ) kilo (kg)/boy(metre)² hesaplandı ve kaydedildi.

CRP, serum NO, NT-proBNP, AKG (pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃⁻) laboratuvar sonuçları alındı. Spirometri ölçümleri, kliniğimiz SFT laboratuvarında Microlab 3500 spirometri cihazı kullanılarak yapıldı. FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, MEF ve PEF değerleri ölçüldü.

KOAH değerlendirme testi (COPD Assessment Test - CAT) ve komorbidite indeks formu hasta ve kontrol grubu tarafından puanlama şeklinde dolduruldu.

Bireylerin nefes darlığı şiddeti ve egzersiz kapasitesi değerlendirmesinde 6DYT testi, MRC dispne skalası testleri yapıldı. MRC dispne skalası, 6DYT, FEV₁% ve VKİ sonuçları ile BODE index formu dolduruldu.

PAB ölçümleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde standart doppler ekokardiyografi yapıldı. Bütün ekokardiyografik değerlendirme ve ölçümler hasta sol lateral dekübit pozisyonda yatar iken ve GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed) ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Triküspit yetmezliği akımı üzerinden sPAB sayısal değer olarak belirlendi. Tüm bu sonuçlar 'Olgu Veri Formu'na kayıt edildi.

3.2.1. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Egzersiz kapasitesini değerlendirmek için ATS önerilerine göre 6DYT yapıldı (273). Test tekniği hakkında hastalara bilgi verildi. 6 dakika içinde yürüyebildiği kadar çok mesafeyi yürütmesi gerektiği belirtilerek, gerektiğinde durup dinlenebileceği ve yürüyebilir duruma gelir gelmez tekrar yürümeye başlaması gerektiği belirtildi.

Hastanenin uygun bir koridorunda, 30 metre uzunluğunda, düz zeminde test yapıldı. Test öncesinde ve sonrasında aynı pulse oksimetre cihazı ile hastaların oksijen saturasyonları ve dakika nabız ölçümleri ve arteriyel kan basınç ölçümleri kaydedildi. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedildi.

3.2.2. KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test - CAT)

CAT anketi öksürük, balgam, göğüste tıkanıklık hissi, yokuş veya merdiven çıkarken nefes darlığı, evdeki hareketlerde zorlanma, evden dışarı çıkmaktan çekinme, uyku durumu ve kendini enerjik hissetme gibi 8 farklı maddeyi içermektedir. Maddelerin her biri 0-5 arası derecelendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda puanlama yapmaları istenmiştir. Skor olarak 0-10, 11-20, 21-30 ve 31-40 değerleri sırasıyla hafif, orta, ağır ve çok ağır klinik etkiyi gösterir (274).

3.2.3. Solunum Fonksiyon Testi (SFT) SFT laboratuvarında Microlab 3500 spirometri cihazı kullanılarak, ATS kriterlerine uygun olarak, oturur pozisyonda, istirahat halinde, burun kapalı şekilde 3 defa ardışık tekrarlanarak yapıldı (275).

FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF ve PEF değerleri ölçüldü. Ölçüm değerlerinden en iyi olan kabul edildi.

3.2.4. Modifive Medikal Araştırma Kurulu (MRC) Dispne Skalası

Hasta ve kontrol grubundan, günlük aktivitelerinde yaşadıkları nefes darlığının derecelendirilmesi istenildi. Beş tane dispne sorusu ile eforun düzeyi sorgulandı (276).

Tablo 14. MRC Dispne Skalası

0.derece Nefes darlığı yok
1.derece Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
2.derece Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre yavaş hareket etme, ya da düz zeminde normal hızla yürüken durmak zorunda kalmak
3.derece Düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
4.derece Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

3.2.5. Bode İndeksi

KOAH'da hastalık şiddeti ve morbidite, mortalite risk değerlendirmesi için, spirometrik ölçümlerde hava akım kısıtlılığı dışında, dispne (D), egzersiz kapasitesi (E), vücut kitle indeksi (B), hava akımı obstruksiyon (O) derecesi kombine kullanılarak BODE indeksi geliştirilmiştir (14).

BODE indeksi hem semptomları, hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir.FEV1, MRC Dispne Skalası ve 6DYT'inde yürünen mesafeye 0-3 arasında değişen değerler verilmiş. VKİ için 0 ve 1 değerleri verilerek 0-10 arasında puanlanan BODE indeksi oluşturulmuştur. Olgu Veri Formu'n da kayıtlı değerler kullanılarak hasta ve kontrol grubu için BODE indeksleri hesaplandı.

Tablo 15. BODE İndeksi

BODE İndeksi	0	1	2	3
FEV1 (% beklenen)	≥ 65	50-64	36-49	≤35
6 dakika yürüme testi	≥350	250-349	150-249	≤149
MRC dispne skoru	0-1	2	3	4
Vücut kitle indeksi (VKİ)(BMI) >21		≤21		

BODE indeksi KOAH nedeniyle mortalite riskinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Yüksek skorlar artmış mortalite ile ilişkilidir.

Ortalama 4 yıllık sağ kalım tahmini; 0-2 puan: %80, 3-4 puan: %67, 5-6 puan: %57, 7-10 puan: %18.

3.2.6. Modifiye Kümülatif Hastalık Değerlendirme Ölçeği (MKHDÖ) Komorbidite İndeksi

MKHDÖ kronik hastalıklara bağlı komorbiditeyi indeksini ölçmemizi sağlayan bir testtir. Toplam 14 organ sistemine ait olmak üzere tüm sistemlere ait hastalık şiddetini 1-5 arasında skorlar. Her bir katagorideki yüksek skorlar daha ciddi hastalık şiddetini gösterir (277).

3.2.7. Ekokardiyografi ile Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (sPAB) Ölçümü

sPAB ölçümleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniği'nde standart doppler ekokardiyografi cihazı ile hasta sol lateral dekübit pozisyonda yatarken ve GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed) ekokardiyografi cihazı kullanılarak triküspit yetmezliği akımı üzerinden sPAB ölçümü yapıldı.

Triküspit yetmezliği akımı üzerinden hesaplanan sPAB ölçümü klinik pratikte en yararlı bilgi veren, kolay ölçülebilen, tekrarlanabilirliği yüksek, sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek ölçüm şeklidir. Bu yöntem katater ile ölçülen basınç değerleri ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir (247,248).

Çalışmalarda doppler ile sPAB ölçümlerinin, katater ile yapılan ölçümlerle iyi korelasyon gösterdiği ve sPAB değerlerinin duyarlılığı %85, özgüllüğü %55, pozitif ve negatif prediktif değer %52, %87 olarak izlenmiştir (249).

Noninvaziv bir teknik olan sPAB ölçümü ekokardiografi laboratuvarlarda rutin bir değerlendirme haline gelmiştir. En yaygın yaklaşım, triküspit yetersizlik jet zirve hızını ölçmek ve modifiye Bernouilli denklemini uygulamaktır.

Ekokardiyografi ile 63 KOAH ve kataterizasyon ile 74 hastanın değerlendirildiği çalışmada invaziv ve noninvaziv ölçülen sPAB değerleri benzer bulunmuştur (278).

PAH tanısında sPAB ölçümünün yüksek negatif prediktif değeri vardır. Bu göz önüne alınırsa PAH tanısı için gereksiz invaziv işlemleri dışlar (279). Doppler ekokardiyografi ile triküspit yetersizliği prevalansının ve sPAB ölçümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada noninvaziv olarak sPAB ölçümünün yararlı bir teknik olduğu bildirilmiştir (280).

3.3. Örneklerin Toplanması ve Analiz Yöntemleri

3.3.1. Arter Kan Gazı Ölçümleri (AKG);

Sadece KOAH hasta grubunda radial arterden AKG tetkiki yapıldı. Hastadan gerekli onam (onay belgesi) alındıktan sonra, cilt temizliği için batikon (potasyum iyodür), lokal anestezi amacıyla %0.5-%1 lidokain, heparinize edilmiş injektör, steril gazlı bez, hasta kanıyla temasın engellenmesi için eldiven malzemelerinin hazırlanmasından sonra, hasta sırt üstü yatar pozisyonda olacak şekilde, radial arter bölgesinin cilt yüzeyi temizliği yapıldı. Arterin hissedildiği noktaya deri altına gelecek tarzda (subdermal) anestezi madde uygulandı. 20-30 derece ile girilerek arterlerden kan alındı. 2 dakika içinde laboratuara ulaştırıldı. AKG örneklerinin değerlendirilmesi Rapidlab 1265[®] (Siemens[®], Healthcare Diagnostics, Breda, The Netherlands) cihazı ile gerçekleştirildi.

3.3.2. C-reaktif protein (CRP); Hasta ve kontrol grubu venöz kan laboratuvarında 5000 devir/dk santrifüj sonrası alınan serum örnekleri -80C'de çalışma gününe kadar saklandı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında tetkik yapıldı. CRP türbidometrik yöntemle çalışıldı.

3.3.3. Nitrik oksit (NO); Hasta ve kontrol grubu venöz kan laboratuvarında 5000 devir/dk santrifüj sonrası alınan serum örnekleri -80C'de çalışma gününe kadar saklandı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında colorimetric nitric oxide assay kitleri kullanılarak manuel ELISA yöntemi [*M-Quant (BIOTEK Ins. Inc.) Otomatik Spektrofotometre; EL_x50 (BIOTEK Inst. Inc) Plate yıkayıcı*] ile çalışıldı.

3.3.4. NT-ProBNP; Hasta ve kontrol grubu venöz kan laboratuvarında 5000 devir/dk santrifüj sonrası alınan serum örnekleri -80C'de çalışma gününe kadar saklandı Roche Cobas e 411 immünassay cihazında immünfloresan yöntem ile çalışıldı.

3.4.İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15.0 (Inc.Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İki grubun ortalamaları parametrik varsayımları karşılayan değişkenler için "*Student t testi*" ve karşılamayanlar için "*Mann-Whitney U testi*" ile analiz edildi. İki grubun ortalamaları varians analizi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki 'pearson korelasyon' testi ile değerlendirildi. Grupların belirleyicilerini araştırmak için Multiple lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları, ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak ifade edildi. p değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.07.2013 tarih ve 14/07 sayılı karar ile etik kurul onayı almıştır.

3.6. BULGULAR

KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

KOAH'lı hastalarda yaş (p:0.0001), sigara paket yıl (p: 0.0001) kontrol grubu bireylerden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p:0.2).

VKİ, KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p:0.04). FEV1/FVC (p: 0.0001), FEV1% (p: 0.0001), FVC% (p: 0.0001), PEF% (p: 0.0001), MEF% (p: 0.0001), KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

CRP (p:0.0001), sPAB (p:0.001), NT-proBNP (p:0.0001), BODE indeksi (p:0.0001), CAT skoru (p:0.0001), MRC skoru (p:0.0001), MKHDÖ skoru (p:0.0001) KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

6DYT (p:0.0001) KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. NO değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 16).

Tablo. 16: KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

	KOAH N: 80 Ortalama ± SD	Kontrol grubu N: 46 Ortalama ± SD	P değeri
Yaş	63.09 ± 10.7	50.7 ± 7.8	0.0001
Cinsiyet (erkek/kadın (erkek %))	75/5 (%93.7)	40/6 (%86.9)	0.2
Sigara paket/yıl	34.5 ± 13.9	18.1 ± 16.8	0.0001
VKİ	25.4 ± 4.9	27.2 ± 4.9	0.04
FEV1/FVC	65.4 ± 12.2	81.4 ± 9.1	0.0001
FEV1 %	47.9 ± 19.9	96.4 ± 17.2	0.0001
FVC %	59.6 ± 16.8	94.8 ± 19.4	0.0001
PEF %	46.9 ± 20.4	86.8 ± 20.8	0.0001
MEF %	28.2 ± 17.5	93.2 ± 32.2	0.0001
CRP	5.4 ± 3.8	2.5 ± 2.0	0.0001
NT-proBNP	327 ± 363.1	45.2 ± 31.7	0.0001
sPAB	28.64 ± 9.2	22.9 ± 4.5	0.001
BODE indeks	1.9 ± 1.3	0.02 ± 0.14	0.0001
NO	118.5 ± 616,0	35.7 ± 25.4	0.1
MRC	1.86 ± 1.19	0.17 ± 0.38	0.0001
CAT	15.1 ± 8.6	2.56 ± 3.0	0.0001
6DYT	327 ± 69.4	463 ± 58.8	0.0001
MKHDÖ	16.8 ± 2.2	14.2 ± 0.7	0.0001

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SD: Standart Deviasyon

VKİ: Vücut Kitle İndeks

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Tepe akım hızı

MEF: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%)

CRP: C Reaktif Protein

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein,

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

CAT: COPD association test

MRC: Modifiye medikal araştırma kurulu (MRC) dispne skalası

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

KOAH'lı hastalarda PAH saptanan ve PAH saptanmayan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

PAH'u olan KOAH'lı hastalarda; yaş (p:0.003) PAH'u olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Cinsiyet dağılımı (p:0.1), sigara paket/yıl (p:0.3), VKİ (p:0.4) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. FVC% PAH'u olan KOAH'lı hastalarda, PAH'u olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p:0.03). FEV1/FVC (p: 0.2), FEV1% (p:0.5), PEF% (p:0.3), MEF% (p:0.3) değerleri açısından PAH'u olan KOAH'lı hastalar ile PAH'u olmayan KOAH'lı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

CRP (p:0.3) ve NO (p:0.9) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

sPAB (p:0.0001), NT-proBNP (p:0.03), BODEindeksi (p:0.02), MRC skoru (p:0.02) PAH'u olan KOAH'lı hastalarda, PAH'u olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

6DYT (p:0.004), PaO2 (p:0.01) PAH'u olan KOAH'lı hastalarda, PAH'u olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

PaCO2 (p:0.3), satO2 (p:0.1), CAT skoru (p:0.6), MKHDÖ skoru (p:0.1) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 17).

Tablo. 17: KOAH'lı hastalarda PAH saptanan ve PAH saptanmayan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

	PAH olan KOAH'lı hastalar n:18	PAH olmayan KOAH'lı hastalar n: 62	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş	69,8 ±8,2	61,2 ± 10,7	0.003
Cinsiyet (erkek/kadın (erkek %))	14/3 (% 82.4)	61/2 (% 96.8)	0.1
Sigara	31,4 ± 17,1	35,3 ± 13.06	0.3
VKİ	24,6 ± 5,7	25,6 ± 4,7	0.4
FEV1/FVC	62,2 ± 14,8	66,3 ± 11,4	0.2
FEV1 %	45,5 ±29,1	48,6 ± 16,8	0.5
FVC %	51,8 ± 17,1	61,7 ± 16,2	0.03
PEF %	42,4 ± 20,1	48,1 ± 20,5	0.3
MEF %	24,8 ± 15,8	29,1 ± 17,9	0.3
CRP	6,3 ± 3,2	5,2 ± 4,0	0.3
sPAB	42.3 ± 8.0	24.7 ± 4,5	0.0001
NT-proBNP	522,4 ± 506,1	270,2 ± 291,2	0,003
BODE	2,6 ± 1,6	1,8 ± 1,2	0.02
NO	38,3 ± 22,2	138,8 ± 689,5	0.9
MRC	2,4 ± 1,1	1,7 ± 1,1	0.03
CAT	14,4 ± 8,4	15,3 ± 8,7	0.6
6DYT	285 ± 78.4	339 ± 62,2	0.004
PaO2	57,7 ± 9,2	66,1 ± 13,2	0.01
PaCO2	41,7 ± 8,2	39,5 ± 6,4	0.3
Sat O2 %	85,1 ± 14,6	91,3 ± 5,9	0.1
MKHDÖ	17,4 ± 2,0	16,6 ± 2,3	0.1

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SD: Standart Deviasyon,

VKİ: Vücut Kitle İndeksi,

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite,

PEF: Tepe akım hızı

MEF: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%)

CRP: C Reaktif Protein

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

CAT: COPD association test

PaO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Oksijen Basıncı

PaCO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Karbondioksit basıncı

satO2 %: Oksijen saturasyonu

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

sPAB değeri ile NT-proBNP (p:0.02), yaş (0.006) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü. sPAB değeri ile NO (p:0.4), CRP (p:0.1), cinsiyet (p:0.1), VKİ (p:0.9), sigara paket/yıl (p:0.6) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NT-proBNP değeri ile yaş (p:0.03) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü. NT-proBNP değeri ile NO (p:0.09), CRP (p:0.4), cinsiyet (p:0.8), VKİ (p:0.4), sigara paket/yıl (p:0.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NO değeri ile sPAB (p:0.4), NT-proBNP (p:0.09), CRP (p:0.3), yaş (0.5), cinsiyet (p:0.6), VKİ (p:0.9), sigara paket/yıl (p:0.2) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 18-1).

Tablo. 18-1: sPAB, NT-proBNP, NO ile sPAB, NT-proBNP, NO, yaş, cinsiyet, CRP, VKİ, sigara paket/yıl arasındaki ilişki

	sPAB		NO		proBNP		CRP		Yaş		Cinsiyet		VKİ		Sigara p/y	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
sPAB			-0.09	0.4	0.25	0.02	0.14	0.1	0.30	0.006	-0.17	0.1	-0.009	0.9	-0.04	0.6
proBNP	0.24	0.03	0.20	0.09			0.09	0.4	0.24	0.03	-0.01	0.8	-0.08	0.4	-0.02	0.8
NO	-0.09	0.4			0.20	0.09	0.10	0.3	0.07	0.5	-0.05	0.6	0.005	0.9	0.14	0.2

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

CRP: C Reaktif Protein

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

VKİ: Vücut kitle indeksi

sPAB değeri ile BODE indeksi (p:0.006), MRC (p:0.04), KOAH evresi (p:0.02), atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü (p:0.006).

sPAB değeri ile 6DYT (p:0.01) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü (p:0.3). sPAB değeri ile CAT skoru (p:0.8), MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NT-proBNP değeri ile BODE indeksi (p:0.02) ve KOAH evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü (p:0.04).

NT-proBNP değeri ile 6DYT (p:0.053) arasında istatistiksel olarak sınırda negatif ilişki görüldü. NT-Pro BNP değeri ile MRC (p:0.07), CAT skoru (p:0.5), atak sayısı (p:0.1), MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p:0.2).

NO değeri ile CAT skoru (p:0.004) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü. NO değeri ile 6DYT (p:0.03) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü. NO değeri ile BODE indeksi (p:0.4), MRC (p:0.07), KOAH evresi (p:0.6), atak sayısı (p:0.3), MKHDÖ (p:0.2) skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 18-2).

Tablo. 18-2: SPAB, NT-proBNP, MRC, NO ile BODE indeksi, 6DYT, KOAH evresi, Atak sayısı, MKHDÖ skoru arasındaki ilişki

	BODE indeksi		MRC		6DYT		Evre		CAT		Atak sayısı		MKHDÖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
sPAP	0.30	0.006	0.22	0.04	-0.27	0.01	0.24	0.02	0.02	0.8	0.30	0.006	0.10	0.3
proBNP	0.25	0.02	0.08	0.4	-0.21	0.053	0.23	0.04	0.06	0.5	0.16	0.1	0.13	0.2
NO	0.10	0.4	0.21	0.07	-0.25	0.03	0.05	0.6	0.33	0.004	0.12	0.3	0.12	0.2

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

CRP: C Reaktif Protein

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

BODE indeksi: KAOH fonksiyonel değerlendirme testi

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

CAT: COPD association test,

Evre: GOLD hastalık ağırlık derecelendirmesi (A, B, C, D)

MRC: Modifiye medikal araştırma kurulu (MRC) dispne skalası

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

sPAB değeri ile FVC% arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü (p:0.03). sPAB değeri ile FEV1% (p:0.5), FEV1/FVC (p:0.1), PEF% (p:0.5) MEF% (p:0.1) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NT-proBNP değeri ile FEV1% (p:0.8), FVC% (p:0.1), FEV1/FVC (p:0.2), PEF% (p:0.5), MEF% (p:0.6) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NO ile FEV1% (p:0.8), FVC% (p:0.9), FEV1/FVC (p:0.2), PEF% (p:0.9), MEF% (p:0.2) arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 18-3).

Tablo. 18-3: sPAB, NT-proBNP, NO ile FEV1%, FVC%, FEV1/FVC, PEF%, MEF% arasındaki ilişki

	FEV1%		FVC%		FEV1/FVC		PEF%		MEF%	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
sPAB	-0.20	0.5	-0.23	0.03	-0.17	0.1	-0.06	0.5	-0.17	0.1
NT-proBNP	-0.02	0.8	-0.16	0.1	-0.14	0.2	0.06	0.5	-0.04	0.6
NO	-0.03	0.8	0.003	0.9	-0.12	0.2	-0.00	0.9	-0.12	0.2

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Tepe akım hızı

MEF: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%)

sPAB değeri ile satO2 (p:0.004) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü.

sPAB değeri ile PaO2 (p:0.09), PaCO2 (p:0.7), HCO3 (p:0.5) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NT-proBNP değeri ile PaO2 (p:0.5), PaCO2 (p:0.9), satO2 (p:0.6), HCO3 (p:0.4) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NO değeri ile de PaO2 (p:0.3), PaCO2 (p:0.4), satO2 (p:0.9), HCO3 (p:0.4) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 18-4).

Tablo. 18-4: sPAB, NT-proBNP, NO ile PaO2, PaCO2, saturasyon O2 arasındaki ilişki

	PaO2		PaCO2		SatO2		HCO3	
	r	p	r	p	r	p	r	p
sPAB	-0.20	0.09	0.21	0.7	-0.33	0.004	0.06	0.5
NT-proBNP	0.07	0.5	-0.01	0.9	0.06	0.6	-0.10	0.3
NO	-0.12	0.3	-0.10	0.4	-0.01	0.9	-0.10	0.4

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

NO: Nitrik Oksit

PaO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Oksijen Basıncı

PaCO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Karbondioksit basıncı

HCO3: Arter kan gazı bikarbonat düzeyi

Yaş, cinsiyet, VKİ değerleri göz önüne alındığında sPAB değeri ile MKHDÖ skoru, FVC%, NT-proBNP, satO2, BODE indeksi, atak sayısı, KOAH evresi, MRC, 6DYT arasındaki ilişki lineer regresyon analizinde değerlendirildi.

sPAB değeri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü (p:0.006).

sPAB değeri ile MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p:0.7).

sPAB değeri ile FVC% arasında istatistiksel olarak zayıf negatif ilişki görüldü (p:0.053).

sPAB değeri ile satO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü (p:0.009).

sPAB değeri ile BODE indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü (p:0.02).

sPAB değeri ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p:0.1) (Tablo 19-1).

Tablo. 19-1: Pumoner Arter Basıncının Klinik Belirleyicileri

	sPAB B p		sPAB B p		sPAB B p		sPAB B p
Yaş	0.30 0.006	Yaş	0.30 0.006	Yaş	0.23 0.04	Yaş	0.25 0.02
Cinsiyet	-0.16 0.1	Cinsiyet	-0.16 0.1	Cinsiyet	-0.06 0.5	Cinsiyet	-0.14 0.1
VKİ	0.16 0.1	VKİ	0.16 0.1	VKİ	0.11 0.3	VKİ	0.16 0.1
MKHDÖ	0.04 0.7	MKHDÖ	0.04 0.7	MKHDÖ	-0.04 0.6	MKHDÖ	0.004 0.9
FVC%	-0.20 0.053	proBNP	0.18 0.1	Sat O2%	-0.29 0.009	BODE indeks	0.25 0.02

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SD: Standart Deviasyon,

VKİ: Vücut Kitle İndeks,

FVC: Zorlu vital kapasite,

proBNP: NT-proBrain Natriüretik Protein,

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

Sat O2: arter kan gazı oksijen saturasyonu

sPAB değeri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki görüldü (p:0.02).

sPAB değeri ile satO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü (p:0.009).

sPAB değeri ile KOAH evresi (p:0.08), MRC (p:0.1), 6DYT (p:0.08) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 19-2).

Tablo. 19-2: Pumoner Arter Basıncının Klinik Belirleyicileri

	sPAB			sPAB			sPAB			sPAB	
	B	p		B	p		B	p		B	p
Yaş	0.30	0.006	Yaş	0.30	0.006	Yaş	0.30	0.006	Yaş	0.30	0.006
Cinsiyet	-0.10	0.3	Cinsiyet	-0.16	0.1	Cinsiyet	-0.16	0.1	Cinsiyet	-0.16	0.1
VKİ	0.14	0.2	VKİ	0.16	0.1	VKİ	0.16	0.1	VKİ	0.16	0.1
MCHDÖ	0.003	0.9	MCHDÖ	0.04	0.7	MCHDÖ	0.04	0.7	MCHDÖ	0.04	0.7
Atak sayısı	0.24	0.02	Evre KOAH	0.18	0.08	MRC	0.14	0.1	6DKYT	-0.19	0.08

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SD: Standart Deviasyon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

MMRC: Modifiye medikal araştırma kurulu (MRC) dispne skalası

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

Yaş, cinsiyet, VKİ değerleri göz önüne alındığında NT-proBNP ile MKHDÖ skoru, 6DYT, atak sayısı, BODE indeksi, KOAH evresi, arasındaki ilişki lineer regresyon analizinde değerlendirildi.

NT-proBNP değeri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü ($p:0.03$).

NT-proBNP değeri ile MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

NT-proBNP değeri ile BODE indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü ($p:0.02$).

NT-proBNP değeri ile 6DYT, atak sayısı, KOAH evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 20).

Tablo. 20: NT-proBNP Değerinin Klinik Belirleyicileri

	proBNP		proBNP		proBNP		proBNP		proBNP		proBNP	
	B	p	B	p	B	p	B	p	B	p	B	p
Yaş	0.2	0.03	Yaş	0.24	0.03	Yaş	0.19	0.08	Yaş	0.24	0.03	
Cinsiyet	-0.006	0.9	Cinsiyet	-0.006	0.9	Cinsiyet	0.01	0.9	Cinsiyet	-0.006	0.9	
VKİ	0.03	0.7	VKİ	0.03	0.7	VKİ	-0.05	0.5	VKİ	0.03	0.7	
MKHDÖ	0.08	0.4	MKHDÖ	0.08	0.4	MKHDÖ	0.08	0.4	MKHDÖ	0.08	0.4	
6DYT	-0.15	0.1	Atak sayısı	0.11	0.3	BODE indeksi	0.25	0.02	Evre KOAH	0.18	0.1	

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SD: Standart Deviasyon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ProBNP: NT-proBNP

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

MRC: Modifiye medikal araştırma kurulu (MRC) dispne skalası

MKHDÖ: Modifiye Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği

Yaş; KAOH'ın A (p: 0.003), B (p: 0.002), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Yaş KAOH D grubunda KAOH A grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0.03).

Diğer gruplar arasında yaş değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

VKİ; değeri açısından KOAH A, B, C, D grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

FEV1/FVC; KAOH A (p: 0.002), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FEV1/FVC; KAOH A grubunda KOAH D grubundan istatistiksel olarak sınırda yüksekti (p: 0.058). Diğer gruplar arasında FEV1/FVC değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

FEV1%; KAOH A (p: 0.0001), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FEV1%; KAOH A grubunda KOAH B (p: 0.04), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FEV1%; KAOH B grubunda KOAH D (p:

0.005) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FEV1%; KAOH C grubunda KOAH D (p: 0.04) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında FEV1% değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

FVC%; KAOH A (p: 0.0001), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FVC%; KAOH A grubunda KOAH D (p: 0.0001) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FVC%; KAOH B grubunda KOAH D (p: 0.002) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FVC%; KAOH C grubunda KOAH D grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0.01). Diğer gruplar arasında FVC% değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

PEF%; KAOH A (p: 0.0001), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. PEF%; KAOH A grubunda KOAH C (p: 0.005) ve D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. PEF%; KAOH B grubunda KOAH C (p: 0.009) ve D (p: 0.001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında PEF% değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

MEF%; KAOH A (p: 0.0001), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. MEF% KAOH A, grubunda KOAH B (p: 0.02), C (p: 0.002) ve D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında MEF% değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Yıllık atak sayısı kontrol grubunda 0 atak sayısı olarak kabul edildiğinde, atak sayısı; KAOH A (p: 0.002), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Atak sayısı; KAOH A grubunda, KOAH B (p: 0.0001), C (p: 0.0001) ve D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Atak sayısı KAOH B grubunda, KOAH D grubundan (p: 0.0001) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Atak sayısı KAOH C grubunda da, KOAH D grubundan (p: 0.0001) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Atak sayısı açısından KAOH B ve C gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

CRP değeri; KAOH A (p: 0.02), B (p: 0.0001), C (p: 0.02), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. CRP değeri

KAOH B grubunda, KOAH C grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0.03). CRP değeri KAOH B grubunda, KOAH A (p: 0.053) ve KOAH D (p: 0.051) gruplarından istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

NT-proBNP değeri; KOAH B (p: 0.003), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. NT-proBNP değeri KAOH A grubunda, C (p: 0.002) ve D (p: 0.01) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Diğer gruplar arasında NT-proBNP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

sPAB değeri; KOAH B (p: 0.03), C (p: 0.02), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. sPAB değeri KAOH A grubunda, KOAH D grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p: 0.01). Diğer gruplar arasında sPAB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

BODE indeksi; KAOH A (p: 0.02), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. BODE indeksi; KAOH A grubunda, KOAH B (p: 0.01), C (p: 0.001), D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. BODE indeksi KAOH B grubunda, KOAH D (p: 0.02) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. BODE indeksi KAOH C grubunda, KOAH D (p: 0.01) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. BODE indeksi açısından KAOH B ve C gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

NO değeri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

6DTY; KAOH A (p: 0.0001), B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. 6DTY, KAOH A grubunda, C (p: 0.003) ve D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. 6DTY, KAOH B grubunda, KOAH D (p: 0.0001) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. 6DTY, KAOH C grubunda da, KOAH D (p: 0.0001) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında 6DTY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

MRC dispne skoru; KAOH B (p: 0.0001), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. MRC dispne

skoru KAOH A grubunda, B (p: 0.01), C (p: 0.003) ve D (p: 0.0001) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. MRC dispne skoru KAOH B grubunda, KOAH D (p: 0.0001) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. MRC dispne skoru KAOH C grubunda da, KOAH D (p: 0.0001) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Diğer gruplar arasında MRC dispne skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

MKHDÖ ile ölçülen komorbidite indeksi; KAOH A (p: 0.001), B (p: 0.004), C (p: 0.0001), D (p: 0.0001) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. MKHDÖ skoru KAOH A grubunda, KOAH D (p: 0.01) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. MKHDÖ skoru KAOH B grubunda, KOAH D (p: 0.056) grubundan istatistiksel olarak sınırda anlamlı düşüktü. Diğer gruplar arasında MKHDÖ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 21-1 ve Tablo 21-2).

Tablo 21-1: KOAH evre A, B, C, D, grupları ve kontrol grubunun klinik veriler açısından karşılaştırması

	Kontrol n: 35	EVRE A n: 46	EVRE B n: 15	EVRE C n: 12	EVRE D n: 18
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ±SD	mean ± SD
Yaş	50,7 ± 7,8	59,3 ± 12,1	61,3 ± 8,9	61,9 ± 8,7	65,6 ± 10,3
VKİ	27,9 ± 4,9	25,2 ± 3,8	26,4 ± 3,9	24,8 ± 3,8	25,4 ± 5,5
FEV1 / FVC	81,4 ± 9,1	70,6 ± 11,7	66,5 ± 9,3	63,8 ± 8,3	63,8 ± 14,6
FEV1 %	44,3 ± 18,9	64,0 ± 18,1	54,5 ± 10,5	46,5 ± 10,7	36,5 ± 20,0
FVC %	56,7 ± 16,0	64,7 ± 14,4	68,7 ± 14,7	62,1 ± 13,3	49,2 ± 14,4
PEF %	43,1 ± 19,5	53,7 ± 14,4	61,8 ± 27,2	41,2 ± 13,3	36,9 ± 17,2
MEF %	24,7 ± 14,1	48,0 ± 18,8	29,5 ± 14,1	26,0 ± 11,1	17,9 ± 7,4
Atak sayısı/yıl	2,0 ± 0,8	1,0 ± 0,0	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,5	2,4 ± 0,7
CRP	5,6 ± 3,9	7,0 ± 3,7	7,7 ± 6,6	4,7 ± 3,3	5,2 ± 3,1
proBNP	334,0 ± 344,5	181,7 ± 95,5	332,0 ± 290,8	413,3 ± 451,7	326,3 ± 328,6
sPAB	29,0 ± 8,9	27,8 ± 7,8	28,6 ± 4,6	27,7 ± 9,1	30,1 ± 10,1
BODE indeksi	2,0 ± 1,2	1,2 ± 0,4	1,6 ± 1,0	1,8 ± 1,3	2,4 ± 1,2
NO	127,1 ± 647,2	39,0 ± 44,4	59,8 ± 60,2	46,3 ± 45,4	203,5 ± 907,4
6DYT	318,1 ± 63,4	378,5 ± 50,8	367,7 ± 39,9	345,0 ± 37,0	379,1 ± 56,0
MRC	2,0 ± 1,1	0,8 ± 0,3	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,7	2,7 ± 0,9
MKHDÖ	17,0 ± 2,3	17,2 ± 2,8	16,2 ± 2,2	16,5 ± 2,0	17,5 ± 2,3

Mean: ortalama

SD: Standart Deviasyon,

VKİ: Vücut Kitle Index,

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Tepe akım hızı

MEF: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%)

CRP: C Reaktif Protein

proBNP: NT-proBrainNatriüretik Protein,

NO: Nitrik Oksit,

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi,

BODE: KOAH fonksiyonel değerlendirme testi,

CAT: KOAH Değerlendirme Testi

PaO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Oksijen Basıncı

PaCO2: Arter Kan Gazı Parsiyel Karbondioksit basıncı

satO2 %: Oksijen saturasyonu,

MCHDÖ: Komorbidite İndeksi

MRC: Modifiye medikal araştırma kurulu (MRC) dispne skalası

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

Tablo. 21-2: KOAH evre A, B, C, D grupları ve kontrol grubunun klinik veriler açısından karşılaştırması

	Kontrol n: 35	EVRE A n: 46	EVRE B n: 15	EVRE C n: 12	EVRE D n: 18
Yaş	* € & #	± #	±	±	± *
VKi					
FEV1 / FVC	* € & #	±	±	±	±
FEV1 %	* € & #	± € & #	± * #	± * #	± * € &
FVC %	* € & #	± #	± #	± #	± * € &
PEF %	* € & #	± & #	± & #	± * €	± * €
MEF %	* € & #	± € & #	± *	± *	± *
Atak sayısı/yıl	* € & #	± € & #	± * #	± * #	± * € &
CRP	* € & #	±	± &	± €	±
proBNP	€ & #	& #	±	± *	± *
sPAB	€ & #	#	±	±	± *
BODE indeksi	* € & #	± € #	± * #	± * #	± * €
NO					
6DYT	* € & #	± & #	± #	± * #	± * € &
MRC	€ & #	€ & #	± * #	± * #	± * € &
MKHDÖ	* € & #	#			*

± : Kontrol grubu ile istatistiksel anlamlılık

* : Grup A ile istatistiksel anlamlılık

€ : Grup B ile istatistiksel anlamlılık

& : Grup C Kontrol grubu ile istatistiksel anlamlılık

: Grup D Kontrol grubu ile istatistiksel anlamlılık

TARTIŞMA

KOAH, tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerde sınırlı olmayıp sistemik özellikler de göstermektedir (1). KOAH'da enflamasyon belirteçleri sürekli gündemdeki yerini korumaktadır.

Çalışmamızda CRP, stabil KOAH hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Günümüze dek yapılan çok sayıda çalışma, KOAH'da akciğerlerde görülen inflamasyonun "sistemik inflamasyon" yüküne eşlik ettiğini, KOAH'ın mortalite ve morbiditesinin ana nedeni olduğunu göstermiştir (91,95). Hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkili olarak CRP, lökosit ve trombosit sayısında artış olduğu saptanmıştır (10). CRP düzeyi yüksekliği KOAH'lı hastalarda istenmeyen olaylar ve ileri yaş kadın cinsiyette artmış mortalite ilişkilidir (61).

Augusti ve ark.da ECLIPSE çalışmasında KOAH olgularının %16'sında saptanan persistan sistemik inflamasyonun alevlenme sıklığını ve mortaliteyi artırdığını, "sistemik inflamatuvar-KOAH fenotipi"nin özgül araştırma ve tedavi gerektiren yeni bir fenotip olduğunu vurgulamışlardır (281).

Çalışmamızda KOAH hastalarında sigara içiciliği, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. KOAH gelişiminde rolü olduğu çok iyi bilinen faktörler; sigara içimi, mesleksi/çevresel maruziyet ve kalıtsal α -1 antitripsin eksikliğidir (54). Bunlardan sigara KOAH tanısı alan hastaların yaklaşık %80'inden sorumludur (69). Hastalarda genellikle 20p/yıldan fazla sigara öyküsü saptanır (71). KOAH gelişiminde kişinin sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı ve cinsiyet önemlidir (70).

Vestbo ve ark. ECLIPSE çalışmasının verilerine dayanarak 2163 KOAH'lı üzerinde yaptığı 3 yıllık izlemde yıllık FEV1% azalma hızı sigara içenlerde içmeyenlere göre 21 ± 4 mL daha fazla saptanmıştır (138). Sigarayı bırakmak hastalığın tüm evrelerinde KOAH'ın ilerlemesini yavaşlatır. KOAH'ın ilerlemesine karşı olumlu etkisine rağmen sigarayı kalıcı olarak bırakan pek çok kişinin bulguları süregelmekte ve sık alevlenme yaşamaktadırlar (282).

Çalışmamızda VKİ, KOAH grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Malnütrisyon ve kilo kaybı KOAH'ın sık karşılaşılan sistemik etkilerindedir ve kötü prognozla ilişkilidir. Orta-ağır KOAH olgularında malnütrisyon insidansı %24-35 kadardır, kilo kaybının, özellikle de yağsız kitle kaybının, hava akımı obstrüksiyonundan bağımsız olarak, mortalitenin önemli bir öngörücüsü olduğu, vücut kitle indeksi 20'nin altında olan şiddetli KOAH olgularında 5 yıllık sağ kalımın % 24 olduğu bildirilmiştir (158,159).

Bu çalışmada FEV1/FVC, FEV1%, FVC%, PEF%, MEF% KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. SFT; tanı, hastalık şiddetinin, seyrinin ve prognozun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. KOAH'ın en belirgin spirometrik bulgusu bronkodilatörlere zayıf cevap veren hava akım kısıtlanmasıdır. FEV1 ölçümü, hastalık gelişiminin izlenmesini de sağlar. FEV1'in yılda 50ml' den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir.

ECLIPSE çalışmasının verilerine dayanarak yıllık FEV1 azalma hızı olguların yarısında sağlıklı yaşlılarına benzer bulunurken, sigara içenlerde içmeyenlere göre 21±4 mL, amfizemlilerde amfizemi olmayanlara göre 13±4 mL ve bronkodilatör reverzibilitesi pozitif olanlarda negatiflere göre 17±4 mL daha fazla saptanmıştır (138).

Obstrüksiyonun şiddeti ile gaz değişim anormalliklerinin ilişkili olduğu yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (106). Başka bir çalışmaya göre FEV1, değeri %50 nin altında olan hastalarda gaz değişim anormalliklerinin daha fazla olduğu ve hipoksemi ile hiperkapninin eşlik ettiği hastalarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğu bildirilmektedir (107).

Çalışmamızda; 6DYT KOAH'lı hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. FEV1, 1 litrenin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya çıkar. Özellikle ileri evre hastalarda yürüme mesafesinin sağ kalım için bağımsız bir gösterge olduğunda saptanmıştır (155).

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre BODE indeksi yüksek saptandı. BODE indeksi hem semptomları, hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir. Sadece solunumsal nedenli ölümler konusunda değil; ölümlerin diğer

nedenleri konusunda da bilgi vermektedir. BODE skorlamasının sağkalım açısından ATS spirometrik evrelemesinden daha prediktif olduğu belirtilmiştir (14).

Celli ve arkadaşları çalışmalarında BODE indeksinin tek başına FEV1'den daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (30). Ketata ve arkadaşları yaptığı çalışmada BODE indeksinin yaşam kalitesi, alevlenme sayısı, altı dakika yürüme testi ve FEV1 değerleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (283).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda CAT skoru, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Dispne, KOAH'lı hastalarda önemli bir semptom olup ve hayat kalitesini etkiler. CAT basit, hızlı ve anlaşılır ölçüm yönüyle KOAH'lı hastalara özgü hayat kalitesini gösterir. Çalışmalarda, KOAH'lı hastalarda; CAT skoru, MRC dispne skalası puanı ve GOLD evreleri arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur ve nefes darlığı şiddeti ile CAT skoru puanı arasında korelasyon izlenmektedir (284).

CAT skoru 10 ve üzerinde olan hastalarda hayat kalitesinin de daha kötü olduğu saptanmıştır. CAT skoru SGRQ ile ölçülen sağlık durumu ile çok yakından ilişkilidir. Bu da bireysel hasta sağlık durumu üzerine KOAH'ın etkisini ölçebileceğini göstermektedir (230). Horita ve arkadaşları Japonyada yaptıkları çalışmalarında ayaktan hastalarda CAT skorunu değerlendirmiş ve CAT skoru ile havayolu obstrüksiyonu, dispne, egzersiz toleransı, prognoz ve oksijenasyon ile güçlü bir ilişkisi olduğunu saptamışlardır (285). Varol ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CAT skoru ile KOAH şiddeti arasında sıkı bir korelasyon olduğunu belirtmişler (286).

Çalışmamızda KOAH hastalarında MRC skoru, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. MRC dispne ölçeği KOAH hastalık şiddetini klinik olarak öngören bir yöntem olarak önerilmektedir. Yüksek MRC skoru olan KOAH hastalarının sağlık durumu göstergelerinin çoğunda bozulma izlenmektedir. MRC dispne ölçeği KOAH hastalarının izleminde sağlık durumunu öngören güvenilir bir indekstir (287).

KOAH hastalarında MRC skalası ve VKİ değerlendirilmesiyle, spirometrik ölçüm yapılamayan durumlarda bile hastalık şiddet, mortalite ve morbidite öngörüsü yüksek saptanmıştır. Ayrıca MRC skalası ve VKİ değerlendirilmesiyle KOAH hastalarında 3 yıllık mortalite tahmini yapılmıştır (288).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda NT-proBNP değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bununla birlikte NT-proBNP değeri KOAH A grubunda, C ve D

gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Yine NT-proBNP değeri; KOAH B, C, D gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Phua ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BNP ve NT-proBNP'nin yalnızca kalp hastalıklarında değil birçok pulmoner kökenli hastalıkta da artabileceğini belirtmişler (289).

Çalışmamızda KOAH hastalarının sPAB değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Hipoksi, güçlü bir vazokonstriktör faktördür. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda hipoksemi ile PAH varlığı ilişkilidir. Özellikle AKG'de PaO₂ düzeyi <60 mmHg olan hastalarda PAH daha sıktır. Bu hastalarda PAH varlığı kötü prognoz göstergesidir (113). Hayvan modellerinde PaCO₂ ve pH'ın hipoksi ve vazokonstriktör yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir (241). Fayngersh ve arkadaşları KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyon prevalansını araştırmışlar ve pulmoner hipertansiyon bulunan KOAH hastalarında ortalama sPAB 45±6mmHg olarak hesaplanmıştır (290).

KOAH hastalarında ekstrapulmoner organ ve sistemlerin mevcut hastalıklarını (kardiyovasküler, endokrin, nörolojik, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, eklem ve kas hastalıkları vb.) içeren MKHDÖ skoru KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ancak PAH saptanan grup ile PAH saptanmayan grup arasında MKHDÖ skoru farklı bulunmadı.

Çalışmamızda; PAH olan KOAH'lı hastalarda yaş, PAH olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile yaş arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Yine KOAH'lı hastalarda PAB'nin klinik belirleyicileri olarak; sPAB değeri ve yaş ilişkisi lineer regresyon analizinde değerlendirildiğinde, sPAB değeri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki izlendi. Benzer şekilde bir çalışmada KOAH'a bağlı hipoksik PAH ve korpulmonalenin çoğunlukla yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (291).

KOAH'lı hastalarda PAH olan ve olmayan grup arasında cinsiyet dağılımı, sigara paket/yıl, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile cinsiyet, sigara paket/yıl ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Lineer regresyon analizinde de sPAB değeri ile cinsiyet ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sigara; kardiyovasküler, pulmoner ve diğer bir çok hastalık için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda hayvan modellerinde sigaranın PAH'u uyardığı bildirilmiştir, yoğun sigara içen KOAH'lı hastalarda hava yolu obstruksiyonu derecesi ile ilişkisiz şekilde PAH sık görülmektedir. Tütün dumanına maruziyetin yoğunluğu nedeni ile özellikle erkek cinsiyette PAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir (292).

Çalışmamızda sPAB değeri ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır ancak yapılan çalışmalarda yaş ve VKİ artışı ile beraber sPAB artış izlenmiş olup, VKİ>30 kg/m² olanların %5'inde sPAB>40 mmHg saptanmıştır (293).

Çalışmamızda; PAH'u olan KOAH'lı hastalarda FVC% değeri, PAH'u olmayan KOAH'lı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Pearson korelasyon analizinde negatif ilişki, lineer regresyon analizinde ise sPAB değeri ile FVC% değeri arasında zayıf negatif ilişki saptandı. Ancak FEV1/FVC, FEV1%, PEF% , MEF% değerleri açısından PAH'u olan KOAH'lı hastalar ile PAH'u olmayan KOAH'lı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile FEV1/FVC, FEV1%, PEF%, MEF% değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızda FEV1% değeri ile ilişki bulunmadı ancak çalışmalarda; korpulmonale prevalansı hipoksemi, hiperkapni ve ağır havayolu kısıtlılığı ile artmaktadır. FEV1<1 L olan hastaların %40'ında, FEV1<0.6 L olan hastaların ise %70'inde PAH tahmin edildiği bildirilmiştir (294). Stabil dönemdeki KOAH'lılarda yapılan toplum temelli yeni bir çalışmada yaşlı, düşük FEV1% değerlerine sahip KOAH'lı hastalarda PAH prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (238).

PAH gelişimini işaret eden spesifik solunum fonksiyon parametresi yoktur. PAH akciğer mekanikleri ve gaz değişimleri üzerine etkisi azdır. Scharf ve ark. National Emphysema Treatment Trial (NETT) çalışmasında, ağır amfizemli hastalarda PaO₂, FEV1%, DLCO'nin ortPAB ile negatif ilişkili olduğu ancak lineer regresyon analizinde PaO₂'nin ortPAB üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (245).

Çalışmamızda; pearson korelasyon analizinde, FEV1%, CAT, MRC, yıllık atak sayısı verileri ile yapılan yeni KOAH A-B-C-D evrelemesine göre KOAH evresi artışı ile sPAB değeri arasında pozitif ilişki saptandı. Lineer regresyon analizinde ise

KOAH evresi ile sPAB değeri arasında ilişki anlamlı bir öneme erişmedi. Ancak lineer regresyon analizinde de sPAB değeri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki izlendi. Bununla birlikte, sPAB değeri KAOH A grubunda, KOAH D grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Yine sPAB değeri; KOAH B, C, D gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sertogullarından ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PAH daha çok KOAH'ın ileri evreleri ile ilişkili olduğunu belirtmişler. KOAH evresi arttıkça FVC üzerine olan etkininde arttığını belirtmişler (295). Literatürde KOAH'lı olgularda diyastolik fonksiyonu gösteren parametreler ile SFT parametreleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, KOAH evresi arttıkça sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bu sonuç KOAH olgularında PAH gelişme mekanizmasını destekler özelliktedir (296,297).

Başka bir çalışmada ise; Yetkin ve ark.'ları hafif-orta derecede obstrüksiyonu olan grupta ileri obstrüksiyonu olan gruba göre PAB'ın daha düşük olduğunu saptadılar ve PAB'ını tahmin etmede FEV1'deki değişmelerin önemli olduğunu belirttiler (298). Yapılan bir çalışma da KOAH'lı hastalarda spirometrik tetkiklerde benzer hava akım kısıtlılığı olsada, PAB değerleri yüksek olan hastalarda mortalitede artış saptanmıştır (299).

Çalışmamızda; PAH olan KOAH'lı grup ile PAH olmayan KOAH'lı grup arasında CRP ve NO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile CRP ve NO değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak yapılan çalışmalarda CRP, TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler PAH 'a sahip KOAH'lı hastalarda PAH olmayanlara göre artmış olarak bulunmuştur (243). Kronik inflamasyon pulmoner vasküler remodelinge katkıda bulunabilir. PAH olan KOAH'lı hastalarda CRP düzeylerinin PAB için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (300).

KOAH'lı hastalarda endotel kökenli vazoaktif mediatörlerin salınımı sonucunda endotel disfonksiyonu görülür. PAH olan KOAH'lı hastalarda vasküler endotelden üretilen, potent bir vazokonstrüktör olan ET-1 ve CRP düzeylerinin, PAH'un eşlik etmediği hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (243). KOAH'da sistemik

inflamasyonun yoğunluğu CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki artan düzeyleri ile ilişkili olup hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti ile ilişkilidir (301,302).

Çok sayıda çalışma kronik hipoksiye bağlı paradoksik olarak NO'nin pulmoner ekspresyonunun arttığını göstermiştir ancak her ne kadar bazı çalışmalar NO aktivitesinin artışı ve bunun mediatörü olan cGMP'nin arttığını gösterse de çok sayıda çalışmada NO üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Kronik hipoksiye sekonder PAH, NOS enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birlikte. Artmış PAB ise güçlü vazodilatör etkili NO'nin mekanizmasını etkilemektedir. Çalışmada NO'nin pulmoner üretiminin azalmış olduğu gösterilmiştir (252). Sandimo ve ark. hayvan deneyi çalışmalarında PAH olan grubun olmayanlara göre daha düşük NO aktivitesi gösterdiklerini bulmuşlardır (303).

Maziak ve ark. stabil olmayan KOAH grubunda stabil KOAH grubuna göre solunum havasındaki NO seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. Çalışmalarında solunum havasındaki NO düzeylerinin FEV1 değerleriyle negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (304).

NO oldukça labil bir molekül olup gerçek düzeylerin tespiti oldukça zor olmaktadır. Literatürlerde farklı NO düzeylerinin tespiti altında yatan en önemli nedenlerden birisi de metodolojik farklılıklardır. Aynı zamanda hem artan hem de azalan NO düzeylerinin her ikisinin de artmış hasara neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, KOAH'lı hastalarda sPAB değerleri ile serum NO değerleri arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuç NO molekülünün labil olması ve ölçüm yöntemimizden kaynaklanan bir durum olabilir.

Çalışmamızda; PAH'u olan KOAH'lı grup ile PAH olmayan KOAH'lı grup arasında PaCO₂, satO₂, açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. PaO₂, PAH olan KOAH'lı grupta daha düşüktü. Pearson korelasyon analizinde ise PAB değeri PaO₂ ile ilişkili bulunmadı ancak PAB değeri satO₂ değeri ile negatif ilişkiliydi. Yine lineer regresyon analizinde de sPAB değeri ile satO₂ arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.

KOAH'da PAH gelişmesi için risk oluşturan hipoksemi düzeyi; PaO₂ için 55-60mmHg'nin ve buna karşılık gelen oksijen saturasyonunun sO₂% 88-90'dan düşük olduğu düzeydir. Akciğer parankiminin korunduğu durumlarda PAH'da

DLCO azalabilir. AKG tetkiklerine bakıldığında PAB ile PaO₂ ve satO₂ arasında kuvvetli korelasyon vardır. Scharf ve ark. National Emphysema Treatment Trial (NETT) PaO₂, FEV₁%, DLCO'nin ortPAB ile negatif ilişkili olduğu ancak lineer regresyon analizinde PaO₂'nin ortPAB üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (245).

Alveoler hipoksinin, hastalarda PAH gelişiminde belirleyici faktör olduğu kabul edilmektedir ve PaO₂ SatO₂ ile PAB arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (305). Çalışmamıza benzer olarak; Yüksekol ve ark.'larında PAB ile PaCO₂ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır (306).

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda PAH saptananlarda PAH olmayanlara göre BODE indeksi yüksek bulundu. Pearson korelasyon analizi ve lineer regresyon analizine göre de sPAB değeri ile BODE indeksi arasında negatif ilişki görüldü.

KOAH karmaşık patofizyolojisi göz önüne alındığında, prognozu belirlemede BODE indeksi gibi çok boyutlu bir indeks geliştirmek KOAH hastalarını sınıflandırmada yarar sağlar. BODE indeksinin bireysel bileşenleri KOAH hastalarında hem akciğer hemde sistemik etkileri içermektedir.

Bir çalışmada KOAH hastalarında prognostik faktörler olarak; sPAB>40mmHg, sağ ventrikül (RV) duvar kalınlığı>0.7mm, RV diyastolik disfonksiyonu, FEV₁<%40, satO₂<90, 6DYT<300m değerlendirilmiş ve BODE indeksi yukarıdaki verilere karşılaştırıldığında, KOAH'ta prognoz faktörü olarak güvenilirliğini daha yüksek bulunmuştur (307).

Çalışmamızda MRC skoru KOAH'lı hastalarda PAH saptananlarda PAH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ve sPAB değeri ile MRC skoru arasında pozitif ilişki izlendi. KOAH'lı hastalarda yıllık alevlenme (atak) sayısının ve MRC skorunun yüksekliğine ek olarak FEV₁% değerlerinin düşük saptanması, BODE indeksinde artış ve KOAH evresinin ileri olmasıyla sonuçlanır. KOAH ilerlemesi ile tetiklenen kronik hipoksi, küçük pulmoner arteriol daralmaya neden olup, artmış PAB ile sonuçlanır.

Grabicki ve arkadaşları 80 KOAH hastasında BODE indeksi ile KOAH'a eşlik eden hastalık prevalansı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve yüksek BODE indeksine sahip KOAH'luların bazı komorbiditeler açısından yüksek korelasyona sahip olduğunu belirtmişler (308).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda 6DYT, PAH saptananlarda, saptanmayanlara göre daha düşük bulundu. Pearson korelasyon analizinde PAB değeri 6DYT ile negatif ilişkililikten bu ilişki lineer regresyon analizinde istatistiksel öneme erişmedi.

Egzersiz testi, hastanın egzersiz sınırlamasını özetleyerek non invaziv olarak hastalık şiddetini değerlendirmede, prognoz tahmininde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde klinisyene yardımcıdır. Egzersiz kapasitesindeki kötüleşme, yaşam kalitesi, hastalık şiddeti ve hemodinamik göstergelerle paralellik gösterir. 6DYT, PAH çalışmalarında temel ölçüt olarak yer alır ve submaksimal egzersiz kapasitesinin standart bir ölçüsüdür (309). Golpe ve arkadaşları 60 PAH'lu hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında 6DYT'nin PAH'da prognozu belirlemede oldukça anlamlı olduğunu belirtmişler. 400 metre altında yürümenin mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişler (310).

Egzersiz kapasitesi KOAH'da en önemli prognostik göstergelerden biridir. KOAH giderek düşen egzersiz kapasitesi ve bozulan fiziksel işleyişte azalma ile karakterizedir. Egzersiz kapasite ölçümleri KOAH mortalite tahmin çalışmalarında yaygın araştırma konusu olmuştur. Bir çalışmada 144 KOAH hastasının 5 yıl sürede takibi sonucu egzersiz kapasitesinin, FEV1 ve yaştan bağımsız en iyi mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (311).

Pinto-Plata ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 198 KOAH hastası ile 2 yıllık çalışma sonucu; 6DYT sonuçları ile prognoz paralel olup, 100 m altında yürüyen KOAH hastaların %90'nın da mortalite izlendi. 6DYT'nin FEV1 ve VKİ'ne göre daha iyi bir prognoz belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (155).

Çalışmamızda; NT-proBNP değeri PAH saptananlarda, saptanmayanlara göre daha yüksek bulundu. Yine pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile NT-proBNP arasında pozitif ilişki saptandı. Ancak lineer regresyon analizinde sPAB değeri ile NT-proBNP arasında ilişki izlenmedi.

Miyokard duvar stresi BNP ve NT-proBNP sentezini artmasına neden olur. KOAH nedeniyle pulmoner vasküler ve parankimal hasar sonucu sağ kalp basınç artışı izlenir. Yapılan çalışma sonuçları plazma NT-proBNP KOAH ilerlemesini izlemek ve stabil KOAH'lı hastalarda sekonder PAH vakalarını belirlemek için

yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. NT-proBNP konsantrasyonları ve sPAB arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür (272).

Çalışmamızda; pearson korelasyon analizine göre NT-proBNP değeri ile BODE indeksi ve KOAH evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü. NT-proBNP değeri ile 6DYT arasında istatistiksel olarak sınırda negatif ilişki izlendi. Lineer regresyon analizinde de NT-proBNP değeri ile BODE indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak yapılan bir çalışmada KOAH şiddeti, BODE indeksi, MRC ölçeği ile serum NT-proBNP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (312).

Pearson korelasyon analizinde NT-proBNP ile SFT parametreleri, NO, CRP, cinsiyet, VKİ, sigara p/y, MRC, CAT skoru, atak sayısı, MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Aynı şekilde lineer regresyon analizinde NT-proBNP ile cinsiyet, VKİ, 6DYT, atak sayısı, KOAH evresi ve MKHDÖ arasında ilişki saptanmadı.

Kronik solunum yetmezliği ve PAH ile birlikte şiddetli KOAH'da prognostik plazma NT-proBNP kullanımını araştıran bir çalışmada; Plazma NT-proBNP düzeyleri KOAH'ın GOLD sınıflandırmasına göre KOAH evre II bireylere göre KOAH Evre IV ve evre III hastalarda yüksek saptandı. Plazma NT-proBNP düzeyinde KOAH şiddetinde artış durumunda, kronik solunum yetmezliği progresyonu ve stabil KOAH'lı hastalarda sekonder PAH varlığında önemli ölçüde artış izlenmektedir. NT-proBNP konsantrasyonları ve sPAB arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür.

Bu sonuçlar plazma NT-proBNP, KOAH ilerlemesini izlemek ve stabil KOAH'lı hastalarda sekonder PAH vakalarını belirlemek için yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (272).

Chi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NT-proBNP'nin PAH gelişen KOAH'lı hastalarda hastalığın ağırlığı ile birlikte artış gösterdiğini belirtmişler. Bu bulgulara dayanarak NT-proBNP'nin PAH olan stabil KOAH hastalarında prognostik bir gösterge olabileceğini belirtmişler (313).

KOAH hastalarında PAH şiddetinin değerlendirilmesinin bir yolu kanda BNP/ NT-proBNP ölçümüdür. Bu değer, hastaların BNP/NT-proBNP düzeylerine

göre sınıflandırıldığında, PAB düzeyi için olduğu kadar sağkalım içinde iyi bir gösterge olabilir.

Stolz ve ark. yaptığı çalışmalarda NT-proBNP düzeyleri KOAH'lı hastalarda FEV1% arasındaki ilişki incelendiğinde negatif korelasyon izlenmiştir. Plazma NT-proBNP düzeyleri, AKG tetkiklerinde PaO2 değerinde azalma olarak tanımlanan kronik solunum yetmezliği ile ilişkili olup PaCO2 değerinde artışı ile korelasyon izlenmiştir (314).

KOAH'lı 38 hasta ile yapılan küçük bir çalışmada; BNP düzeylerinin PAB ile pozitif korelasyon, PaO2 ve FVC ile negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (315).

Çalışmamızda, pearson korelasyon analizi ile NT-proBNP ve yaş arasında pozitif ilişki izlendi. Bu ilişki lineer regresyon analizinde de izlendi. Benzer şekilde Sánchez-Martelés arkadaşları NT-proBNP ile yaş guruplarında anlamlı değişiklikler bulmuşlar (316).

Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişen KOAH'lı hastalarda BNP düzeyinin gelişmeyenlere göre çok yüksek olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Kor pulmonale bulgularıyla kendini gösteren hastalarda BNP seviyelerinin artışıyla birlikte mortalite de artmıştır. BNP, KOAH'da ve PAH prognozunu tayininde 6DYT ve sağ kalp kateterizasyonu yerine kullanılabilir noninvaziv bir test imkânı vermektedir (317).

Çalışmamızda pearson korelasyon analizinde; NO değeri ile CAT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, NO değeri ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görüldü. NO değeri ile BODE indeksi, MRC, KOAH evresi, atak sayısı, MKHDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. NO ile FEV1%, FVC%, FEV1/FVC, PEF%, MEF% arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. NO değeri ile PaO2, PaCO2, satO2, HCO3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Doku hipoksisi ile birlikte sistemik inflamasyon iskelet kasında indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu upregüle eder. Sonuç olarak kasta nitrotirozin konsantrasyonu artar, iNOS indüklendiğinde kontraksiyon yetersizliğine de yol açar ve sonuç olarak egzersiz intoleransına neden olur (318).

Bir çalışmada; KAOH'lı hastaların arterlerinde NO bağımlı dilatasyonu tetikleyen stres yanıt yeteneğinin bozulduğu ve sonucunda 6DYT ile işlevsel yeteneğin azaldığı bildirilmiştir (319).

Çalışmamızda NO düzeyi ile SFT parameteleri arasında ilişki saptanmadı ancak; yapılan, elektrokimyasal metod ile pulmoner arter endotel bağımlı gevşeme çalışmasında NO konsantrasyonları ölçülmüş; orta ve şiddetli KOAH hastalarında eNOS fosforilasyonunda ve eNOS protein ifadesinde azalma sonucu NO konsantrasyonlarının azaldığı ve pulmoner arter endotel disfonksiyonu şiddeti hava akımı obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (320).

Çalışmamızda NO düzeyi ile AKG parameteleri arasında ilişki saptanmadı ancak; yapılan, KOAH atak, stabil KOAH ve sağlıklı kontrol gruplarıyla plasma NO düzeyi çalışmasında; stabil ve atak KOAH hastalarının NO düzeyi kontrol grubundan, atak KOAH grubu ise satabil KOAH grubundan düşük saptanmıştır.

Düşük NO düzeylerinde düşük PaO₂ değerleri izlenmiş olup, atak hastalarının genel durumunda düzelmeye paralel plasma NO ve PaO₂ düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Plasma NO düzeyi PaO₂ ile ilişkilidir sonucu bildirilmiştir (321).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda stabil KOAH hastalarında, kontrol grubuna göre CRP yüksek izlendi. CRP düzeyi sistemik inflamasyonun bir göstergesi olup, KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığını ve mortaliteyi artırdığı göz önüne alınırsa, KOAH hastalarının "sistemik inflamatuvar-KOAH fenotipi" açısından da değerlendirilmesi klinikte yararlı olacaktır.

sPAB değeri ile satO₂ arasında anlamlı negatif ilişki görülmüştür. KOAH'da PAH gelişmesi için risk oluşturan hipoksemi düzeyi oksijen saturasyonunun sO₂% 88-90'dan düşük olduğu düzeydir. KOAH hastalarının saturasyon değerlerinin takibi ve uzun süreli oksijen (USOT) tedavisinin geciktirilmeden planlanması KOAH hastalarında PAH riskinin azaltacak ve/veya geciktirecektir.

6DYT, KOAH hastalarında, kontrol grubuna göre ve PAH saptananlarda, saptanmayanlara göre daha düşük bulundu. Egzersiz sınırlamasını özetleyen bu test noninvaziv olarak hastalık şiddetinin ve hemodinamik göstergelerin değerlendirmesinde, prognozun tahmininde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde klinisyene yardımcıdır. 6DYT; PAH çalışmalarında temel ölçüttür. Kolay uygulanabilirliği ve SFT'ne göre klinik değerlendirmeye daha yüksek katkı sağlamasından dolayı, 6DYT poliklinik kontrollerinde periyodik olarak yapılmalı ve kaydedilmelidir. Takiplerde düşük sonuçların varlığı, hastanın hemodinamik açıdan ayrıntılı değerlendirmesini gerektirecektir. Bu yaklaşım ile klinisyen kardiyak değerlendirme ve PAB kontrolü sonucu PAH gelişimini erken fark edebilir ve bu test tedavi planlamasında ve hastanın takibinde yol gösterici olabilir.

KOAH'lı hastalarda, kontrol grubuna göre ve PAH saptananlarda, saptanmayanlara göre BODE indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PAB değeri ile BODE indeksi arasında negatif ilişki görülmüştür. SFT parametrelerinden FVC değeri dışındaki parametreler ile PAB ilişkisi görülmemiştir. BODE indeksi hem semptomları, hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir. BODE indeksinin tek başına FEV₁'den daha anlamlı olduğu bilinmektedir. BODE indeksinin bireysel bileşenleri KOAH hastalarında hem akciğer hemde sistemik etkileri içermektedir. BODE indeksi yüksek olan KOAH'lı hastaların PAH riski de yüksektir.

PAH KOAH'lı hastalarda, KOAH şiddetine bağlı olarak gelişmektedir. PAH gelişen KOAH'lı hastalar daha yaşlı, KOAH hastalık şiddeti daha ileride olup, egzersiz kapasiteleri daha düşüktür. KOAH'lı hastalar açısından hastalık şiddeti değerlendirmesi yapılırken BODE indeksi ve alt parametreleriyle değerlendirme yapılması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

KOAH'lı hastalarda NT-proBNP değerleri, PAH saptanan KOAH grubunda yüksek bulundu. Ayrıca pearson korelasyon analizinde sPAB değeri ile NT-proBNP arasında pozitif ilişki saptanmıştır. NT-proBNP yalnızca kalp hastalıklarında değil birçok pulmoner kökenli hastalıkta da artabilir. NT-proBNP'nin KOAH ilerlemesini izlemek ve stabil KOAH'lı hastalarda sekonder PAH vakalarını belirlemek için noninvaziv yararlı bir prognostik belirteçtir. Özellikle ileri KOAH olgularda; acil şartlarda hızlı bir NT-proBNP değerlerinin görülmesi, klinik şartlarda ise sPAB ölçümü ile NT-proBNP tetkiklerinin beraber değerlendirilmesi klinikte kolaylık sağlayacaktır. Ayrıca PAH saptanan KOAH hastalarının takiplerinde PAH şiddetinin değerlendirilmesinde ve özellikle yaşlı, ileri evre, 6DYT ve spirometrik ölçüm yapılamayan KOAH olgularında NT-proBNP ve sPAB tetkikinin birlikte değerlendirilmesi değerli bilgiler verecektir.

KOAH hastalarında PAH gelişmesi, morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu yüzden özellikle ileri evre KOAH hastaları PAH gelişimi açısından kullanımı kolay, hızlı ve tekrarlanabilir bir ölçüm olan ekokardiyografi ile taranmalıdır.

Fizyolojik olarak hipoksik vazokonstrüksiyon ya da PAB yükselmesi durumlarında NO üretiminin artması beklenir ancak yapılan çalışmalarda, NO üretiminde artma ve azalma gibi değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sPAB değeri ile serum NO değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç, NO molekülünün labil bir molekül olması, gerçek düzeyinin tespitinin zorluğu ve metodolojik farklılıklardan dolayı olabilir.

SUMMARY

COPD is common in the world, respiratory, cardiovascular and metabolic comorbidities, showing a variety of clinical and functional in the system, is a disease with high morbidity and mortality.

Early detection of comorbidities of COPD, and allows control of the disease are an important follow-up. COPD, the most important one of the complications of pulmonary arterial hypertension (PAH) detection and early measures to be taken, with a comprehensive approach in patients with COPD natural course change, mortality and morbidity to reduce may provide an opportunity.

In our study, patients with stable COPD disease severity and inflammation parameters, pulmonary artery pressure (PAP) have studied the relation.

July 2013-June 2014 between Kirikkale University Faculty of Medicine, Chest Diseases Department outpatient clinic stable period, with 80 (75 M, 5 F) of COPD patients and age-and gender-compliant and airway obstruction are not available, 46 (40 M, 6 K) were the control group.

COPD systemic inflammatory aspect of the C-reactive protein (CRP), nitric oxide (NO), pulmonary function test (PFT) and dyspnea assessment; COPD assesment test (CAT), BODE index, the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale, 6-minute walk test (6MWT), arterial blood gas (ABG), tricuspid regurgitation with doppler echocardiography calculated on current systolic pulmonary artery pressure (SPAB) was measured and NT-proBNP were performed.

CRP ($p = 0.0001$), SPAB ($p = 0.001$), NT-proBNP ($p = 0.0001$), BODE index ($p = 0.0001$), CAT score ($p = 0.0001$), the MRC score ($p = 0.0001$), in COPD group control significantly higher than those found. In terms of value NO statistically significant difference was observed between groups ($p = 0.1$).

80 COPD patients, 22.5% of the total PAH (SPAB: 42.3 ± 8.0) were detected. SPAB value of age with a statistically significant positive correlation ($p = 0.006$), SPAB value and FVC% statistically weak negative correlation ($p = 0.053$), SPAB value and sato2 a statistically significant negative correlation ($p = 0.009$), SPAB with the value of the BODE index, a statistically significant positive correlation ($p = 0.02$) was observed.

SPAB with a value of NT-proBNP was no statistically significant relationship ($p = 0.1$). NT-proBNP statistically significant positive relationship between age ($p = 0.03$), NT-proBNP value of the BODE index showed a statistically significant positive correlation ($p = 0.02$). NT-proBNP and 6MWT ($p = 0.1$), number of attacks ($p = 0.3$), COPD stage ($p = 0.1$) There was no statistically significant correlation between. In COPD, PAH in parallel to disease severity, associated with an increase in NT-proBNP values are expected. PFT parameters rather than with PAH, MRC, and BODE index was correlated with 6MWT.

PAH in patients with advanced stages of COPD increases morbidity and mortality, patients with COPD should be questioned in terms of PAH and detailed investigations must be done.

Key words: Pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary artery pressure (PAP), C-reactive protein (CRP), nitric oxide (NO), BODE index, the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale.

KAYNAKLAR

1. Jeffrey PK. *Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:S28-S38
2. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. *Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2008; 32: 962–269.
3. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. *Complex chronic comorbidities of COPD*. Eur Respir J 2008; 31: 204–212.
4. M Fabbri L, F Rabe K. *From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?* Lancet 2007; 370:797–99.
5. Tilemann L, Gindner L, Meyer F, Szecsenyi J, Schneider A. *Differences in local and systemic inflammatory markers in patients with obstructive airways disease*; Prim Care Respir J. 2011 20(4):407-14.
6. Agusti AG. *COPD, a multicomponent disease: implications for management*. Respir Med 2005; 99: 670-82
7. Barnes PJ, Celli BR. *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. Eur Respir J. 2009; 33: 1165-85.
8. GrossNJ. *Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Opin Pulm Med 2001; 321 7: 84-92.
9. Douado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. *Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease*. J Bras Pneumol 2006; 166: 333-9.
10. Sin DD, Man PSF. *Chronic obstructive pulmonary disease: A novel risk factor for cardiovascular disease*. Can J Physiol Pharmacol 2005; 83:8-13.
11. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. *Mortality in COPD: role of comorbidities*. Eur Respir J 2006; 28: 1245-1257.
12. Rennard SI. *Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease*. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 94-10).
13. Nathan C. *Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells*. FASEB J 1992; 6:3051-3064.

14. 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 England Journal of medicine. 2004 Mar 4;350(10):1005-1012.
15. National Heart, Lung and Blood Institute. *Morbidity and mortality: chartbook cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department, of health and Human Services, Public Health Services, : National Institute of Health: 2003.
16. Rubin LJ. *Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension*. Am J Cardiol 1995;75:51A-54A.
17. Milat LJ, Whitley J, Leiper JM, Jeimes LD, Siragy MH, Carey RM, Johns RA. *Evidence for Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase I in Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension*. Circulation 2003; 108: 1493-8
18. Elwing J, Panos RJ. *Pulmonary hypertension associated with COPD*. International Journal of COPD 2008; 3(1): 55-70.
19. Peinado VI, Barbea JA, Abate P, et al. *Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1605-11.
20. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP. *Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema*. Eur Respir J 2007; 30:914-921. .
21. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD*. Eur Respir J 2008; 32: 1371-1385.
22. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. *Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure*. Chest 1995; 107:1193 –1198.
23. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. *Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:158–164.

24. Melek M, Esen O, Esen OM, Barutcu I, Fidan F, Onrat E, Kaya D. *Tissue Doppler evaluation of tricuspid annulus for estimation of pulmonary artery pressure in patients with COPD*. COPD 2006; 184:121-131 .
25. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2.
26. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-24.
27. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet 2006; 367:1747-57.
28. Mannino DM. *Epidemiology and Global Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Sem Respir Crit Care Med 2005; 26: 204-10.
29. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. *Optimal assessment and management of COPD: European Respiratory Society Task Force*. Eur Respir J 1995;8:1398-20.
30. Celli BR, MacNee W. *ATS/ERS Task Force. 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.
31. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*, www. goldcopd.com. Date revised: 2011.
32. Calverley P, Rennard SL. *What have we learnt from large drug treatment trials in COPD?* Lancet 2007; 370:774-85.
33. Agusti AG. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:367-70.
34. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes*. Eur J Epidemiol 2006; 21: 803-13.

35. Hansel TT, Barnes PJ, Celli BR. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD*. The Parthenon Publishing Group, International Publishers in Medicine, Sci- ece&Technology, 2003.
36. Kohler D, Fischer J, Raschke F, et al. *Usefulness of GOLD classification of COPD severity*. Thorax 2003; 58: 825. .
37. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. *Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Respir Med 2006; 100:115-22.
38. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve risk faktörleri. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, Cilt 1; 2010: 663-70.
39. Mannino DM, Buist AS. *Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends*. Lancet 2007; 370: 765-73.).
40. Umut S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Atak. *Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. Sempozyum dizisi 2008; 61:117-28.
41. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. *Definition, epidemiology and natural history of COPD*. Eur Respir J 2007; 30:993-013.
42. Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. *Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease*. In: Siafakas NM, ed. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Eur Respir Mon 2006; 38: 430-50.
43. World Health Organization, Global Burden Diseases (Çevrim içi) (Erişim: 1.10. 2012) http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/in-dex.html.
44. <http://www.cdc.gov/> SOURCES: CDC/NCHS, Health Data Interactive, National Hospital Discharge Survey, and National Vital Statistics System, 1999-2007.Erişim tarihi:1.10. 2012.
45. World Health Organization, Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases, A comprehensive approach. (Çevrim içi) (Erişimtarihi:1.10.2012)http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563468_eng.pdf.

46. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L and Becker K. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7: 457 -94.
47. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. *COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study*. Respirology 2004; 9: 458-65.
48. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, et al. *Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study*. Eur J Epidemiol 2005; 20: 443-53.
49. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. *On behalf of the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study*. Lancet 2007; 370: 741 -9.
50. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. *Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 32-9.
51. García Rodriguez LA, Wallander MA, Tolosa LB and Johansson S. *Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors*. COPD 2009; 6:369-79.
52. Nihlen U, Nyberg P, Pand M and Lofdahl CG. *Influence of family history and smoking habits on the incidence of self-reported physician's diagnosis of COPD*. Respir Med 2004;98:263-270.
53. Başara EB, Güler C, Eryılmaz Z, Yeütür GK, Pulgat E *Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2012. (Çevrim içi) (Erişim 1.10.2012) <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-77036/h/siy2011.pdf>*.
54. Demirci, N.Y. (2007). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Nötrofilik İnflamasyon, Hava Yolu Obstrüksiyonu ve Serum IL-8 Düzeyleri İle Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları Arasındaki Korelasyon*. .
55. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. TürkToraks Dergisi. İstanbul: Aves yayıncılık 2010;11:13-15.
56. Laurell CB, Ericsson A. *The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency*. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-40.

57. Cardelli M, Cavallone L, Marchegiani F, et al. *A genetic-demographic approach reveals male-specific association between survival and tumor necrosis factor (A/G)-308 polymorphism.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63:454-60.
58. Zhan P, Wang J, Wei SZ, et al. *TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6118 subjects.* Mol Biol Rep 2011;38:219-27.
59. Zhang S, Wang C, Xi B, Li X. *Association between the tumour necrosis factor -a-308G/ A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update.* Respirology 2011;16:107-15.
60. Olivieri F, Bonafe M, Cavallone L, et al. *The -174 C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging.* Exp Gerontol 2002;37:309-14.
61. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, et al. *IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study.* BMC Med Genet 2009; 9:10-23.
62. Liu SF, Chen YC, Wang CC, et al. *IL13 promoter (-1055) polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwanese.* Exp Lung Res 2009;35:807-16.
63. Beghe' B, Hall IP, Parker SG, et al. *Polymorphisms in IL-13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.* Allergy 2010;65:474-81.
64. Provinciali M, Cardelli M, Marchegiani F. *Inflammation, chronic obstructive pulmonary disease and aging.* Curr Opin Pulm Med. 2011;17:3-10.
65. Janssens W, Mathieu C, Bonen S, Decramer M. *Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle.* Vitamins and Hormones 2011;86:379-99.
66. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, et al. *Vitamin D signaling in immunemediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities.* Mol Aspects Med 2008;29:376-87.
67. Janssens W, Bouillon R, Claes B. *Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene.* Thorax 2010;65:215-20.
68. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, et al. *Matrix metalloproteinase*

expression and production by alveolar macrophages in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:240-7. .

69. Mannino DM, Homa DM, Akinbami Lj, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance United States, 1971-2000.* MMWR Surveill Summ 2002;51:1-16.

70. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. *Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function.* Am Rev Respir Dis. 1977;115:195-205.

71. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. *Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey.* Eur J Intern Med. 2008;19:499-504.

72.) Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. *Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2152-8.

73. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. *Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study.* Lancet 2007;370:751-7.

74. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, et al. *Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a systemic overview of the evidence.* Am Rev Respir Dis 1993;148:38-48. .

75. Burge PS, Richardson MN. *Occupational asthma due to indirect exposure to lauryl dimethyl benzyl ammonium chloride used in a floor cleaner.* Thorax. 1994;49:842-3.

76. Regional COPD Working group. *COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model.* Respiriology 2003;8:192-8.

77. Salvi SS, Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers.* Lancet. 2009;374:733-43.

78. Mathers CD, Salomon JA, Ezzati M, et al. *Sensitivity and Uncertainty Analyses for Burden of Disease and Risk Factor Estimates.* In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors.* Washington (DC):.

79. Grigg J. *Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:564-9.
80. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. *Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis*. Thorax. 2005;60:851-8.
81. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax. 2010;65:14-20.
82. Kocabaş A. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri*, TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. Cilt: 1, 2010;105-13.
83. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study.*; Lancet 2005;366: 1875-81.
84. Prescott E, Lange P, Vestbo J. *Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study*. Eur Respir J 1999; 13:1109-14.
85. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. *Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:891-7.
86. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. *Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study*. Chest. 2004;126:59-65.
87. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. *Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up*. Thorax. 2003;58:322-7.
88. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. *Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease*. The Lung Health Study Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1802-11.
89. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: *Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2011*.

90. van Eeden SF, Sin DD. *Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease*. Respiration. 2008;75(2):224-38.
91. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. *Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 530-534. .
92. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwvels RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.
93. Shapiro SD. *The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:29-32.
94. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. *Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:1476-83.
95. Vernooy JIT, Kticukaycan M, Jacobs JA, et al. *Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum*. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166(9):1218-1224.
96. Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. *Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(12):1664-.
97. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, et al. *Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients*. Eur Respir J 2003; 21(5):789- 794.
98. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD: *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis*. Thorax 2004; 59(7):574-580.
99. Eugler G, Abbey DE, Magie AR, Hodgkin J. *Chronic obstructive pulmonary disease symptom effects of long-term cumulative exposure to ambient levels of total oxidants and nitrogen dioxide in California seventh-day adventist residents*. Arch Environ Health 42:.

100. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H et al. *Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction*. Am Rev Respir Dis 1992; 146:177-84.
101. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. *Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 358-64.
102. Fens N, de Nijs SB, Peters S, et al. *Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD*. Eur Respir J.2011 Dec;38(6):1301-9.
103. Lee VV, Thomas PS. *Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate*. Clin Transl Sci. 2009 Apr;2(2):150-5.
104. Burrows B, Knudson RJ, Cline M, Lebowitz MD: *Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function*. Am Rev Respir Dis 115: 195-205, 1977.
105. Yıldırım N. *Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi: Sistemik hastalık olarak KOAH*. Solunum 1;2002:56-65.
106. Oswal-Mammosar M, Apprill M, Bachez P, et al. *Pulmonary hemodynamics of chronic obstructive pulmonary disease of emphysematous type*. Respiration 1991; 58: 304-10.
107. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation*. Chest 2005; 127:1531-36.
108. Rodriguez-RR, Wagner PD. *Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination*. Eur Respir J 1990;3:469-482.
109. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. *Pulmonary vascular involvement in COPD*. Chest. 2008 Oct;134(4):808-14.

110. Verra F, Escudier E, Lebagry F, et al. *Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:630-634.

111. Lee HM, Takeyama K, Dabbagh K, et al. *Agarose plug instillation causes goblet cell metaplasia by activating EGF receptors in rat airways*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278:L185-L192.

112. Daughton DM, Matthews K, Romberger DJ, et al. *Smoking cessation reduces lower respiratory tract inflammation in healthy smokers*. Society for Research on Nicotine and Tobacco; February 19, 2004; Phoenix, AZ. Available at www.srnt.org/pubs/abstract.html.

113. Roisin RR, MacNee W. *Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2006; 38,177-200.

114. Takaruka M, Harada T, Fukuno H. *Echocardiographic detection of occult cor pulmonale during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Echocardiography 1999; 16:127-134.

115. Higham MA, Dawson D, Joshi J, et al. *Utility of echocardiography in assesment of pulmonary hypertension secondary COPD*. Eur Respir J 2001; 17: 350-355.

116. Jones PW, Agusti AGN. *Outcomes and markers in the assesment of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2006;27:822-832.

117. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. *Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease*. COPD:Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2007;4:355-384.

118. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011*. Available from: <http://ivwww.gold.copd.org/>.

119. Pauwels RA, Rabe KF. *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet 2004;364: 613-20.

120. Hansel TT, Barnes PJ. *Clinical aspects of COPD*. In: Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London: The Pathenon publishing group 2004:77-115.

121. Shapiro SD, Sinider GL, Rennard SI. Obstructive disease. In : Mason Rj, Broaddus VC, Muray JF, Nadel JA. *Murray And Naddels textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1115-1167.

122. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Revised 2011. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, <http://www.goldcopd.org/>. Accessed 10.6. 2012

123. Yusen RD. *What outcomes should be measured in patients with COPD?* (editorials) Chest 2001;119:327-328

124. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2006.

125. Pauwels RA, Rabe KF. *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet 2004; 364: 613-20.

126. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E: *Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Arch Intern Med 2000;160(11):1683-1689.

127. Wagner PD. *Comments on Point:Counterpoint "Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are/are not mediated primarily by augmented red cell volume"*. J Appl Physiol. 2005 ;99(6):2457-8.

128. Tetikkurt C. *KOAH'ta klinik*. In Umut S, Yıldırım N. ed. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005: 71-3

129. Demir G, Acıcan T. *KOAH'ta klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi*. In Saryal S, Acıcan T. ed. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*; 2003: 35-48

130. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. *Definition, epidemiology and natural history of COPD* Eur Respir J 2007; 30: 993-1013.

131. Altun S. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında klinik özellikler*. Klinik Aktüel Tıp Solunum Forumu 2007;1:5-8.
132. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. GOLD executive summary.2012: Aug) (Epub ahead of print).
133. Bartu Saryal S. *Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı yöntemleri*. In: Umut S, Erdiñç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2000:63-82.
134. Corne S, Anthonisen N. *Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease*. In: *Chronic obstructive lung disease*. Voelkel NF, MacNee W (Eds).BC Decker Inc, Hamilton. 2002:257-269.
135. Yıldız F. *Spirometrik testler ve dinamik akciğer volümleri*. Mirici NA, Yıldız F (editörler). *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri*. Cilt 2, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 59-72.
136. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonart disease: the ISOLDE trial*. BMJ 2000;320:1297-1303 .
137. O'Donnell DE. *Hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:180-184.
138. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. *Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD*. N Engl J Med 2011;365:1184-1192.
139. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, *Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6*. Eur Respir J. 2006 Feb;27(2):378-83.).
140. Erk M. Tanı ve Ayırıcı Tanı. Tatlıcıoğlu T (editör). *Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı*. Ankara: 2005 Cilt 1; (49): 23-32. .
141. Donohue JF. *Therapeutic responses in Asthma and COPD. Bronchodilators*. Chest 2004; 126: 125-137.

142. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, et al. *Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2003;58:659-664.
143. Tashkin D, Keşten S. *Long term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short term bronchodilator responses*. Chest 2003;123:1441-1449.
144. Umut S. *Obstrüktif ve restriktif paternin değerlendirilmesi*. Yıldırım N (editör). Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 222-226.
145. Bancalari E, Clausen J. *Pathophysiology of changes in absolute lung volume*. Eur Respir J 1998;12:248-258.
146. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. *Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients*. Eur Respir J 1997;10:1663-1674.
147. Dal Vecchio L, Polese G, Poggi R, Rossi A. *Intrinsic positive end-expiratory pressure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1990;3:74-80.
148. Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, et al. *Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction*. Am Rev Respir Dis 1993;147:845-849.
149. Cotton DJ, Soparkar GR, Graham BL. *Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation*. Med Clin North Am 1996;80:549-564.
150. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al. *The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1984;310:1218-1221.
151. Akkoca Ô, Saryal S, Karabiyikoglu G. *KOAH'ta hiperkapnik ve normokapnik olgularda solunum kas gücü*. Tüberküloz Toraks 1999;47:424-430.
152. Umut S ve ark. *Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease and relationship to functional parameters and hyperinflation*. Tiirk J Med Res 1992;3:105-109.

153. Gallagher CG. *Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease.* Clin Chest Med 1994;15:305-326.
154. Cooper CB. *The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function.* Am J Med 2006;119:S21-S31.
155. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. *The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD.* Eur Respir J 2004;23:28-33.
156. Osma E (editor). *Hava yolu hastalıkları. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik) 1.baskı*, İzmir: Çağdaş Ofset, 2000: 159-172. .
157. *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi.* Toraks Dergisi. Cilt 1, Ek 2. Agustus 2000.
158. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. *Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1856-61.
159. Raida I, Khan H, Fleg JI, Wise RA. *Body mass index and risk of COPD.* Chest 2002;121: 270-6.
160. Karadag F, Karul AB, Cildag O, et al. *Determinants of BMI in patients with COPD.* Res- pirology 2004;9:70-5.
161. Karadag F, Karul AB, Cildag O, et al. *Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD.* LUNG 2008;186:403-9.
162. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. *The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease.* Eur J Intern Med 2008;19:104-8.
163. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, et al. *A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease.* Respir Res 2007;8:25.
164. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, et al. *Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation.* Am Rev Respir Dis 1993;147:1151-6.
165. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, et al. *Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of*

cardiopulmonary exercise responses. Respiration 2011;82:237-45.

166. Barba R, de Casasola GG, Marco J, et al. *Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor*. Curr Med Res Opin 2012;28:617-22.

167. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, et al. *Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation*. COPD 2012;9:243-50.

168. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. *Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation*. Clin Epidemiol 2010;3:1- 5.

169. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. *Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Crit Care Med 1998;26:1824-8.

170. Karadag F, Cildag O, Altimsik M, et al. *Trace elements as a component of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease*. Respirology 2004;9:33-7.

171. Jorgensen NR, Schwarz P. *Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Curr Opin Pulm Med 2008;14:122-7.

172. Calverley PM, 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.

173. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. *Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass*. Osteoporos Int 2007;18:1197-202.

174. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. Osteoporos Int 2002;13:777-87.

175. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. *Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler*. Eur Respir J 2002;19: 1058-1063. D'Amelio P, Isaia G, Isaia GC. The osteoprotegerin/RANK/ RANKL system.

176. Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, et al. *Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density*. *Chron Respir Dis* 2004;1:131-7.
177. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Laçasse Y. *Anxiety and depression in end-stage COPD*. *Eur Respir J* 2008;31:667-77.
178. Andenaes R, Kalfoss MH, Wahl AK. *Coping and psychological distress in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Heart Lung* 2006;35:46-57.
179. de Godoy DV, de Godoy RF. *A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease*. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1154-7.
180. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. *Endocrinological derangements in COPD*. *Eur Respir J* 2009;34:975-96.
181. Karadag F, Polatli M, Ozcan H, Cildag O. *Role of arterial blood gas abnormalities on oedema formation in chronic obstructive pulmonary disease*. *Respirology* 2004;9:481-4.
182. de Leeuw PW, Dees A. *Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease*. *Eur Respir J* 2003;22: Suppl.46,33s-40s.
183. Fletcher EC. *Chronic lung disease in the sleep apneasyndrome*. *Lung* 1990; 168: Suppl. 751-61.)
184. Lee R, McNicholas WT. *Obstructive sleep apnea in chronic bstructive pulmonary disease patients*. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:79-83.
185. Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. *The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008*. *BMC Pulm Med* 2012;12:26.
186. de Miguel Diez J, Moran Caicedo L, Rodriguez Rodriguez P, et al. *COPD as a cardiovascular risk factor*. *Aten Primaria* 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]).
187. Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. *Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease?* *Heart* 2012;98:1055-62.
188. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. *Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery*

disease and chronic obstructive pulmonary disease. *The RYTHMOS study*. *Hellenic J Cardiol* 2012;53:118.

189. Zeng Q, Jiang S. *Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure*. *J Thorac Dis* 2012;4:310-5. .

190. Rabinovich RA, MacNee W. *Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities*. *Br J Hosp Med* 2011;72:137-45.

191. Andersen CU, Mellekjaer S, Nielsen-Kudsk JE, et al. *Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in stable COPD out-patients and NT-proBNP as a rule-out test*. *COPD* 2012 [Epub ahead of print].*Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Komplikasyonla*.

192. Erdinç E, Gürgün A. *Stabil Dönem Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tedavisine Genel Yaklaşım. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (In)*. .

193. Karadağ M, Bilgiç H (Eds). Umut S, Erdinç E (Konuk Eds). Galenos Yayıncılık, *Toraks Kitapları*, 2008: 6; s:112-122.

194. Aytemur Solak Z, Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdinç E. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Sigarayı Bırakma Başarısı*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006: 54: 43-50.

195. Kocabaş A. KOAH 'da dogal gelişim. In: Umut S, Yıldırım N, eds. *Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı 20. kitapları dizisi-4; İstanbul; 2005: s.10-27.

196. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Updated 2008.

197. MacNee W, ZuWallack RL, Kenan J. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Klinik Tedavisi*. Ülker T (Çeviren) s.53-87, Birinci baskı, İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd, 2005.

198. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis*. *Thorax*. 2004; 59:574-580.

199. Agustí A. Thomas a Neff lecture. *Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease*. Pro Am Thorac Soc 2006; 3:478-81.
200. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. *Systemic inflammation in COPD*. Eur Respir J 2003; 26:5-13.
201. Wouters EF. *Local and systemic inflammation in COPD*. Pro Am Thorac Soc 2005; 2: 26-33.
202. Hoshino S, Yoshida M, Inoue K, Yano Y, Yanagita M, Mawatari H, Yamane H, Kijima T, Kumagai T, Osaki T, Tachiba I, Kawase I. *Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway*. Biochem Biophys Res Commun 2005; 329:58-63.
203. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. *Leptin in immunology*. J Immunol 2005; 174:3137-42.
204. Van Eeden SF, Hogg JC. *The response of human bonemarrow to chronic cigarette smoking*. Eur Respir J 2000; 15:915-21.
205. MacNee W, Rahman I. *Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?*. Trends Mol Med 2001; 7:55-62.
206. Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST. *The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men*. Chest 1984; 86:383-86.
207. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, Agustí AG. *Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2001; 56:432-37.
208. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Dabrowska M, Chazan R. *Increased proportion of Fas positive CD81 cells in peripheral blood of patients with COPD*. Respir Med 2007; 101:1338-43.
209. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. *Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?* Thorax 2003; 58:832-34.
210. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial*. Ann Intern Med 1980; 93: 391-8.
211. Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. *Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases*. Eur Heart J 2008; 29:2959-71.

212. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science 1995; 69:543-46.
213. Broekhuizen R, Vernooij JH, Schols AM, Dentener MA, Wouters EF. *Leptin as local inflammatory marker in COPD*. Respir Med 2005; 99:70-74.
214. Vernooij JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Moller GM, Bracke KR, Zuyderduyn S, Dentener MA, Brusselle GG, Hiemstra PS. *Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers*. Thorax 2009; 64:26-32.
215. Couillard A, Maltais F, Saey D. *Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1664-9.
216. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E. *Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate intensity exercise in COPD patients*. Eur Respir J 2003; 21:789-94.
217. Stewart CE, Newcomb PV, Holly JM. *Multifaceted roles of TNF-alpha in myoblast destruction: a multitude of signal transduction pathways*. J Cell Physiol 2004; 198: 237-47.
218. Culpitt SV, De Matos C, Russell RE, et al. *Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(10): 1371-76.
219. Antoniu SA. *New therapeutic options in the management of COPD-focus on roflumilast*. International Journal of COPD 2011; 6:147-155.
220. Özhan MH. *Astım ve KOAH alevlenmelerinde influenza ve pnömokok aşılmasının yeri*. Dispne 2006; 1: 45-8.
221. NHLBI/WHO Workshop Report. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2003: 1-100.
222. Debigare R, Cote CH, Maltais F. *Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1712-7.

223. Turhan K, Çağırıcı. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Cerrahi Tedavi. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları 6 (Ed: S. Umut, E. Erdinç) İstanbul, 2008; 308-18.
224. Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF. *Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD*. Thorax 1997; 52:780-5.
225. Tisdale MJ. *Biology of cachexia*. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1763-73.
226. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg- Hansen A, Nordestgaard BG. *C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:250-5.
227. Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C. *C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD*. Chest 2008; 133:1336-43.
228. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. *Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD*. Thorax 2006; 61:17-22.
229. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. *Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study*. Thorax 2007; 62:515-20.
230. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Nordestgaard BG. *Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 1008-11.
231. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M. *Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 269-78.
232. Cheng N, He R, Tian J, Ye PP, Ye RD. *Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A*. J Immunol 2008; 181:22-26.
233. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. *Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study*. BMC Pulm Med 2007; 8:7-13.
234. Chung KF. *Cytokines as Targets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Current Drug Targets 2006; 7:541-5.

235. Samurkaşoğlu B. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Saryal SB, Acıcan T. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003; 12-32.
236. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. Eur Respir J. 2009;34:648-654.
237. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. *Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax. 1999;54:581-586.
238. Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, McCool FD, et al. *Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population*. Lung 2011; 189: 377-382.
239. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, et al. *Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients*. Eur Respir J 2004; 24: 580-586.
240. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. *"Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 219-224.
241. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD*. Eur Respir J 2008; 32:1371-1385.
242. Elwing J, Panos RJ. *Pulmonary hypertension associated with COPD*. International Journal of COPD 2008; 3(1): 55-70.
243. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. *Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension*. Chest 2006; 130: 326-333.
244. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. *Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep*. Chest 1989; 95: 757-764.
245. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 314-322.

246. Turhan S, Dincer I, Ozdol C, et al. *Value of tissue Doppler myocardial velocities of tricuspid lateral annulus for the diagnosis of right heart failure in patients with COPD.* Echocardiography 2007; 24:126-133.
247. Yock PG, Popp RL. *Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation.* Circulation 1984;70:20-26
248. Stevenson JG. *Comparison of several noninvasive methods for estimation of pulmonary artery pressure.* J Am Soc Echocardiogr 1989;2:157-171
249. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al (2003) *Echocardiographic assesment of pulmonary hypertensiyon in patients with advanced lung disese.* Am J Respir Crit Care Med 167:735-740
250. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The tsac force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the european society og cardiology.* Eur Heart J 2004;25:2243-2278
251. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. *Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 744-750.
252. Millat LJ, Whitley J, Leiper JM, et al. *Evidence for Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase I in Chronic Hypoxia-Ýnduced Pulmonary Hypertension.* Circulation 2003;108:1493-8.
253. Zielinski J. *Indications for long term oxygen therapy: a reappraisal.* Monaldi Arch Chest Dis 1999;54:178-82 .
254. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. *Survival in COPD patients with a daytime PaO2 greater then 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemeglebin desaturation.* Chest 1992;101:649-655
255. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuosus or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obsructive lung disease: a clinical trial.* Ann Intern Med 1980;93:391-398
256. Weissen AB, Moschos CB, Frank MJ, et al. *Haemodyna mic effects of staged hemotocrit reduction in patients with stable cor pulmonale and severely elevated hemotocrit levels.* Am J Med 1975; 58: 92-8.

257. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. *Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study.* Hellenic J Cardiol 2012;53:118-26.
258. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. *CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 711-7
259. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. *Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1453-5.
260. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. *Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms.* Science 1992; 26: 1898-902.
261. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. *Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2308-15.
262. Soydan I. *Nitric oksidin hastalıklardaki fizyopatolojik rolü. Nitrik oksidin patolojik olaylardaki rolü;* Ege Üniversitesi Basımevi, 1996.
263. Cooke JP, Tsao PS. *Cytoprotective effects of nitric oxide.* Circulation 1993;88:2451- 4.
264. Vallance P, Leiper J. *Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1023-30.)
265. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. *Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications.* Anesthesiology 1999; 91: 1090-121.)
266. Shaul PW, North AJ, Brannon TS, et al. *Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type I and type III gene expression in adult rat lung.* Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 167-74.
267. Isaacson TC, Hampl V, Weir EK, et al. *Increased endothelium-derived NO in hypertensive pulmonary circulation of chronically hypoxic rats.* J Appl Physiol 1994; 76: 933-40

268. Shaul PW, Wells LB, Horning KM. *Acute and prolonged hypoxia attenuate endothelial nitric oxide production in rat pulmonary arteries by different mechanisms*. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 819-27.
269. Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S, et al. *Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia*. J Clin Invest 1991; 87: 155-62
270. Özkan Y, Firat H, Simşek B, Torun M, Yardim- Akaydin S. *Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apneahypopnea syndrome (OSAHS)*. Sleep Breath 2008; 12(2): 149-54.)
271. Said Sami Erdem* Fikret Kanat** Ali .nl.*** *Serum ADMA and NO Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients T.rk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(3): 87-93
272. Su Young Chi, Eun Young Kim, Hee Jung Ban, In Jae Oh, Yong Soo Kwon, Kyu Sik Kim, Yu Il Kim, Young Chul Kim, Sung Chul Lim Lung. 2012 June; 190(3): 271–276. *Published online 2012 January 14. doi: 10.1007/s00408-011-9363-7*
273. (American Thoracic Society. *ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111–117.)
274. Ardelean DL, Iulia L, Popescu R, et al. *Evaluation of COPD patients using CAT-COPD assessment test CAT*. Pneumologia. 2012;61(4):221-229.
275. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry. Statement of the American Thoracic Society*. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285–1298.
276. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. *Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1999; 54:581–586.
277. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. *Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the cumulative illness rating scale*. Psych Res 1992; 41:237–248.

278. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler HE; NETT Research Group. *Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema.* Eur Respir J. 2007 Nov;30(5):914-21. Epub 2007 Jul 25.
279. Gologanu D, Stanescu C, Bogdan MA *Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease.* Rom J Intern Med. 2012 Oct-Dec;50(4):259-68.
280. Abreu J, Bernardes L, Soares R, Ramos JM, Quininha J, Salomão S. *[Noninvasive evaluation of systolic pressure of the pulmonary artery in patients with tricuspid regurgitation, using Doppler echocardiography].* Rev Port Cardiol. 1990 Mar;9(3):199-203.
281. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. *Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype.* PLoS One. 2012;7:e37483.
282. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. *Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 1999; 340:1948–1953.
283. Ketata W, Abid T, Feki W, Msaad S, Bahloul N, Rekik WK, Ayadi H, Yangui I, Kammoun S, Ayoub A. *[Determinants of quality of life in chronic obstructive pulmonary disease.]* Rev Pneumol Clin. 2013 Oct 30. pii: S0761-8417(13)00148-X. doi: 10.1016/j.pneumo.2013.08.003. [Epub ahead of print]
284. Okutan O, Tas D, Demirer E, Kartaloglu Z. *Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients.* Yonsei Med J. 2013 Sep;54(5):1214-9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1214.

285. Horita N, Yomota M, Sasaki M, Morita S, Shinkai M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. *Evaluation of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test in Japanese Outpatients.* Clin Respir J. 2013 Oct 17. doi: 10.1111/crj.12062. [Epub ahead of print]
286. Varol Y, Ozacar R, Balci G, Usta L, Taymaz Z. *Assessing the Effectiveness of the COPD Assessment Test (CAT) to Evaluate COPD Severity and Exacerbation Rates.* COPD. 2013 Oct 10. [Epub ahead of print]
287. Paladini L, Hodder R, Cecchini I, Bellia V, Incalzi RA. *The MRC dyspnoea scale by telephone interview to monitor health status in elderly COPD patients.* Respir Med. 2010 Jul;104(7):1027-34. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.012.
288. Tsimogianni AM, Papiris SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Roussos C, Kotanidou A. *J Gen Intern Med.* 2009 Sep;24(9):1043-8. doi: 10.1007/s11606-009-1061-2. Epub 2009 Jul 14.
289. Phua J, Lim TK, Lee KH. *B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist.* Crit Care Med. 2005 Sep;33(9):2094-13.)
290. Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR. *Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population.* Lung. 2011 Oct;189(5):377-82. doi: 10.1007/s00408-011-9315-2. Epub 2011 Aug 4.)
291. Vandiviere HM. *Pulmonary hypertension and cor pulmonale.* South Med J. 1993 Oct;86(10):2S7-10.
292. Schiess R, Senn O, Fischler M, Huber LC, Vatandaslar S, Speich R, Ulrich S. *Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study.* Chest. 2010 Nov;138(5):1086-92. doi: 10.1378/chest.09-2962. Epub 2010 May 14.
293. Sciomer S, Badagliacca R, Fedele F. *Pulmonary hypertension: echocardiographic assesment.* Ital Heart J 2005;6(10):840-845
294. Karabıyıkoglu G. *KOAH'da PH: Umut S, Erdinç E(Ed). KOAH. Toraks Kitapları* 2000:158-66.
295. Sertogullarından B, Gumrukcuoglu HA, Sezgi C, Akil MA. *Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke.* Int J Med Sci. 2012;9(6):406-12. doi: 10.7150/ijms.4715. Epub 2012 Jul 21.

296. Onbaşılı OA, Polatlı M, Tekten T, ve ark. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Olan Olgularda Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Miyokard Performans İndeksi Yöntemi ile Değerlendirilmesi: Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırmalı Çalışma*. *Türkiye Klinikleri J Cardiology* 2004;17:33-41.
297. Ozer N, Tokgözoğlu L, Cöplü L, et al. *Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:557-61. [CrossRef]
298. Yetkin O, Karabıyıköğlu G. *Evaluation of spirometric and pulmonary haemodynamic parameters in patients with COPD*. *Tüberk Toraks* 2004;52:159-63.
299. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M (1981) *Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 36:752-758.
300. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. *Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD*. *Eur respir J* 2002;19:632-8
301. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, et al. *The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort*. *Chest*. 1993; 103: 536-540.
302. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. *Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study*. *BMJ*. 1996; 313: 711-715.
303. (Sandimo MM, Hernandez A. *Pulmonary arteriole remodeling in hypoxic broilers expressing different amounts of endothelial nitric oxide synthase*. *Poult Sci* 2006;85:899-901.)
304. (Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. *Exhaled Nitric Oxide Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am. J. Respir. Crit. Med* 1998;157:998-1002)
305. British Medical Research Council Working Party. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema*. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.

306. Yüksekol İ, Köylü R, Taşan Y, ve ark. *Pulmoner hipertansiyonda sağ kalp mikrokaterizasyonu*. Tub Toraks 2001;49:354-8.
307. Karoli NA, Rebrov AP. [*The BODE index as a predictor of unfavourable prognosis in chronic obstructive pulmonary disease (by the results of a prospective study)*]. Ter Arkh. 2007;79(3):11-4.
308. (Grabicki M, Parysek H, Batura-Gabryel H, Brodnicka I. *Comorbidities as an element of multidimensional prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. . J Physiol Pharmacol. 2008 Dec;59 Suppl 6:297-301.)
309. Semin Respir Crit Care Med. 2005 Aug;26(4):379-84. *The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension*. Oudiz RJ.
310. Golpe R, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA, González-Juanatey C, Muñiz-Fernández C, Testa-Fernández A, Pérez-Fernández R *Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension*. Heart Lung. 2013 Sep 13. pii: S0147-9563(13)00290-2. doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.08.007. [Epub ahead of print]
311. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. *Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status*. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 15;167(4):544-549
312. Rubinsztajn R, Nasiłowski J, Przybyłowski T, Karwat K, Chazan R. [*Usefulness of NT-proBNP serum level in the diagnosis of dyspnea in COPD patients*]. Pneumonol Alergol Pol. 2013;81(1):24-9.
313. Chi SY, Kim EY, Ban HJ, Oh IJ, Kwon YS, Kim KS, Kim YI, Kim YC, Lim SC. *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Lung. 2012 Jun;190(3):271-6. doi: 10.1007/s00408-011-9363-7. Epub 2012 Jan 14.
314. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Mueller B, Tamm M, Mueller C. *Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD*. Chest. 2008;133(5):1088-1094. doi: 10.1378/chest.07-1959.

315. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M (2005) *The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Int Med Res* 33:537–544
316. Sánchez-Marteles M, Cecilio-Irazola A, Vañó-Sanchis D, Nuviala-Mateo R, Serrano-Martínez S, Pérez-Calvo JJ. *[NT-proBNP in chronic obstructive pulmonary disease patients]. [Article in Spanish]* *An Sist Sanit Navar*. 2009 May-Aug;32(2):235-41.
317. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. *Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744-50.
318. Adams V, Späte U, Kränkell N, Schulze PC, Linke A, Schuler G, Hambrecht R. *Nuclear factor-kappa B activation in skeletal muscle of patients with chronic heart failure: correlation with the expression of inducible nitric oxide synthase*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003 Aug;10(4):273-7.
319. Blum A, Simsolo C, Sirchan R. *Vascular responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Eur J Intern Med*. 2013 Apr 24. pii: S0953-6205(13)00101-5. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.017. [Epub ahead of print]
320. Yang Q, Shigemura N, Underwood MJ, Hsin M, Xue HM, Huang Y, He GW, Yu CM. *NO and EDHF pathways in pulmonary arteries and veins are impaired in COPD patients*. *Vascul Pharmacol*. 2012 Sep-Oct;57(2-4):113-8. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.004. Epub 2012 May 15.
321. Zhou R, Li B, Fang J. *[Relationship between plasma NO and PaO2 of artery blood in the patients with chronic pulmonary heart disease]*. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1998;23(5):498-500.