

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU, ARTERİYEL SERTLİK (STIFFNESS) VE  
BODE İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. GÖKHAN TİRELİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2011**

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU, ARTERİYEL SERTLİK (STIFFNESS) VE  
BODE İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. GÖKHAN TİRELİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. A. FÜSUN KALPAKLIOĞLU**

**KIRIKKALE**

**2011**

**T.C.**  
**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: 22.08.2011

Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD  
Üye

Doç. Dr. Aydanur Ekici  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD  
Üye

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu'na, anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici'ye ve değerli hocam Doç. Dr. Aydanur Ekici'ye en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında bana büyük yardımı olan Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Murat Tulmaç'a, asistan arkadaşlarıma ve personelimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan sevgili aileme ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve hissettiğim sevgili eşim Emine Tireli'ye ve varlığıyla hayatımı daha da anlamlandıran oğlum Kaan'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Tireli G, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik (stiffness) ve BODE indeksinin değerlendirilmesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Ağustos 2011.**

Bu çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) hastalarında, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik ve BODE indeksi ölçümleri ile KOAHA'la ilişkili artmış kardiyovasküler riskin mekanizmalarını araştırdık.

Çalışmaya stabil haldeki 50 erkek KOAHA hastası ve hasta grubu ile yaş açısından uyumlu olan ve hava yolu obstrüksiyonu bulunmayan 50 erkek kontrol grubu olarak alındı. Bütün katılımcılara BODE indeksi ölçümleri yanısıra endotel fonksiyonlarının, arteriyel sertliğin ve ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirilmesini içeren kardiyovasküler incelemeler yapıldı.

Arteriyel sertlik parametrelerimizi olgu ve kontrol grubumuzda benzer bulmakla birlikte, olgu grubumuzda 9 kişide direk arteriyel sertlik saptanırken, kontrol grubunda arteriyel sertlik saptanmadı. KOAHA'lı hasta grubumuzda nitrat bağımlı genişleme (NBG) ölçümleri kontrol grubuna göre bozulmuş olarak bulunmuş olup, akım bağımlı genişleme (ABG) ve nitrat bağımlı genişleme ölçümlerimiz arasında pozitif korelasyon mevcuttu. BODE indeksi değerleri olgu grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Beklenen bir bulgu olarak, BODE indeksi ile FEV<sub>1</sub>, beden kitle indeksi ve 6 dakika yürüme testi arasında negatif ilişki, MMRC dispne skalası arasında ise pozitif ilişki olduğu görüldü.

Sonuç olarak, arteriyel sertlik varlığı, endotel fonksiyonlarındaki anormallik ve endotelden bağımsız olarak gelişen düz kas disfonksiyonu, KOAHA ve buna bağlı artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteriyor olabilir.

**Anahtar kelimeler:** KOAHA, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, BODE indeksi, akım bağımlı genişleme, nitrat bağımlı genişleme

## ABSTRACT

**Tireli G, Assessment of the BODE index, arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases. Speciality Thesis, Kirikkale August 2011.**

In this study, we investigated the mechanisms of increased cardiovascular risk associated with COPD which was measured by arterial stiffness, endothelial dysfunction and the BODE index.

Fifty men with stable COPD were compared with fifty healthy male control subjects who had approximately same age whose lung function tests were normal. As well as the BODE index measurements, cardiovascular assessments which include evaluation of endothelial function, arterial stiffness and echocardiographic measurements were carried out in all subjects.

Arterial stiffness parameters were similar in both case and the control groups. In addition, direct arterial stiffness was detected in nine subjects in our case group. However, arterial stiffness wasn't observed in control subjects. Nitrate mediated dilation (NMD) measurements were found to be worsened in patients with stable COPD than in control subjects. In the same model, flow mediated dilation (FMD) was associated with nitrate mediated dilation (NMD) positively. In our case group, the BODE index values were found to be statistically higher than the control group. As expected, BODE index was positively correlated with FEV<sub>1</sub>, body mass index and 6-minute walking test. Conversely, BODE index was negatively correlated with the MMRC dyspnea scale.

Consequently, the presence of arterial stiffness, endothelial function abnormalities and endothelium independent smooth muscle dysfunction may indicate the relationship between COPD and the increased risk of cardiovascular disease.

**Key words:** COPD, endothelial dysfunction, arterial stiffness, the BODE index, flow mediated dilation, nitrate mediated dilation.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	XI
TABLolar	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOAH	3
2.1.1. TANIM	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.1.4. PATOLOJİ, PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİ	6
2.1.5. KLİNİK	6
2.1.6. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	8
2.1.7. AYIRICI TANI	9
2.1.8. SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER	9
2.1.9. KOAH'DA HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEM KRİTERLERİ	14
2.2. ENDOTEL	21
2.2.1. NORMAL ENDOTEL VE İŞLEVLERİ	21

2.2.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU	22
2.2.3. ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ	23
2.2.4. ENDOTEL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
2.3. ARTERİYEL SERTLİK	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. HASTA SEÇİMİ	32
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	32
3.3. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ	33
3.4. BODE İNDEKSİ	33
3.5. ENDOTEL İŞLEVİNİN ÖLÇÜMÜ	33
3.6. ARTERİYEL SERTLİĞİN ÖLÇÜMÜ	34
3.7. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	35
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	36
3.9. ETİK KURUL ONAYI	36
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ	55
7.KAYNAKLAR	56



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABG	: Akım bağımlı genişleme
ABGY	: Akım bağımlı genişleme yanıtı
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
6DYT	: Altı dakika yürüme testi
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BÇ	: Bazal damar çapı
BMI	: Beden kitle indeksi
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DALY	: Disability Adjusted Life Year
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET	: Ejeksiyon zamanı
ET-1	: Endotelin-1
FAD	: Flavın adenin dinükleotit
FEV <sub>1</sub>	: Zorlu ekspiratuar hacim (birinci saniye)
FMN	: Flavın mononükleotit
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HPL	: Hiperlipidemi
HR	: Kalp hızı
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü 1
IL-1 $\beta$	: İnterlökin 1 $\beta$
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IVCT	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
L-NMMA	: N <sup>G</sup> -Monomethyl-L-Arginine
MEF	: Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı
MI	: Miyokard infarktüsü
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MPI	: Myokardiyal performans indeksi
MRC	: Medical Research Council
MMRC	: Modifiye Medical Research Council
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBG	: Nitrat bağımlı genişleme
NBGY	: Nitrat bağımlı genişleme yanıtı
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NTG	: Nitrogliserin
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAF	: Platelet aktivasyon faktörü
PAH	: Pulmoner arteriyal hipertansiyon

PAI	: Plazminojen aktivator inhibitörü
PaO <sub>2</sub>	: Parsiyel oksijen basıncı
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PEF	: Zirve ekspiratuvar akım
PLATİNO	: Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease
PPT	: Eğilme noktasına kadar olan zaman
PWV	: Nabız dalga hızı
RI	: Refleksiyon indeksi
SI	: Stiffness indeksi
TGF- $\beta$	: Transforming growth faktör beta
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktör alfa
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TxA <sub>2</sub>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü 1
vWF	: von Willebrand faktör
YDL	: Years of health life Lost due to Disability

## ŞEKİLLER

ŞEKİL 2.1. KOAH'DA SİSTEMİK ENFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER	13
ŞEKİL 2.2. PULMONER HİPERTANSİYONDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU	14
ŞEKİL 2.3. ENDOTEL HÜCRESİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	22
ŞEKİL 2.4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR	24
ŞEKİL 3.1. NABIZ DALGA ANALİZİ ÖRNEĞİ	35
ŞEKİL 4.1. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA BEDEN AĞIRLIĞI, BKİ VE SİGARA KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI	38
ŞEKİL 4.2. OLGU GRUBUNUN KOAH EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMI	39
ŞEKİL 4.3. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MMRC DİSPNE SKALASI VE BODE İNDEKSİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	40
ŞEKİL 4.4. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	41
ŞEKİL 4.5. OLGU GRUBUNDAKİ HASTALARIN ARTERİYEL SERTLİK SIKLIĞI	42
ŞEKİL 4.6. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA ABG VE NBG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44

## TABLOLAR

TABLO 2.1. KOAH İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	5
TABLO 2.2. KOAH'DA AYIRICI TANI	10
TABLO 2.3. KOAH'IN SİSTEMİK BELİRTİLER VE KOMORBİDİTELER	11
TABLO 2.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ ENDİKASYONLARI	16
TABLO 2.5. MODİFİYE MEDİKAL RESEARCH COUNCIL (MMRC) DİSPNE SKALASI	19
TABLO 2.6. BODE İNDEKSİ	20
TABLO 2.7. ARTERİYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN DEĞİŞKENLER	30
TABLO 4.1. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA A. SOSYODEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER B. KOMORBİDİTE ÖZELLİKLERİ	37
TABLO 4.2. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ	39
TABLO 4.3. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MMRC, BODE İNDEKSİ VE 6DYT DEĞERLERİ	40
TABLO 4.4. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA 6DYT ÖNCESİNDE VE SONRASINDA SATURASYON DEĞERLERİ	42
TABLO 4.5. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRMELERE AİT PARAMETRELER	43
TABLO 4.6. OLGU GRUBUNDAKİ HASTALARIN KOAH EVRELERİ, BODE İNDEKSİ, ABG, NBG, BKİ, SI, FEV1, MMRC VE 6DYT PARAMETRELERİNİN İLİŞKİLERİ	45

## GİRİŞ

KOAH tüm dünyada önde gelen bir morbidite ve mortalite nedeni olup önemi giderek artan bir yükü taşır. KOAH, hastalığın şiddetine katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkileri olan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır (20). KOAH hastalarında özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya dolaşımdaki hücrelerin anormalliklerinin gözlemlendiği sistemik inflamasyon mevcuttur (24). KOAH'daki sistemik inflamasyon bu hastalardaki iskemik kalp hastalığının ve aterosklerozun patogenezinden sorumlu tutulmuştur (25).

KOAH hastaları klinik tabloları, komorbiditeler, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı açısından farklılık gösterirler. Bu sebeple tek bir parametrenin ölçümü ile KOAH'ın şiddetini belirlemek, ilerlemesini tahmin edebilmek, tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek ve hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün değildir (33). FEV<sub>1</sub>, KOAH tanısında ve KOAH'daki respiratuar bozulmanın ölçülmesindeki ana unsurdur. FEV<sub>1</sub>'deki düşmenin oranı, hastalık progresyonunun ve mortalitenin iyi bir belirteçidir. Fakat FEV<sub>1</sub>, hastalığın bütün sistemik belirtilerini yeteri kadar yansıtmamaktadır (34). Beden kitle indeksi (BMI), hava yolu obstrüksiyonunun derecesi, dispne ve 6DYT ile ölçülen egzersiz kapasitesinden oluşan 4 faktör ölüm riskini öngörmektedir. Bu değişkenler ile oluşturulan BODE indeksi, herhangi bir nedene bağlı ve respiratuar nedenlere bağlı mortalite riskinin arttığını FEV<sub>1</sub>'den çok daha iyi göstermektedir (42).

Endotel tabakasının homeostazın sağlanması, damar tonusunun ayarlanması, damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır (43). Endotel disfonksiyonu önce subklinik, sonrasında semptomatik ateroskleroza ilerler (55). Endotel disfonksiyonu ne kadar şiddetliyse kardiyovasküler hastalık riski o kadar yükselmektedir (56).

Artmış arteriyel sertlik, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun ve kardiyovasküler hastalığın bağımsız bir prediktörüdür (68). KOAH'da artmış arteriyel sertlik, kronik sistemik inflamasyonu da içeren çok sayıda faktöre bağlı olabilir (70).

Çalışmamızda, KOAH'la ilişkili artmış kardiyovasküler riskin mekanizmalarını araştırmayı planladık. Bu amaçla stabil KOAH'lı hastalarda arteriyel sertliğin, endotel fonksiyonlarının ve ekokardiyografik ölçümlerin yanısıra BODE indeksinin değerlendirildiği kapsamlı bir kardiyovasküler inceleme yaptık.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOAH

#### 2.1.1. TANIM

KOAH, kronik hava akımı kısıtlanması ve akciğerde görülen patolojik değişiklikler bazı önemli akciğer dışı etkiler ve hastalığın şiddetine katkıda bulunabilen önemli komorbiditelerle tanımlanır. KOAH bir akciğer hastalığı olarak kabul edilmeli, fakat bu önemli komorbiditeler hastalık şiddetinin tanısallık değerlendirilmesinde ve uygun tedavinin belirlenmesinde dikkate alınmalıdır (1).

Güncel bilgilerimizle şöyle bir işlevsel tanım yapılabilir: KOAH, hastalığın şiddetine katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkileri olan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğer komponenti, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı partikül ya da gazlara anormal enflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (1).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına, katkıları kişiden kişiye değişmekle birlikte küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) birlikteliği neden olur. Kronik enflamasyon yapısal değişikliklere ve küçük hava yollarında daralmaya yol açar. Akciğer parankiminin enflamatuvar süreçle harap olması küçük hava yollarında alveoler tutamakların kaybına ve akciğerlerde elastik geri çekilme basıncının azalmasına yol açar. Bu değişiklikler hava yollarının ekspirasyon sırasında daha erken kapanmasına neden olur (1).

Geçmişte yapılan birçok KOAH tanımında en son güncellenen GOLD raporunda tanıma dahil edilmeyen “ amfizem ” ve “ kronik bronşit ” terimleri vurgulanmaktadır. Amfizem ya da akciğerin gaz değişim yüzeylerinin (alveoller) harap olması, KOAH'lı hastalardaki yapısal anormalliklerden sadece birini anlatan bir patoloji terimi olup, sıklıkla yanlış olarak klinik bir terim olarak kullanılmaktadır. Birbirini izleyen iki yılda ve her yıl en az üç ay boyunca öksürük ve balgam çıkarma kronik bronşit olarak tanımlanır. Hem klinik hem de epidemiyolojik olarak yararlı bir terim olma özelliğini korumaktadır (1).



### 2.1.2.EPIDEMİYOLOJİ

KOAH tüm dünyada önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir ve önemi giderek artan bir ekonomik ve sosyal yükü sonuçlanır (1). Küresel hastalık yükü çalışması, 1990'da ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer alan KOAH'ın, 2020'de tüm dünyada üçüncü önde gelen ölüm nedeni olacağını öngörmektedir (2). Sigara içme salgınının yayılması ve birçok ülkede nüfusun daha uzun yaşamasıyla birlikte KOAH için risk olabilecek demografik özelliklerin değişmesinin KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışa büyük katkısı bulunmaktadır (3).

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede (Years of health life Lost due to Disability) (YLD) ve (Disability Adjusted Life Year) (DALY) ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (4).

Güney Amerika'da yapılan "Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease" (PLATINO) çalışması ve "Burden of Obstructive Lung Disease" (BOLD) girişimi tarafından standartlaştırılmış yöntemler ve spirometri kullanılarak yürütülen prevelans araştırmalarında; 40 yaş ve üzerindeki erişkinlerin yaklaşık dörtte birinde Evre 1: Hafif KOAH ya da üstü şeklinde sınıflandırılan hava akımı kısıtlanması bulunabileceği tahmin edilmektedir (5,6). 1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yürütülen çalışmaların sistematik bir incelemesi ve metaanalizi ile Japonya'da yapılan çalışmada, KOAH prevelansının sigara içmeyenlere göre halen sigara içenlerde ve eskiden sigara içenlerde, 40 yaşın altındakilere göre 40 yaş üstündekilerde ve kadınlara göre erkeklerde oldukça yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır (7,8).

### 2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin saptanması, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve tedavi için stratejiler geliştirmede önemli bir adımdır. Sigara içmenin KOAH gelişiminde en sık karşılaşılan risk faktörü olduğunun tanımlanması, sigarayı bırakma programlarının KOAH'ın önlenmesinde en önemli bileşen olarak görülmesine yol açmıştır. Ancak, sigara içme KOAH açısından en iyi çalışılmış risk faktörü olmakla birlikte, tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar vardır (9,10). KOAH poligenik bir hastalıktır ve gen çevre etkileşiminin bir örneğidir. Gösterilebilmiş genetik risk faktörü, serin proteazların dolaşımdaki önemli bir inhibitörü olan kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir (11). Yaşam boyu inhalasyon yoluyla maruz kalınan birçok faktör arasında sadece tütün dumanı ve mesleki toz ve kimyasalların (buharlar, iritanlar ve gazlar) tek başına KOAH'a neden olduğu bilinmektedir (1). KOAH gelişimindeki risk faktörleri tablo 2.1'de gösterilmiştir.

#### TABLO 2.1. KOAH İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- 
- Genler
  - Partiküllere maruz kalma
    - Tütün dumanı
    - Mesleki toz (organik veya inorganik)
    - Kötü havalandırılan evlerde biyomas yakıt kullanımı
    - Dış ortam hava kirliliği
  - Akciğerlerin büyüme ve gelişmesi
  - Oksidatif stres
  - Cinsiyet
  - Yaş
  - Solunum yolu enfeksiyonları
  - Geçirilmiş tüberküloz
  - Sosyoekonomik durum
  - Beslenme
  - Komorbiditeler
-

#### 2.1.4. PATOLOJİ, PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİ

İnhale sigara dumanı ve diğer zararlı partiküller akciğer inflamasyonuna neden olur. Bu anormal inflamatuvar yanıt parankimal doku harabiyetini indükleyerek amfizemle sonuçlanır. Normal onarım ve savunma mekanizmalarını bozarakta küçük hava yollarında fibrozise neden olur. Bu patolojik değişiklikler havanın hapsolmesine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına yol açar. KOAH nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin rol aldığı özgül inflamasyon kalıbıyla karakterizedir. Havayolu lümeninde nötrofiller, hava yolu lümeni, duvarı ve akciğer parankiminde makrofajlar, havayolu duvarı ve akciğer parankiminde CD8+ lenfositler artar. Hüresel inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar (12).

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonaledir (4).

#### 2.1.5. KLİNİK

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları olan ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır (1,13).

##### 2.1.5.1. SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dispne:** KOAH'ın temel semptomu olup hastaların çoğunda tıbbi bakım için başvuru sebebi ve hastalıkla ilgili işlev yetersizliği ve anksiyetenin en önemli nedenidir. Tipik KOAH hastası dispneyi nefes almak için daha fazla çaba harcama, bunalma, hava açlığı ya da solumada zorluk hissi olarak tanımlar (14). KOAH'da nefes darlığı inatçı ve ilerleyicidir. Akciğer fonksiyonları bozuldukça nefes darlığı ilerler ve hastalar aynı yaştaki diğer kişilerle aynı hızda yürüyemediklerini ya da yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını gerektiren işleri yapamadıklarını fark ederler (1).

**Öksürük:** KOAH'ta genellikle ilk semptom olan kronik öksürük (15), sıklıkla sigara içmenin ve/veya çevresel etkenlere maruz kalmanın beklenen bir sonucu olarak düşünülür ve önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir ancak sonra hergün, sıklıkla günboyu görülür. KOAH'ta kronik öksürük prodüktif olmayabilir (16).

**Balgam çıkarma:** KOAH hastaları genellikle öksürük nöbetinden sonra az miktarda koyu kıvamlı balgam çıkarır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın iki ardışık yıl içinde 3 ay ya da daha fazla bir süre düzenli olarak balgam çıkarma epidemiyolojik olarak kronik bronşit tanımıdır (17).

**Hışiltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi:** Günden güne ve gün içinde değişebilen özgül olmayan semptomdur. Bu semptomlar astım ya da ağır KOAH için çok daha karakteristiktir (1).

### 2.1.5.2 FİZİK MUAYENE

Fiziksel hava akımı kısıtlanması belirtileri genellikle akciğer fonksiyonunda önemli bir bozulma oluşuncaya kadar ortaya çıkmaz (18,19). Bunların saptanması görece düşük duyarlılık ve özgüllüktedir. Tek başına fizik muayene nadiren KOAH tanısı koydurur. KOAH'ta birkaç fiziksel belirti olabilir, ancak bunların yokluğu tanıyı dışlamaz.

#### İnspeksiyon

- Santral siyanoz
- Görece yatay kaburgalar, fıçı göğüs dahil yaygın göğüs duvarı anormallikleri ve dışa doğru çıkıntılı karın
- Alt kaburga kafesinin paradoksal biçimde inspirasyon sırasında içe çekilmesi ve ksifosternal açının genişlemesi
- Genellikle hızlı ve yüzeyel solunum
- Büzük dudak solunumu
- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- Ayak bileği ve alt ekstremitede ödem

### **Palpasyon ve perküsyon**

Aşırı havalanma karaciğerin aşağıya doğru yer değiştirmesine ve bu organın büyümeden palpe edilebilirliğinde bir artışa da yol açar. Benzer şekilde palpasyonda kalp apeks vuruşunun saptanması pulmoner aşırı havalanma nedeniyle zor olabilir. Dolayısıyla tek başına palpasyon ve perküsyon KOAH'ta genellikle yararsızdır.

### **Oskültasyon**

- Solunum şiddetinde azalma
- Ekspiryumda uzama
- Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer
- Hışıltılı solunum
- Ronküs
- Ral

### **2.1.6. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ**

KOAH düşünülen tüm hastalara spirometri yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanı ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standartize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır.

KOAH tanısı hastalık riski olan kişilerde bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV<sub>1</sub>/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. KOAH şiddetinin değerlendirilmesi, bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> değerinin beklenen değer yüzdesine göre yapılır (4).

Hastalığın şiddetinin basit bir spirometrik sınıflamayla 4 evreye ayrılması önerilmektedir.

Evre 1: Hafif KOAH- Hafif hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir ( $FEV_1/FVC < 0.70$  ve  $FEV_1 \geq$  beklenenin %80'i). Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları her zaman değilse bile mevcut olabilir. Bu evrede kişiler genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunun farkında değildir.

Evre 2: Orta şiddette KOAH- Tipik olarak eforla gelişen nefes darlığıyla birlikte hava akımı kısıtlanmasının kötüleşmesiyle karakterizedir ( $FEV_1/FVC < 0.70$  ve  $\%50 \leq FEV_1 <$  beklenenin %80'i). Bazen öksürük ile balgam çıkarma da mevcut olabilir. Hastanın tipik olarak tıbbi bakım aradığı evredir.

Evre 3: Ağır KOAH- Hava akımı kısıtlanmasında daha fazla kötüleşme ( $FEV_1/FVC < 0.70$  ve  $\%30 \leq FEV_1 <$  beklenenin %50'si), daha fazla nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, bitkinlik ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi olan tekrarlanan alevlenmelerle karakterizedir.

Evre 4: Çok ağır KOAH- Şiddetli hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir ( $FEV_1/FVC < 0.70$  ve  $FEV_1 <$  beklenenin %30'u ya da  $FEV_1 <$  beklenenin %50'si ile birlikte kronik solunum yetmezliği). Solunum yetmezliği,  $PaCO_2$  50 mmHg'dan yüksek olsun ya da olmasın,  $PaO_2$ 'nin 60 mmHg'den düşük olması şeklinde tanımlanır. Solunum yetmezliği kalp üzerinde kor pulmonale gibi etkilere de yol açabilir. Kor pulmonalenin klinik belirtileri arasında juguler venöz basıncın yükselmesi ve ayak bileğinde gode bırakan ödem vardır. Bu komplikasyonlar olduğunda  $FEV_1 > \%30$  olsa bile Evre 4 KOAH bulunabilir (1).

### 2.1.7. AYIRICI TANI

Tablo 2.2'de benzer semptomları olan bir grup hastalıkta klinik ayırıcı tanı özetlenmiştir (1).

### 2.1.8. SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Tüm dünyada 65 yaş üstü bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir (20).

**TABLO 2.2. KOAH'DA AYIRICI TANI**

<b>TANI</b>	<b>HASTALIĞI DÜŞÜNDÜREN ÖZELLİKLER</b>
<b>KOAH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Orta yaşta başlaması</li> <li>-Yavaş ilerleyen semptomlar</li> <li>-Uzun süre sigara içme öyküsü</li> <li>-Egzersiz dispnesi</li> <li>-Büyük oranda geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlılığı</li> </ul>
<b>Astım</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Yaşamın erken evresinde başlaması</li> <li>-Günden güne değişen semptomlar</li> <li>-Gece ya da sabaha karşı ortaya çıkan semptomlar</li> <li>-Allerjik rinit veya egzema varlığı</li> <li>-Ailede astım öyküsü</li> <li>-Büyük oranda geri dönüşlü hava akımı kısıtlılığı</li> </ul>
<b>Konjestif Kalp Yetmezliği</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Oskültasyonda bazallerde raller</li> <li>-Akciğer grafisinde genişlemiş kalp, pulmoner ödem</li> <li>-Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern</li> </ul>
<b>Bronşektazi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Çok miktarda pürülan balgam</li> <li>-Sıklıkla bakteriyal enfeksiyonla ilişkili alevlenmeler</li> <li>-Oskültasyonda kaba raller ve çomak parmak</li> <li>-Akciğer grafisi ve BT'de bronş genişlemesi</li> </ul>
<b>Tüberküloz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tüm yaşlarda görülebilir</li> <li>-Akciğer grafisinde akciğer infiltrasyonu</li> <li>-Mikrobiyolojik doğrulanma</li> <li>-Yüksek lokal prevalans</li> </ul>
<b>Obliteratif Bronşiyolit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Daha genç yaşlarda, sigara içmeyenlerde başlama</li> <li>-Romatoid artrit ya da duman maruziyeti öyküsü</li> <li>-Ekspirasyonda HRCT 'de hipodens alanlar</li> </ul>
<b>Diffüz Panbronşiyolit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Çoğunlukla erkek ve sigara içmeyenlerde</li> <li>-Hemen daima kronik sinüzit varlığı</li> <li>-Akciğer grafisinde ve HRCT'de difüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve aşırı havalanma</li> </ul>

Komorbiditeler KOAH hastalarında özellikle hava yolu obstrüksiyonu şiddetli hale geldiğinde hastaneye yatış ve mortalite riskini ve sağlık bakım maliyetlerini arttırmaktadır (21,22). KOAH'ın başlıca sistemik belirtileri ve komorbiditeleri tablo 2.3'de gösterilmiştir.

**TABLO 2.3. KOAH'IN SİSTEMİK BELİRTİLER VE KOMORBİDİTELER**

---

- İskelet kası zayıflığı
  - Kaşeksi (Yağsız kitle kaybı)
  - Akciğer kanseri
  - Pulmoner hipertansiyon
  - İskemik kalp hastalığı
  - Endotel disfonksiyonu
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Osteoporoz
  - Normositik anemi
  - Diyabet
  - Metabolik sendrom
  - Obstrüktif uyku apnesi
  - Depresyon
- 

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen enflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta taşması ile sistemik etkilerin görülmesidir. İkinci görüşe göre, KOAH'ın akciğer belirtileri sistemik inflamatuvar bir durum ile çoklu organ bozukluğunun ifade şekillerinden birisidir. İlkinde tedavinin amacı birinci derecede akciğer merkezli olup, ikincisinde tedavinin merkezi sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır (23).

KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya



dolaşımdaki hücrelerin anormalliklerinin gözlemlendiği sistemik inflamasyon mevcuttur (24). Sigara içiminin kendisi sistemik inflamasyona neden olabilir, ancak KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun derecesi daha yüksektir (25).

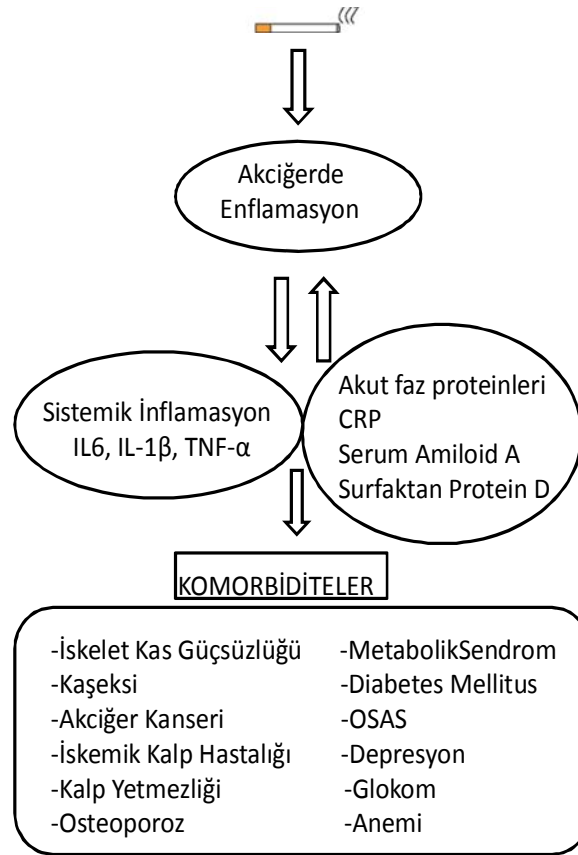
Kronik inflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) sorumlu tutulmaktadır (25,26). KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksi de sitokinlerin salınımına yol açarak enflamasyon sürecinde etkili olmaktadır (26). Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, surfaktan protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27). Sık alevlenmeler yaşayan KOAH hastalarında plazma fibrinojen konsantrasyonları artmaktadır (25). Komorbiditeler ve enflamasyon ilişkisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

### **2.1.8.1 KOAH VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR**

Akciğerler ve kalp arasındaki anatomik ve fonksiyonel ilişki nedeniyle organların birinde disfonksiyon varlığında diğerinde de bazı sonuçların olması mümkündür. Bu etkileşim KOAH hastalarında önemli olup koroner arter hastalığı (KAH) veya konjestif kalp yetmezliği gibi benzer riskleri taşıyan patolojiler şeklinde veya intratorasik mekanik yüklerin artmasından kaynaklanan sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve ventriküler disfonksiyon gibi primer akciğer hastalığının neden olduğu kalp disfonksiyonudur (25).

KOAH ve KAH sigara dumanı maruziyeti, ileri yaş ve sedanter hayat gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda miyokart infarktüsü nedeniyle ölüm riskinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve bunun yaş, cinsiyet ve sigara içiminden bağımsız olduğu gittikçe daha belirgin hale gelmektedir (28). KOAH'daki sistemik inflamasyon bu hastalardaki iskemik kalp hastalığının ve aterosklerozun patogenezinin sorumlu tutulmuştur (25).

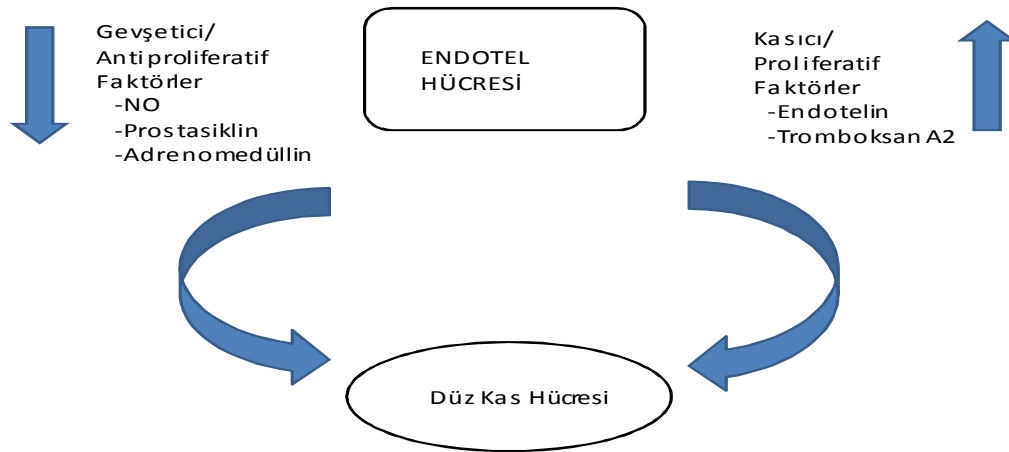
## ŞEKİL 2.1. KOAH'DA SİSTEMİK ENFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER



Normalde insan endotel plak oluşumunu engellemek için lökosit adezyonuna izin vermez. Diabet, KOAH ya da obezitede olduğu gibi inflamatuvar bir hastalık durumunda endotel hücreleri adezyon molekülleri salgılamaya başlarlar ve lökosit adezyonu ve plak oluşumu için uygun ortam oluşur. Adezyon moleküllerinin etkileşimi ile bir seri inflamatuvar olay tetiklenir. CRP bu inflamatuvar sürecin sonucunda artış gösterebilir. Artan CRP inflamatuvar sitokinlerin salınımına, düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) makrofajlar tarafından alınmasına ve lökosit adezyonuna, endotel hücrelerinin IL-6 ve endotelin-1 (ET-1) üretmelerine neden olur. IL-6 ise hepatositlerden CRP üretimini uyarır. Böylece kısır bir döngü başlatılmış olur. CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçler kardiyovasküler olayların ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (29).

Yapılan bir çalışmada daha önce tanı almamış KOAH hastalarında sol ventrikül yetmezliği prevalansının %20 olduğu gösterilmiştir. Ancak semptom ve belirtilerin çakışması KOAH'da kalp yetmezliği tanısını zorlaştırmaktadır (30). Hücre büyümesini düzenleyen endotel kaynaklı vazoaktif mediyatörlerin ekspresyon ve salınımlarında değişikliklerin meydana geldiği endotel disfonksiyonu KOAH'da yaygın bir özelliktir. KOAH'daki PAH'un doğal seyrindeki ilk olay, sigara dumanındaki maddelerin neden olduğu endotel hasarının ardından endotelial nitrik oksit sentaz ve prostasiklin sentaz ekspresyonunun azalması ve endotel fonksiyonunun bozulmasıdır (31). Şekil 2.2'de pulmoner hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir (32).

## ŞEKİL 2.2. PULMONER HİPERTANSİYONDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU



## 2.1.9. KOAH'DA HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEM KRİTERLERİ

KOAH hastaları klinik tabloları, komorbiditeler, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı açısından farklılık gösterirler. Bu sebeple tek bir parametrenin ölçümü ile KOAH'ın şiddetini belirlemek, ilerlemesini tahmin edebilmek, tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek ve hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün değildir.

(33). KOAH'da hastalık şiddetinin sınıflandırılmasında FEV<sub>1</sub> sıklıkla kullanılmaktadır. FEV<sub>1</sub>, KOAH tanısında ve KOAH'daki respiratuar bozulmanın ölçülmesindeki ana unsurdur. FEV<sub>1</sub>'deki düşmenin oranı, hastalık progresyonunun ve mortalitenin iyi bir belirteçidir. Fakat FEV<sub>1</sub>, hastalığın bütün sistemik belirtilerini yeteri kadar yansıtmamaktadır (34). Beden kitle indeksi (BMI), akciğer fonksiyonu (hava yolu obstrüksiyonu), dispne ve egzersiz kapasitesini birleştiren sağlık durumu ölçümleri (Örn: St George Solunum Anketi), BODE indeksi gibi birleşik araçların mortaliteye ilişkin öngöruları tek başına FEV<sub>1</sub>'den daha iyidir. Bu çok boyutlu araçlar daha değerli olabilir. Çünkü tek bir parametreye dayanan öngörü araçlarından farklı olarak komorbiditeleri ve KOAH'la bağlantılı altta yatan mekanizmaların karmaşıklığını yansıtabilirler (29).

#### **2.1.9.1. EGZERSİZ TOLERANSI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ**

Egzersiz kapasitesi semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve mortalite riskinin bir belirteçidir. Egzersiz kapasitesi, egzersiz laboratuvarında ayrıntılı fizyolojik ölçümler yapılarak veya egzersiz süresinin ya da sabit bir zaman süresinde katedilen mesafenin kaydedildiği daha basit alan testleri kullanılarak değerlendirilmektedir.

KOAH'da egzersiz sınırlanmasının nedenleri olarak; ventilatuar kapasitenin azalması, metabolizma ve gaz alışverişindeki değişiklikler, periferik kas disfonksiyonu, kardiyak yetersizlik ve efor sırasında artan semptomların oluşturduğu sınırlama sayılabilir (35).

#### **ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ (6 DYT)**

6 DYT, egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir (35). Kolay yapılabilir ve değerlendirilebilir, ekip gerektirmez. Test hastanın 6 dakikalık zamanda yürüyebileceği mesafeyi ölçer. Bu test sırasında maksimal oksijen tüketimi hesaplanamaz. Dolayısıyla oldukça karmaşık teknik ve donanım gerektiren kardiyopulmoner egzersiz testinin yerini alamaz. Ancak bu iki test arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Son dönem akciğer hastalarında maksimal oksijen tüketimi ve altı dakika yürüme testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (36).

Bazı klinik durumlarda 6 DYT, maksimal oksijen tüketiminden daha iyi bir indeks olabilir. Örneğin yaşam kalitesi ölçümlerinin 6 DYT ile ilişkisi daha iyidir. Tedavi uygulamalarından sonra 6 DYT'indeki değişiklikler hastanın nefes darlığındaki subjektif düzelmeye korelasyon göstermektedir. KOAH hastalarında 6 DYT'nin tekrarlanabilirliği FEV<sub>1</sub>'in tekrarlanabilirliğinden daha iyi bulunmuştur. Tablo 2.4'de 6 DYT endikasyonları gösterilmiştir (36).

#### **TABLO 2.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ ENDİKASYONLARI**

---

1. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma
    - Akciğer transplantasyonu ve rezeksiyonu
    - Akciğerde hacim küçültücü cerrahi
    - Solunum rehabilitasyonu
    - KOAH
    - Pulmoner hipertansiyon
    - Kalp yetmezliği
  2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi
    - KOAH
    - Kistik fibrozis
    - Kalp yetmezliği
    - Periferik damar hastalığı
    - Fibromyalji
    - Yaşlı hastalar
  3. Mortalite ve morbidite prediktörü
    - KOAH
    - Kalp yetmezliği
    - Primer pulmoner hipertansiyon
- 

Son 1 ay içinde unstabil anjina ve MI geçirmiş olmak 6 DYT için mutlak kontrendikasyon oluşturmaktadır. İstirahatte kalp hızının 120'den fazla olması,

sistolik kan basıncının 180 mmHg ve diastolik kan basıncının 100 mmHg'nin üzerinde olması relatif kontrendikasyonlardır. Stabil anjina pektoris 6 DYT için mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte, hastanın test sırasında ilaçlarını yanında bulundurması gerekmektedir (36).

## **6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ**

**Yürüyüş Alanının Hazırlanması:** Test en az 30 metre uzunluğunda düz ve sert bir zemin üzerinde yapılmalıdır. Hava şartları uygunsa açık havada da yapılabilir. Yürüyüş alanının her iki ucundaki dönüş noktaları işaretlenmelidir. Koridor uzunluğu boyunca her 3 metrede bir işaret konulmalıdır. Kısa bir koridorda hastanın daha sık dönüşü gerekeceği için yürüme mesafesi kısalmaktadır. Test koridor yerine koşu bandında yapılabilir ancak koşu bandı kullanılarak yapılan bir çalışmada yürüme mesafesinin koridora göre daha az olduğu gösterilmiştir (36,37).

### **6 DYT için Gerekli Ekipman:**

- Kronometre
- Dönüş noktalarını işaretlemek için kullanılacak koniler
- Dinlenme ihtiyacı için sandalye
- Oksijen kaynağı
- Tansiyon aleti
- Telefon
- Otomatik elektronik defibrilatör
- Kayıt tutulması için evrak
- Pulse oksimetre

### **Hastanın Hazırlanması:**

- Rahat giysiler giyilmeli
- Yürümeye uygun ayakkabılar giyilmeli
- Hasta yürüyüş için normalde kullandığı aletleri (yürüteç, baston vb) kullanmalı
- Hasta tedavisinde kullanılan ilaçları almış olmalı

- Testlerden önce hafif bir öğün yenmeli
- Hasta testten önceki 2 saat içinde egzersiz yapmamış olmalı

#### **Alınacak Güvenlik Önlemleri:**

- Test; hızla uygun acil müdahalenin yapılabileceği bir yerde yapılmalı
- Oksijen, sublingual nitrogliserin, aspirin ve kısa ve hızlı etkili bronkodilatör hazır bulundurulmalıdır. Acil yardım çağrılmak için bir telefon bulunmalıdır.
- Testi yapan kişi kardiyopulmoner resüsitasyon eğitimi almış olmalı
- Eğer hasta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanıyorsa test sırasında da oksijen verilmelidir

#### **Testin hemen sonlandırılmasını gerektiren durumlar**

- Göğüs ağrısı
- Tolere edilemeyen dispne
- Bacak krampları
- Sendeleme
- Aşırı terleme
- Aşırı solukluk ve cildin kül renginde görünümü

**Testin yapılışı:** Hasta test öncesinde 10 dakika dinlendirilir. Test öncesi ve sonrasında kalp hızı ve kan basıncı ölçümü yapılır. Test tekniği hakkında hastaya bilgi verilir. 6 dakika içinde yürüyebildiği kadar çok mesafeyi yürütmesi gerektiği belirtilir. Gerekli durumlarda durup dinlenebileceği ve yürüyebilir duruma gelir gelmez tekrar yürümeye başlaması gerektiği belirtilir. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedilir.

6 DYT'nin sağlıklı popülasyonda optimal referans değerleri henüz yoktur. 117 sağlıklı erkek ve 173 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada 6 DYT sonucunda erkekler ortalama 576 ve kadınlar ortalama 494 metre yürümüşlerdir (38). KOAH hastalarında egzersiz performansını algılamadaki klinik farklılıkla ilişkili 6 DYT'indeki en küçük farkı saptamak için yapılan bir çalışmada, gerekli eşik değer 54 metre olarak bulunmuştur (39).

### 2.1.9.2. SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Dispnenin değerlendirilmesinde en kolay ve çabuk uygulanabilecek testler Medical Research Council (MRC) dispne ölçeği ve BORG CR-10 (BORG Clinical Rating for Dyspnea) ölçekleridir.

Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne skalası, dispne hissi meydana getiren çeşitli fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuştur. 5 maddeden oluşmuş bu ölçek halen en basit ve en yaygın kullanılan skaladır (TABLO 2.5.) (40,41).

#### TABLO 2.5. MODİFİYE MEDİKAL RESEARCH COUNCIL (MMRC) DİSPNE SKALASI

---

Evre 0	: Ağır eforla nefes darlığı
Evre 1	: Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı
Evre 2	: Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızda yürürken durmak zorunda kalmak
Evre 3	: Düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalmak
Evre 4	: Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

---

### 2.1.9.3. ÇOK BOYUTLU DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Celli ve arkadaşları, hastalığın oluşturduğu fonksiyonel hasar ve sistemik belirtilerin önemi nedeniyle, KOAH'da solunumsal, algısal ve sistemik belirtileri içeren çok boyutlu bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Beden kitle indeksi (BMI), hava yolu obstrüksiyonunun derecesi, dispne ve 6 DYT ile ölçülen egzersiz kapasitesinden oluşan 4 faktörün ölüm riskini öngördüğü gösterilmiştir. Bu değişkenler BODE indeksini oluşturmak için kullanılmıştır ve 0-10 arasında puanlanan 4 kategoriden oluşmaktadır. FEV<sub>1</sub>, MMRC Dispne Skalası ve 6



DYT'inde yürünen mesafeye 0-3 arasında değişen değerler verilmiş. BMI için 0 ve 1 değerleri verilerek 0-10 arasında puanlanan BODE indeksi oluşturulmuştur. BODE indeksinin skorlaması tablo 2.6'da görölmektedir.

BODE indeksine göre yüksek değerler, herhangi bir nedene bağlı ve respiratuar nedenlere bağlı mortalite riskinin arttığını FEV<sub>1</sub>'den çok daha iyi öngörmektedir. Yüksek prediktif değerinin yanısıra BODE indeksinin hesaplanması basittir ve özel bir ekipmanda gerektirmez (42).

**TABLO 2.6. BODE İNDEKSİ**

DEğİŞKENLER	BODE İNDEKSİ DEğERLERİ			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% Beklenen)	≥65	50-64	36-49	≤35
6DYT yürüme mesafesi (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC Dispne Skalası	0-1	2	3	4
Beden Kitle İndeksi (BMI)	>21	≤21		

## 2.2. ENDOTEL

### 2.2.1. NORMAL ENDOTEL VE İŞLEVLERİ

Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir. 30 yıl öncesine kadar pasif bir bariyer zannedilen damar endotelinin özel fonksiyonları olduğunun fark edilmesi aterosklerotik sürecin anlaşılması ve tedavisine ivme kazandırmıştır. O zamandan bu yana yapılan araştırmalarda dolaşımdaki kanın temas ettiği organ olarak endotel tabakasının homeostazın sağlanması, damar tonusunun ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve hatta anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri olduğu saptanmıştır(43).

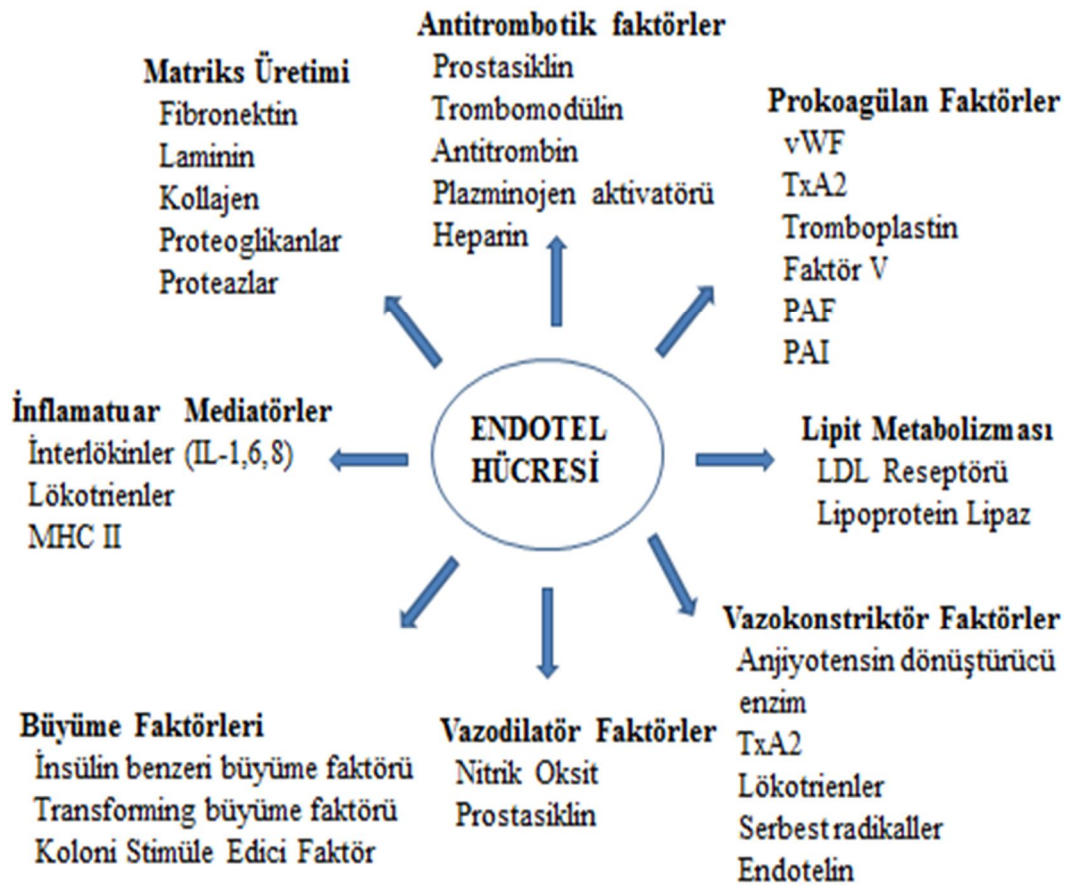
Dolaşımdaki kanla eşsiz uyumu ve nontrombojenik bir yüzey sağlama endotelin en önemli özelliklerinden biridir. Kuvvetli antitrombotik özelliği endotelin antikoagülan, profibrinolitik ve platelet inhibe edici etkilerinden kaynaklanır. Normal fizyolojik koşullarda endotel yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanları, trombomodulin, antitrombin, plazminojen aktivatörleri ve eikosanoidler antitrombotik bir ortam sağlar. Böylece kan akışkanlığı sağlanmış olur. Mekanik olarak ya da biyokimyasal nedenlerle endotel bütünlüğünün bozulması durumunda protrombotik durum ortaya çıkar. Endotel bu protrombotik etkiyi prokoagülan doku faktörleri, antifibrinolitik plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ve trombositleri aktive eden von Willebrand faktörü (vWF) ve platelet aktivasyon faktörü (PAF) ile sağlar (44,45).

Endotel ayrıca vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler vasıtasıyla vazoregülasyonu sağlar. Endotel kaynaklı major vazodilatör ajanlar nitrik oksit (NO) ve prostasiklidir. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ise PAF, ET-1 ve tromboksan A<sub>2</sub>'dir (TxA<sub>2</sub>). Endotel kaynaklı vazodilatörler aynı zamanda platelet inhibitörleri olup, vazokonstriktörler de platelet aktive edici özelliğe sahiptir (46,47).

Endotel tabakası damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişini de düzenler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel, doku

hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Ayrıca ürettikleri mitojenler ve büyüme faktörleri hasarlanmış damarın tamirinde önemli rol oynar (48,49). Endotel hücresinin fizyolojik özellikleri Şekil 2.3’de gösterilmiştir.

### ŞEKİL 2.3. ENDOTEL HÜCRESİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ



### 2.2.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel disfonksiyonu azalmış vazodilatör yanıt ile proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak tariflenir (50). NO biyoaktivitesinin azalması nedeniyle endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması endotel disfonksiyonunun bir bulgusudur. NO biyoyararlanımında azalma, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yapımında azalma, eNOS substrat veya kofaktör azlığında eNOS’u aktive

edecek hücresel sinyallerin azalması ya da reaktif oksijen radikalleri ile NO yıkım ürünleri ile oluşur (51).

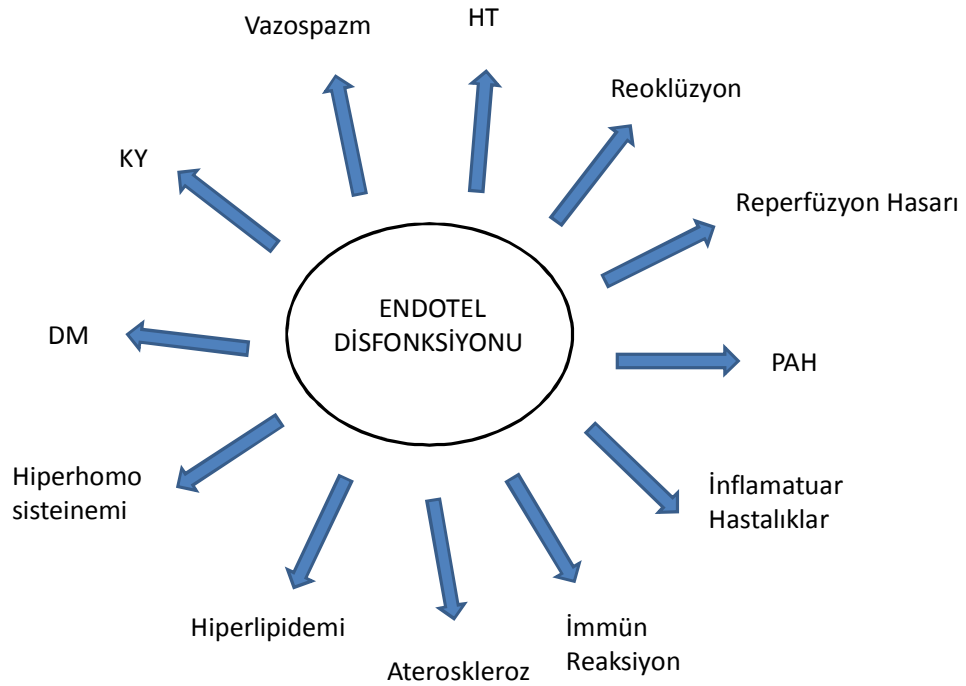
Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu, platelet adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO, vasküler tonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. Ek olarak, bazal koşullarda anjiotensin II ve ET-1 gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden eNOS enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP), flavin adenin dinükleotit (FAD), flavin mononükleotit (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. NO oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO-sentaz (NOS) izoformu vardır (52). Endotelyal NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı enzimlerdir. Bu enzimler intraselüler kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İNOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salgılanır. Kanın damar yüzeyinde makaslama kuvveti NO üretimini uyarır (53). NO endotelde oluşuktan sonra damar düz kasına diffüze olur ve burada çözünebilir guanilat siklaz emzimini aktive edip cGMP oluşumunu artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile,  $Ca^{+2}$  kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi  $Ca^{+2}$  miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (54).

### **2.2.3. ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

Endotel hasarı sıklıkla yüksek makaslama kuvveti (shear force) ya da oksidatif stres sonucu oluşur. Oksidatif stres NO biyoyaralanımını bozduğu gibi LDL oksidasyonuna da neden olur. Okside LDL subendotelyal boşluğa monosit ve T hücre göçünü arttırarak köpük hücrelerinin oluşumuna zemin hazırlar ve bu hücrelerin salgıladığı maddeler de oksidatif stresi artırır. Oluşan kısır döngü endotel hücresi ölümü, ekstraselüler matriks yıkımı ve vasküler düz kas proliferasyonuna neden olur. Sonuç olarak endotel disfonksiyonu önce subklinik, sonrasında semptomatik ateroskleroza ilerler (55).

Kesin moleküler mekanizma açıklığına kavuşmasa da pek çok hastalık ve klinik durum endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 2.4) (32). Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara, yaş ve ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Yeni risk faktörleri olarak tanımlanan metabolik sendrom, obezite, hiperhomosisteinemi ve CRP yüksekliğinin endotel disfonksiyonunda önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Ateroskleroza olan bireylerde endotel fonksiyonları bozulmuştur. Ayrıca endotel disfonksiyonu ilerideki HT, DM ve kardiyovasküler olay gelişiminin öngürülmesine yardımcı olur. Endotel disfonksiyonu ne kadar şiddetliyse kardiyovasküler hastalık riski o kadar yükselmektedir (56).

#### ŞEKİL 2.4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR



Vazokonstrüksiyon, koagülopati ve inflamasyon nedeniyle endotel disfonksiyonu varlığı miyokard iskemisi ve infarktüsü için de risk oluşturur. Alta

yatan kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak endotel disfonksiyonu hastada kötü prognoz işaretidir. Periferik damarlarda endotel disfonksiyonu olması koroner endotel disfonksiyonu ile paralellik gösterir. Bu durum endotel disfonksiyonunun sistemik bir hastalığın işareti olduğunu ve tüm damar yatağını etkilediğini gösterir (55).

#### **2.2.4. ENDOTEL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Aterosklerozun, belirtiler başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, belirtisiz vakalarda vasküler bozuklukların erken tanısı için yöntemler geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel işlev bozukluğu tanısı için endotele bağlı gevşemenin veya endotelden salınan ürünlerin erken gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (57).

İdeal olarak, endotel işlevini tespit edecek olan testin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik ateroskleroz riskini tespit edebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test olmadığı için çalışmalar endotel işlevinin dolaşan belirteçleri ve NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler üzerine yoğunlaşmıştır (58).

##### **2.2.4.1. ENDOTEL İŞLEVİNİN DOLAŞIMDAKİ BELİRTEÇLERİ**

###### **Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini kompetatif olarak inhibe eden endojen bir moleküldür. Koroner arter hastalarında ADMA seviyesinin arttığı, ADMA seviyesi ile endotel disfonksiyonu şiddetinin korele olduğu bildirilmiştir. ADMA seviyesi yüksek olanlarda kardiyak hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, hiperkolesterolemi, karotis intima media kalınlığında artış, şiddetli periferik arter hastalığı daha sık görülür. Sonuçlar ADMA'nın endotel disfonksiyonuna neden olduğunu öne sürmektedir (50,59).

## **Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1)**

Plazminojeni plazmine çeviren bir proteaz inhibitörü olan t-PA, endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve salgılanır. t-PA üretimi stres, bradikinin, sitokinler ve trombin ile doğrudan ilişkilidir. Bu madde, fibrinolizisin önemli bir düzenleyicisi olan PAI-1 tarafından inhibe edilir. Normal bir endotelde, t-PA ile PAI-1 arasında hassas bir denge bulunmaktadır (60).

### **Adezyon Molekülleri**

Aterosklerozun başlangıcındaki mekanizma, monositlerin endotel üzerinde toplanması ve sonrasında endotel hücre yüzeyinde, başta E-selektin, intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) olmak üzere adezyon moleküllerinin artışıdır (61).

## **2.2.4.2. NİTRİK OKSİT BAĞIMLI VAZOAKTİVİTEYİ GÖSTEREN İŞLEVSEL TESTLER**

### **İnvaziv Koroner Testler**

İnsan koroner dolaşımında in vivo endotel fonksiyonunun değerlendirilebileceğini ilk kez Ludmer ve arkadaşları göstermişlerdir (62). Buna göre giderek artırılan asetilkolin konsantrasyonları doğrudan koroner arterlerin içine infüze edildiğinde, angiografik olarak normal koroner arterleri bulunan kişilerde gevşeme olurken, angiografik olarak ateroskleroz kanıtları bulunan hastalarda asetilkoline yanıt olarak paradoks vazokonstriksiyon oluşmuştur. Ayrıca N<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginine (L-NMMA) gibi NOS inhibitörlerinin uygulanması asetilkoline verilen vazodilatör yanıtı ortadan kaldırmaktadır. Yukarıdaki bulgular asetilkolinin normal damar endotelinden NO salınımını uyararak vazodilatasyon yaptığını, endotel disfonksiyonu olduğunda ise NO biyoaktivitesinin az olması ve asetilkolinin düz kaslara direk etkisi nedeniyle vazokonstriksiyona ya da yetersiz vazodilatasyona neden olduğu şeklinde açıklanabilir (63).

Koroner endotel yanıtının değerlendirilmesi endotel disfonksiyonu için altın standart testtir. Bu testte koroner arter çapında, akım hızında ve damar direncinde intrakoroner asetilkolin ve nitrogliserin infüzyonu sonrası oluşan değişiklikler kaydedilir. Vazodilatasyon ve akım yanıtı epikardiyal ve mikrovasküler endotel fonksiyonlarını gösterir (63).

### **İnvaziv Ön Kol Pletismografi Yöntemi**

Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotel bağımsız damar genişletici madde enjeksiyonu -sıklıkla asetilkolin- ve daha sonra pletismografi teknikleri ile ön kolun akımının değerlendirilmesine dayanır. Deneysel olarak elde edilen akım ile bazal ön kol akımı oranlanarak sonuçlar bulunur. Genel olarak uygulanan yöntemde NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ya bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ya bağımlı temel akım ölçülür. Ancak, invaziv ve zahmetli bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmez (64).

### **Ultrasonografik Yöntem**

Endotel disfonksiyonu ölçümünün en popüler yöntemidir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvaziv bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için optimal şartlar önceden oluşturulmalıdır. Bu nedenle işlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir.

Brakial arterde akımı uyarmak için bir tane sfıgmomanometre antecubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfıgmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfıgmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Daha sonra indirildiğinde brakial arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Brakial arterin 2-D görüntüleri longitudinal planda alınır. Arterin santral kesiminde akım hızı (PW) doppler ile değerlendirilir. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde çap akım bağımlı genişleme (ABG) olarak alınır (65).



NO döz kas içine difüze olan nitrogliserinden (NTG) üretilir. Endotelden bağımsız vazodilatasyon için ABG'den sonra 10 dk geçmesi gerekir. Sonra hastaya 0.4 mg nitrogliserin sprey verilir. Maksimal vazodilatasyon NTG'den sonra 3. ve 4. dakikalarda ortaya çıkar. Bazal çap ile NTG verilmesinden sonra ölçülen çap nitrat bağımlı genişleme (NBG) olarak alınır (65).

### 2.3. ARTERİYEL SERTLİK

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elemanlardaki değişikliklerin dinamik ve karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkar (66). Arteriyel sertlik, sigara içimi, hiperkolesterolemi, diyabet ve hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak gelişir (67). Arteriyel sertliği etkileyen değişkenler tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Artmış arteriyel sertlik, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (68). Arteriyel sertlik mortalitenin bir belirteci olmasının yanı sıra böbrek hastalığı, inme, demans, kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (69).

Artmış arterial sertlik kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir prediktörüdür. Arterial sertlik, aortik nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi ve periferel (brakial) nabız basıncını içeren ölçümlerle non invaziv olarak değerlendirilebilir (70). Ayrıca fotopletismografik yöntemle parmak ucundan hızlı ve basit bir şekilde stiffness indeksi ölçülebilir (71). Aortik nabız dalga hızının, arterial sertlik için klinik olarak en uygun ölçüm olduğu düşünülmektedir ve bağımsız olarak kardiyovasküler riski göstermektedir (70). Stiffness indeksinin, yaş ve kan basıncı ile olan ilişkisi nabız dalga hızının, yaş ve kan basıncı ile olan ilişkisine benzerdir. Bu da stiffness indeksi ve nabız dalga hızının benzer faktörlerden etkilendiği düşüncesini desteklemektedir (71). Arterial sertlik gelişimi, kompleks ve tam olarak anlaşılammış bir süreçtir. Damar duvar yapısı ve fonksiyonunu düzeltmek için endotelyal hücreler ve düz kas hücreleri extraselüler matriks ile etkileşimde bulunmaktadır (72). KOAH’da artmış arterial sertlik, kronik sistemik inflamasyonu da içeren çok sayıda faktöre bağlı olabilir (70,72). KOAH’da anormal vasküler sertlik, difüz subklinik ateroskleroz veya hem akciğer parankimi hem de aorta gibi büyük damarların adventisya tabakasında bulunan elastindeki primer anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir (73). Elastin bozulması, akciğerlerde alveolar bağlanmalarda hasar, kompliansta azalma ve amfizeme yol açar. Arterlerde ise yaşa bağlı olarak elastin bozulması artmış kollajen, genişlemiş ve kalınlaşmış arterler ile artmış arterial sertliğe yol açar (74).

**TABLO 2.7. ARTERİYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN DEĞİŞKENLER**

---

1. İleri yaş
  2. Erkek cinsiyet
  3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri
    - Hipertansiyon
    - Koroner arter hastalığı
    - Periferik arter hastalığı
    - Kalp yetmezliği
    - Endotel işlev bozukluğu
  4. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar
    - Diyabet
    - Dislipidemi
    - Metabolik sendrom
    - Hipotiroidizm
    - Hiper homosisteinemi
  5. Beslenme ve yaşam tarzı
    - Yüksek oranda tuz tüketimi
    - Obezite
    - Sigara, alkol tüketimi
    - Kahve, kafein
    - Sedanter yaşam tarzı
  6. Diğer nedenler
    - Genetik
    - Menapoz
    - Enflamasyon
    - Uyku apne sendromu
    - Ailesel aterosklerotik hastalık
-

Arterial sertliğin hastalık sürecinde erken ortaya çıktığı ve azalan akciğer fonksiyonları ile arttığı ileri sürülmektedir (70). Arterial sertlik, FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'sinden küçük olan hastalarda, FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'sinden büyük olanlarla karşılaştırıldığında daha fazla artmıştır (70,75). KOAH hastalarında amfizem şiddeti arteriyal sertlik ile ilişkili bulunmuştur (74).

Sistemik inflamasyon ve arterial sertlik arasındaki bağlantının mekanizması bilinmemektedir. Fakat sistemik inflamasyonun endotel disfonksiyonu ile olan ilişkisi, azalmış NO biyoyararlanımı, vasküler düz kas proliferasyonu, aterogenez, ve kollajeni içeren daha az elastik yapısal proteinlerin artmış sentezinden dolayı arterial sertliği artırıyor olabilir (70).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Nisan 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran stabil 50 erkek KOAH hastası ve hasta grubu ile yaş açısından uyumlu olan ve hava yolu obstrüksiyonu bulunmayan 50 erkek kontrol grubu olarak alındı.

KOAH tanısı GOLD kriterlerine göre (1) 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 (76).

Spirometrik testleri yapamayan hastalar, son 1 ay içinde KOAH atağı geçirenler, bilinen başka bir akciğer hastalığı bulunanlar, yürümeye engel alt ekstremitte problemi olanlar ve son 1 ay içinde unstabil anjina ve miyokard infarktüsü öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

### 3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastalar yaş, meslek, sigara öyküsü, hastalık süresi, semptomlar, eşlik eden hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandıktan sonra, fizik muayeneleri yapıldı.

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek, beden kitle indeksi (BMI) kilo (kg)/boy (metre)<sup>2</sup> hesaplandı ve kaydedildi. Hastaların bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Hastaların nefes darlığı şiddetleri MMRC dispne skalası ile değerlendirildi. Hastaların spirometri ölçümleri, kliniğimiz solunum fonksiyon testi laboratuvarında Microlab 3500 spirometri cihazı kullanılarak yapıldı. FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, MEF ve PEF değerleri ölçüldü.

### 3.3. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Egzersiz kapasitesini değerlendirmek için Amerikan Toraks Derneği (ATS) önerilerine göre 6 dakika yürüme testi yapıldı. Hastalar test öncesinde 10 dakika dinlendirilip elektrokardiyografileri (EKG) çekildikten sonra kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test öncesinde ve sonrasında aynı pulse oksimetri cihazı ile hastaların oksijen saturasyonları ölçüldü ve kaydedildi. Test tekniği hakkında hastalara bilgi verildi. 6 dakika içinde yürüyebildiği kadar çok mesafeyi yürümesi gerektiği belirtilerek, gerektiğinde durup dinlenebileceği ve yürüyebilir duruma gelir gelmez tekrar yürümeye başlaması gerektiği belirtildi. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedildi.

### 3.4. BODE İNDEKSİ

Hastaların FEV<sub>1</sub> değerlerine, MMRC dispne skalası değerlerine ve 6 dakikada yürüdükleri mesafeye göre 0-3 arasında değişen değerler ve BMI ölçümlerine göre 0 veya 1 değeri verilerek 0-10 arasında puanlanan BODE indeksleri hesaplandı.

### 3.5. ENDOTEL İŞLEVİNİN ÖLÇÜMÜ

Akım Bağımlı Genişleme (ABG), General Electric Vivid 5 Ekokardiyografi Cihazı ve 12L prob ile brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem oda sıcaklığında 15 dakika istirahatten sonra yapıldı. ABG ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Brakial arter longitudinal düzlemde, antekubital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı ve görüntünün en iyi olduğu bölgeden uzunlamasına olarak doppler kayıtları alındı. Sonrasında lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2-D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG monitorizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın

sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar doppler ölçümleri alındı ve cihazın otomatik ölçüm sistemiyle kaydedildi. Doppler ölçümünden sonra tekrar 2-D görüntüleri alındı. 2-D görüntülerinden 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Akıma Bağımlı Genişleme Yanıtı=ABGY) olarak kaydedildi. ABG, bazal damar çapına (BÇ) göre % artış olarak ifade edildi.

ABG,  $ABG\% = \frac{(ABGY - BÇ)}{BÇ} \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

Nitrat Bağımlı Genişleme (NBG) ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için manşon indirildikten sonra 10-15 dakika beklendi. Dilaltı nitrogliserin puf sonrası doppler ve çap ölçümleri tekrarlandı. Lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı ve NBG yüzdesi hesaplandı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı NBGY=Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı olarak kaydedildi.

NBG,  $NBG\% = \frac{(NBGY - BÇ)}{BÇ} \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

### 3.6. ARTERİYAL SERTLİĞİN ÖLÇÜMÜ

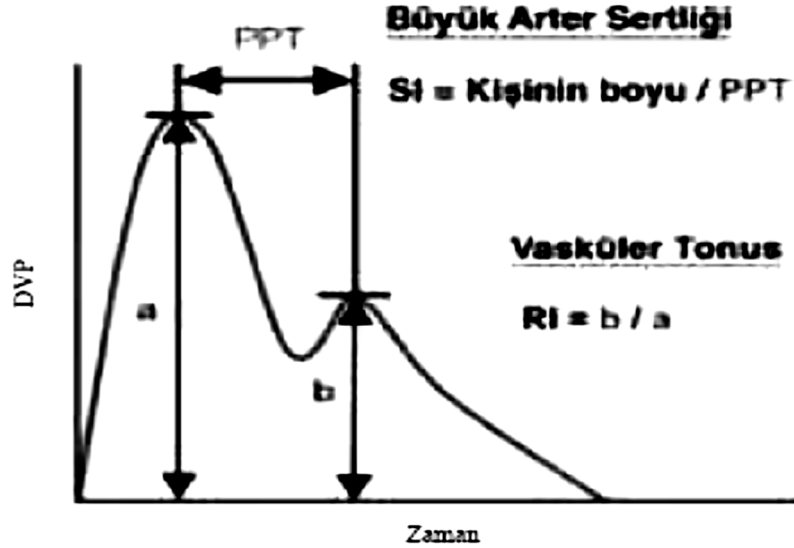
Bütün hastaların 15 dakika supin ya da oturur vaziyette istirahat sonrası kan basınçları cıvalı sfingomanometreyle ölçüldü. Sonrasında parmaktan Pulse Trace PCA cihazıyla arteriyal sertlik ölçümleri fotopletismografik olarak alındı . Pulse Trace cihazı, kısa bir kayıttan (10-30 saniye) sonra ortalama nabız hesaplar ve şekilde görüldüğü gibi stiffness indeksi (SI) ve refleksiyon indeksinden (RI) oluşan tipik bir nabız dalga formu oluşturur (Şekil 3.1).

SI, büyük arter sertliğinin ölçümüdür. Refleksiyon indeksi ise küçük arterlerin vasküler tonusunun bir ölçümüdür. Sistolik eğilme noktasından veya ilk pikten ikinci pike veya eğilme noktasına kadarki zaman (PPT), büyük arterlerdeki nabız dalga hızı (PWV) ile yakından ilişkilidir.

Sertlik (Stiffness) indeksi (SI) kişinin boyunun PPT'ye bölünmesiyle hesaplanır.

Refleksiyon indeksi (RI) ikinci pikin yüksekliği veya eğilme noktasının ilk pikin yüksekliğine bölünmesi ile hesaplanır (71,77).

### ŞEKİL 3.1. NABIZ DALGA ANALİZİ ÖRNEĞİ



### 3.7. EKOKARDİYOGRFİK DEĞERLENDİRME

Her hastaya 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. Hastaların myokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı.

MPI, global sol ventrikül performansını gösteren basit bir testtir. Doppler incelemede örnek nokta sol ventrikül çıkış yolu ile mitral kapak arasına yerleştirilir. Kaydedilen doppler trasesinden hesaplanan izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamı, aynı trasede bulunan ejeksiyon zamanına (ET) bölünerek myokardiyal performans indeksi bulunur.

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$



Sistolik disfonksiyonda izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve ejeksiyon zamanı uzamıştır. Diyastolik disfonksiyonda ise artan interventriküler relaksasyon zamanıdır. Normalde MPI 0.39 +/- 0.05'tir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyonda artar. 0.50'yi geçerse anormal olarak kabul edilir (78,79).

### **3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İki grubun sosyodemografik ve antropometrik özelliklerinin ortalamaları Student t testi, Yates Ki-kare testi ve Fischer Exact testi ile karşılaştırıldı. İki grubun solunumsal ve kardiyovasküler değerlendirmelerinin ortalamaları Mann Whitney U testi ve Student t testi ile karşılaştırıldı. Olgu grubundaki hastaların KOAH evreleri, BODE indeksi, ABG, NBG, BKİ, SI, FEV<sub>1</sub>, MMRC ve 6DYT değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Analiz sonuçları, ortalama ± standart sapma (Ort±SS) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

### **3.9. ETİK KURUL ONAYI**

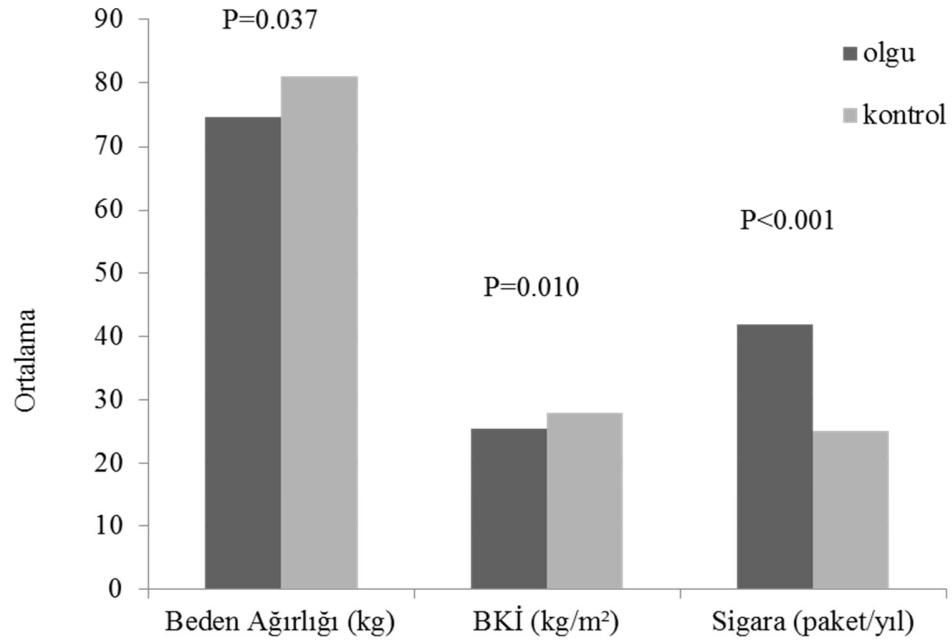
Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 12.04.2010 tarih ve 2010/005 sayılı etik kurul onayı almıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızdaki olgu ve kontrol gruplarının yaş, boy, bel çevresi/kalça çevresi oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubundaki bireylerin beden ağırlığı ( $p=0.037$ ) ve BKİ ( $p=0.010$ ) değerleri, olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Olgu grubundaki bireylerin sigara kullanım (paket/yıl) düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.001$ ). İki grubun HT, DM ve HPL varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

**TABLO 4.1. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA A. SOSYODEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER B. KOMORBİDİTE ÖZELLİKLERİ**

GRUPLAR				
A		Olgu Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	P
Yaş (yıl)		59.02±8.62	59.18±8.58	0.926
Boy (m)		1.71±0.06	1.70±0.07	0.759
Beden Ağırlığı (kg)		74.64±15.98	81.02±14.16	<b>0.037</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		25.53±4.63	27.97±4.70	<b>0.010</b>
Bel Çevresi/Kalça Çevresi oranı		0.92±0.04	0.93±0.03	0.223
Sigara (paket/yıl)		41.80±12.71	25.18±15.09	<b>&lt;0.001</b>
B	N (%)			
HT	Var	11 (22)	8 (16)	0.610
	Yok	39 (78)	42 (84)	
DM	Var	3 (6)	4 (8)	1.000
	Yok	47 (94)	46 (92)	
HPL	Var	6 (12)	4 (8)	0.739
	Yok	44 (88)	46 (92)	



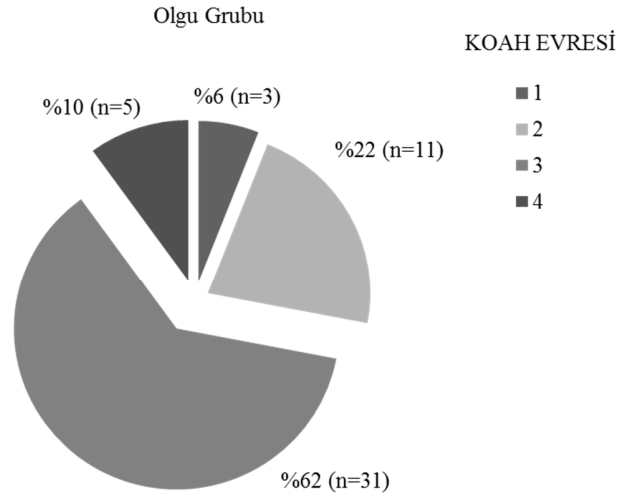
#### ŞEKİL 4.1. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA BEDEN AĞIRLIĞI, BKİ VE SİGARA KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Olgu grubundaki bireylerin FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub> (%), FVC (L), FVC (%), MEF (L/sn), MEF (%), PEF (L/sn) ve PEF (%) değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0.001) (**Tablo 4.2**).

**TABLO 4.2. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ**

	GRUPLAR										
	Olgu Grubu (n=50)					Kontrol Grubu (n=50)					P
	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	
FEV <sub>1</sub> (L)	1.46	0.53	1.40	0.56	3.24	3.20	0.56	3.22	1.59	4.40	<0.001
FEV <sub>1</sub> (%)	46.54	15.66	43.50	21	90	102.60	11.01	102.50	82	132	<0.001
FVC (L)	2.44	0.71	2.45	1.10	4.68	3.68	0.72	3.67	1.81	5.24	<0.001
FVC (%)	61.92	16.97	61.50	32	101	93.28	11.49	92	68	119	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	59.28	8.63	61	41	72	87.20	6.59	87	73	100	<0.001
MEF (L/sn)	0.84	0.38	0.78	0.16	2.07	3.47	1.02	3.31	1.18	6.02	<0.001
MEF (%)	24.08	10.53	22	5	57	102.86	24	98.50	56	159	<0.001
PEF (L/sn)	266.98	105.17	258	117	576	485.76	92	491	252	684	<0.001
PEF (%)	54.92	19.99	54	26	113	101.36	16.39	103	68	131	<0.001

Olgu grubu GOLD evrelerine göre gruplandırıldığında hastaların %62'si (n=31) Evre 3, %22'si (n=11) Evre 2, %10'u (n=5) Evre 4 ve %6'sı (n=3) Evre 1 KOAH olarak saptandı (Şekil 4.2).

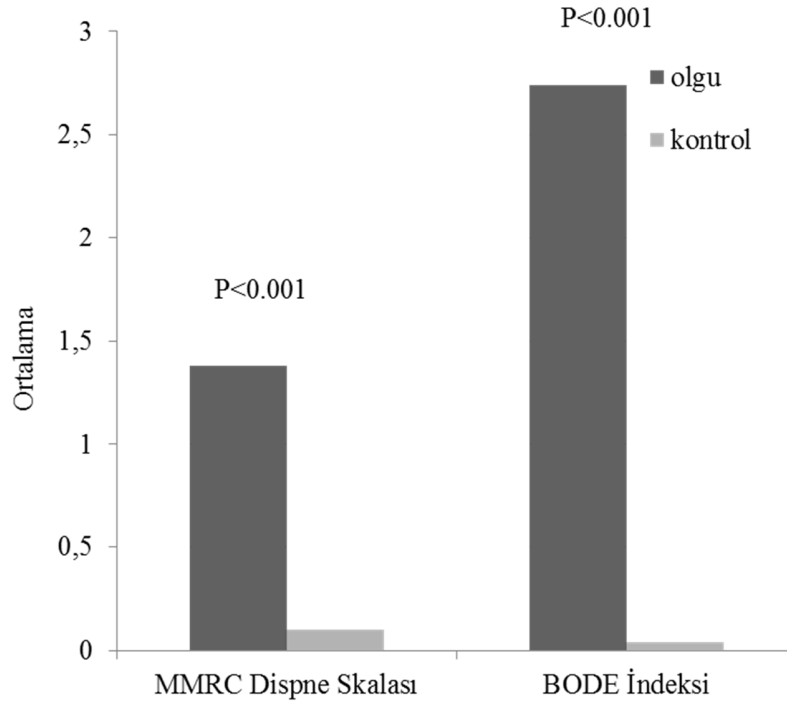


**ŞEKİL 4.2. OLGU GRUBUNUN KOAH EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMI**

Olgu grubundaki bireylerin MMRC dispne skalası ve BODE indeksi ( $p<0.001$ ) değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

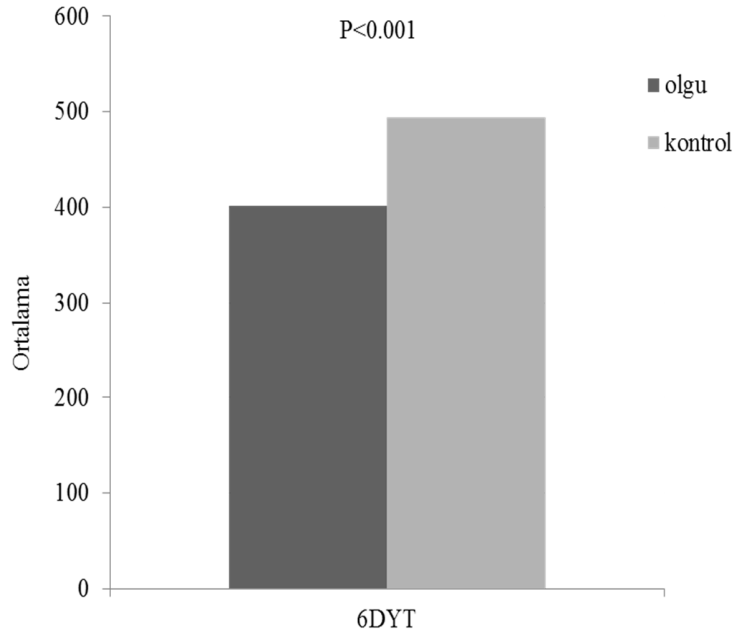
**TABLO 4.3. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MMRC, BODE İNDEKSİ VE 6DYT DEĞERLERİ**

	GRUPLAR										
	Olgu Grubu (n=50)					Kontrol Grubu (n=50)					P
	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	
MMRC	1.38	0.78	1	0	3	0.10	0.30	0	0	1	<0.001
BODE	2.74	1.70	3	0	7	0.04	0.20	0	0	1	<0.001
6DYT	402.06	64.15	406.50	234	512	493.72	54.66	491	384	620	<0.001



**ŞEKİL 4.3. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MMRC DİSPNE SKALASI VE BODE İNDEKSİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

6DYT deęerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ) dūřuktū (**Tablo 4.3, Őekil 4.4**). Olgu grubunda 6DYT öncesi ve sonrası pulse oksimetre ile ölçülen saturasyon deęerleri ( $p<0.001$ ) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dūřuktū (**Tablo 4.4**).

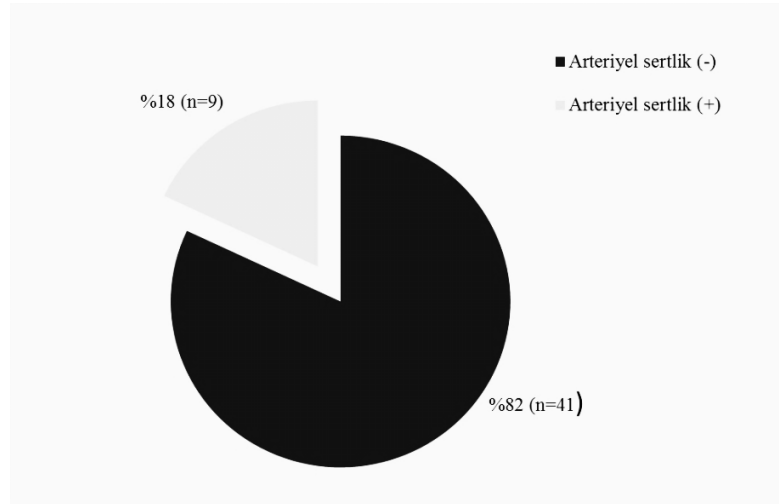


**ŞEKİL 4.4. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ DEğERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TABLO 4.4. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA 6DYT ÖNCESİNDE VE SONRASINDA SATURASYON DEĞERLERİ**

	GRUPLAR										P
	Olgu Grubu (n=50)					Kontrol Grubu (n=50)					
	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	
6DYT öncesi saturasyon	93.24	2.33	94	88	97	95.34	2.97	96	84	99	<0.001
6DYT sonrası saturasyon	91.16	4.24	93	79	97	95.54	2.96	96	84	108	<0.001

Olgu grubundaki 9 kişide arteriyel sertlik saptadık. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde arteriyel sertlik yoktu (Şekil 4.5).



**ŞEKİL 4.5. OLGU GRUBUNDAKİ HASTALARIN ARTERİYEL SERTLİK SIKLIĞI**

İki grubun kalp atım hızı (HR), fotopletismografik yöntemle ölçülen arteriyel sertlik parametreleri (SI, RI, PPT), brakial arterin ultrasonografik ölçümü ile elde edilen bazal çap (BÇ), akıma bağlı genişleme yanıtı (ABGY), nitrat bağımlı genişleme yanıtı (NBGY), ekokardiyografi ile ölçülen izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT),

ejeksiyon zamanı (ET) ve myokardiyal perfüzyon indeksi (MPI) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı.

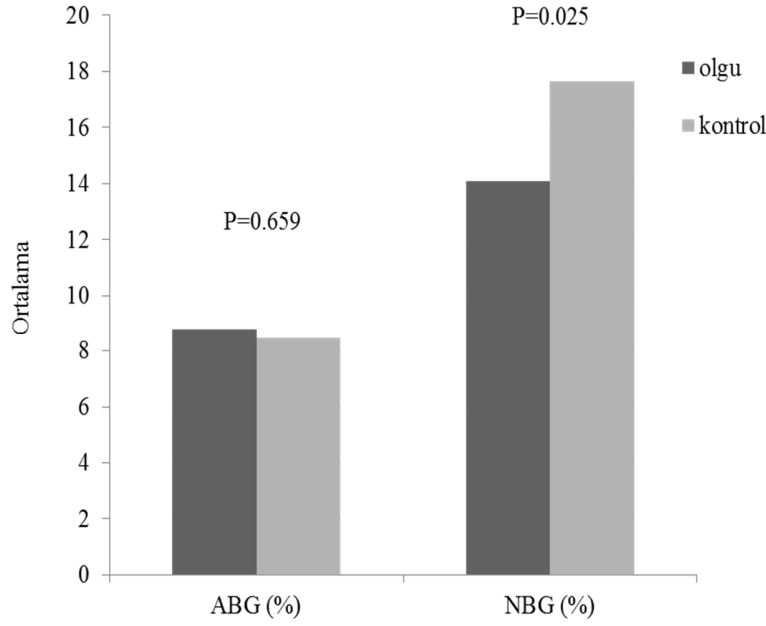
Öte yandan endotel disfonksiyonunu gösteren Akım Bağımlı Genişleme (ABG) değeri iki grup arasında benzer bulunurken, olgu grubundaki bireylerin Nitrat Bağımlı Genişleme (NBD) değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.025$ ). Olgu grubundaki bireylerin izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.029$ ) (Tablo 4.5, Şekil 4.6).

**TABLO 4.5. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRMELERE AİT PARAMETRELER**

	GRUPLAR										
	Olgu Grubu (n=50)					Kontrol Grubu (n=50)					P
	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	
HR (/dk)	78.26	13.39	77.50	49	100	79.86	13.81	80	49	102	0.512
<b>Arteriyel Sertlik</b>											
SI†	8.96	2.38	8.90	4.05	14.07	9.98	3.01	9.45	5.95	22.08	0.081
RI†	59.95	15.84	62	16	83	65.56	16.88	71	15	95	0.057
PPT (sn) †	204.66	56.29	200	118	367	184.06	47.87	179.50	77	296	0.109
<b>Endotel Fonksiyonları</b>											
BÇ	3.96	0.46	3.94	2.65	5.47	3.93	0.55	3.91	2.84	5.45	0.764
ABGY	4.30	0.47	4.28	3.15	5.50	4.26	0.55	4.30	2.95	5.52	0.648
NBGY	4.51	0.49	4.50	3.15	5.76	4.61	0.56	4.51	3.34	5.79	0.373
ABG (%)	8.80	6.11	7.81	0.55	26.28	8.48	6.73	7.38	0.57	37.39	0.659
NBG (%)	14.10	6.61	13	4.47	31.38	17.65	8.19	17.25	5.10	45.99	<b>0.025</b>
<b>EKO bulguları</b>											
IVRT	74.15	23.52	73.94	33.27	144	72.80	26.75	72.09	33.27	140.48	0.669
IVCT	68.57	25.18	66.77	29.57	133.09	56.86	17.59	55.45	18.48	118.30	<b>0.029</b>
ET	268.5	44.0	264.3	171.9	358.6	270	40.3	266.2	173.8	377.1	0.863
MPI	0.55	0.17	0.54	0.20	0.89	0.49	0.17	0.48	0.23	1.11	0.072

†Olgu grubuna 41 birey dahil edilmiştir.





#### ŞEKİL 4.6. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA ABG VE NBG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

BODE indeksi ile KOAH evresi ( $r=0.699$ ,  $p<0.001$ ) ve MMRC ( $r=0.618$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif orta düzey ilişki bulunurken, BODE indeksi ile BKİ ( $r=-0.281$ ,  $p=0.048$ ) ve 6DYT ( $r=-0.499$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif zayıf ilişki saptandı.

MMRC ile KOAH evresi arasında ( $r=0.390$ ,  $p=0.005$ ) ve FEV<sub>1</sub>(L) ile BKİ ( $r=0.392$ ,  $p=0.005$ ) arasında pozitif zayıf ilişki saptandı.

FEV<sub>1</sub>(L) ile KOAH evresi ( $r=-0.834$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif yüksek ilişki saptanırken, FEV<sub>1</sub>(L) ile BODE indeksi ( $r=-0.698$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif orta düzey ilişki ve FEV<sub>1</sub>(L) ile MMRC ( $r=-0.387$ ,  $p=0.006$ ) arasında negatif zayıf ilişki saptandı.

SI ile değerlendirilen hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmazken, NBG (%) ile ABG (%) ( $r=0.620$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif orta düzeyde ilişki bulundu (**Tablo 4.6**).

**TABLO 4.6. OLGU GRUBUNDAKİ HASTALARIN KOAH EVRELERİ, BODE İNDEKSİ, ABG, NBG, BKİ, SI, FEV<sub>1</sub>, MMRC VE 6DYT PARAMETRELERİNİN İLİŞKİLERİ**

		KOAH EVRE	BODE	ABG (%)	NBG (%)	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	SI	FEV <sub>1</sub> (L)	6DYT (m)
<b>BODE</b>	r	<b>0.699</b>							
	p	<b>&lt;0.001</b>							
<b>ABG (%)</b>	r	0.077	0.040						
	p	0.595	0.783						
<b>NBG (%)</b>	r	0.057	-0.011	<b>0.620</b>					
	p	0.694	0.942	<b>&lt;0.001</b>					
<b>BKİ(kg/m<sup>2</sup>)</b>	r	-0.221	<b>-0.281</b>	-0.122	0.014				
	p	0.123	<b>0.048</b>	0.399	0.924				
<b>SI</b>	r	0.023	0.084	-0.043	-0.208	-0.138			
	p	0.884	0.602	0.791	0.192	0.389			
<b>FEV<sub>1</sub>(L)</b>	r	<b>-0.834</b>	<b>-0.698</b>	-0.084	0.021	<b>0.392</b>	-0.057		
	p	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.564	0.887	<b>0.005</b>	0.723		
<b>6DYT (m)</b>	r	-0.146	<b>-0.499</b>	-0.200	-0.132	0.170	0.214	0.244	
	p	0.312	<b>&lt;0.001</b>	0.165	0.363	0.239	0.180	0.088	
<b>MMRC</b>	r	<b>0.390</b>	<b>0.618</b>	0.093	0.135	0.159	0.160	<b>-0.387</b>	-0.259
	p	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.521	0.348	0.270	0.316	<b>0.006</b>	0.070

## TARTIŞMA

KOAH'lı hastalar solunumsal nedenlerden daha çok kardiyovasküler nedenler ve akciğer kanseri nedeniyle ölmekte olup, bu hastalarda inme ve koroner kalp hastalığından daha yüksek morbidite ve mortalite görülmektedir (80). Bu çalışmada KOAH'la ilişkili artmış kardiyovasküler riskin mekanizmalarını araştırmak için arteriyel sertliğin, endotel fonksiyonlarının ve ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirildiği kapsamlı bir kardiyovasküler inceleme yapıldı.

Yaş, cinsiyet, sigara, kolesterol ve sosyoekonomik nedenleri içeren kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltilmiş değerlendirmelerden sonra da FEV<sub>1</sub> ile ölçülen hava akımı kısıtlanmasının kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Ancak, KOAH ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu biyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (82). Arteriyel sertlik KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler riskin hem önemli bir belirteci hem de önemli bir nedeni olabilmektedir (70). Arteriyel sertlik kardiyak afterloadu arttırmakta, koroner kan akımını bozarak koroner perfüzyonu azaltmakta ve subendokardiyal iskemiye yol açarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır (83). Buna ilaveten, sol ventrikül afterloadındaki artış iyi bilinen bağımsız kardiyovasküler bir risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofisine ilerlemektedir (84). Öte yandan kronik sistemik inflamasyon KOAH'da mevcut arteriyel sertlikteki artışın önemli bir belirleyicisi olabilir. Dolayısıyla sistemik inflamasyon kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olup, KOAH ile ilişkili artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu düşünülmektedir (85). Stabil KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile birlikte dolaşımdaki IL-6 ve CRP düzeyleri artmakta ve bu da aterosklerotik plak oluşumu ve rüptüründe rol oynamaktadır (86).

Bizim çalışmamızda fotopletizmografik yöntemle ölçülen arteriyel sertlik parametreleri (SI, RI, PPT) olgu grubu ve kontrol grubunda benzer olmakla birlikte, olgu grubunda 9 kişide direk arteriyel sertlik saptanmış olup kontrol grubunda hiçbir olguda arteriyel sertlik saptanmamıştır. İngiltere'de Maclay ve arkadaşlarının KOAH'lı hasta grubunu sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı bir

çalışmada carotis-femoral (aortik) nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ölçümleri ile arteriyel sertlik değerlendirilmiş ve KOAH'lı hasta grubunda arteriyel sertlik ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde önerilen altın standart ölçüm yöntemi carotid-femoral nabız dalga hızı ölçümleridir (72). Bizim kullandığımız ölçüm yöntemi farklı olmakla birlikte sonuçlarımız bu çalışmadaki bulguları destekler niteliktedir.

Zureik ve arkadaşlarının sağlıklı erkeklerde yaptıkları bir çalışmada nabız dalga hızı ölçümleri FEV<sub>1</sub> ve FVC ile negatif ilişkili bulunmuş olup, obstrüktif ve restriktif akciğer patolojilerinin bu ilişkiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (87). Her iki durum için de yaş en önemli belirleyici olup, solunum fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili fizyolojik değişiklikler arteriyel yaşlanma ile yakın olarak paralellik gösteriyor olabilir (88,89). Bizim çalışmamızda kontrol grubu hasta grubu ile yaş açısından uyumlu olup, yaş ortalaması 59 yıl olarak hesaplanmıştır. Direk arteriyel sertlik saptadığımız 9 hasta dışındaki hastalarda arteriyel sertlik parametrelerinde kontrol grubuyla benzer bulgular saptanmış olması belki de sadece yaşın etkilerine bağlı olabilir. Yaş arteriyel sertliği etkileyen önemli bir faktör olup, bizim çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki sonuçlarda yaşın güçlü bir prediktör konumuna geldiğini düşündürmektedir.

Hipoksi ile arteriyel sertlik ilişkisi tam olarak bilinmemekte olup, hipoksemi sistemik inflamasyon üzerine olan etkisi ile arteriyel sertliği etkileyebilir (90). Yapılan çalışmalarda, arteriyel sertlik sağlıklı bireylerde CRP ile pozitif olarak ilişkili görülürken (91), Sabit ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KOAH popülasyonunda IL-6 düzeyleri nabız dalga hızı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada artmış arteriyel sertliğin hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). KOAH'da görülen artmış sistemik inflamasyon arteriyel sertlikteki artıştan sorumlu tutulabilir (92). Akut sistemik inflamasyon örneği olarak salmonella typhi aşısının kullanıldığı bir çalışmada inflamasyonun arteriyel sertliği ciddi bir şekilde arttırabildiği gösterilmiştir (93). Mills ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, serum CRP düzeyleri augmentasyon indeksi ile korele olup, KOAH'lılarda 3 kat

yüksek bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda CRP ve diğer markerlar çalışılmadığı için sistemik inflamasyon ile arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Arteriyel perfüzyonun kalitesi kas performansını etkilemektedir. Periferik arteriyel kan basıncındaki azalmanın ve arteriyel sertlikteki artışın bacakların fiziksel performansındaki kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fransa’da yapılan KOAH’lı hasta grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, spirometri, akciğer volümleri, 6DYT ile egzersiz kapasitesi ve arteriyel sertlik ölçümleri değerlendirilmiştir. Bütün solunumsal parametreler ve 6DYT ile değerlendirilen fiziksel egzersiz performansı KOAH grubunda bozulmuş olarak bulunmuştur. Nabız dalga hızı ölçümleri KOAH grubunda anlamlı olarak yüksek ölçülmüş olup FEV<sub>1</sub> ve 6DYT ile ilişkili bulunmuştur (95). Bizim sonuçlarımızda da beklendiği üzere, BODE indeksi, MMRC dispne skalası ve 6DYT ölçümleri KOAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulmuş olup, bu çalışmadaki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

KOAH’da egzersiz intoleransının sedanter yaşam tarzı, malnutrisyon, steroid myopatisi, kronik hipoksemi ve hiperkapniye bağlı kas hasarı, elektrolit imbalansı, komorbid durumlar başta olmak üzere birçok olası nedeni vardır. KOAH’ta periferik arteriyel bozukluğun egzersiz intoleransına etkisi oldukça fazla gibi görünmektedir (95). Bu nedenle bizim çalışmamızda da 6DYT değerlerinin KOAH grubunda daha düşük bulunmasının olası bir nedeni de periferik arteriyel bozukluk bulunmasıdır.

Arteriyel sertlik ekstraselüler matriks, vasküler düz kas ve endotelin etkileşimi ile gelişirken, rezistans damarlarda kan akımı, esas olarak vasküler düz kas ve endotel tarafından düzenlenmektedir (83). KOAH’da anormal vasküler sertlik diffüz subklinik ateroskleroz nedeniyle veya akciğer parankimi ve aorta gibi büyük damarların adventisya tabakasında bulunan elastindeki primer bozukluğa bağlı gelişebilir (73). Hem amfizematöz akciğerler hem de stiff arterlerdeki bağ dokusunda elastin fragmantasyonu ve kollajen değişiklikleri bulunmaktadır. Akciğerlerde elastindeki yapısal bozulma alveoler yapıların

kaybına, azalmış kompliansa ve amfizeme neden olurken, arterlerde ise artmış kollajen, daha geniş, kalın arterler ve artmış arteriyel sertlikle ilişkilidir (83,96).

Bununla birlikte insanlarda, jelatinaz B (Matriks metalloproteinaz-9) (MMP-9) polimorfizmi artmış arteriyel sertlik riski yanında üst lob amfizemi ile ilişkilidir (97,98). Amfizemli bireylerde bronkoalveolar lavajda ve balgamda artmış MMP-9 düzeyleri görülürken, arteriyel sertlikte MMP-9 serum düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (99,100). Bu nedenle, amfizematöz fenotipli KOAH hastalarının, akciğer, cilt ve arteriyel bağ dokusu hasarına sistemik yatkınlığı olabilir. McAllister ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastalarda amfizem şiddeti arteriyel sertlikle ilişkili bulunmuştur (74). Buna ilaveten, KOAH'nın elastine karşı anormal bir immun yanıtla karakterize otoimmun bir komponenti de bulunabilir (101). Bizim çalışmamızdaki hastaların bilgisayarlı tomografi ile amfizem şiddetleri değerlendirilmemiş olmakla birlikte, olgu grubumuzdaki hastalar % 72 oranında ağır ve çok ağır KOAH'lılardan oluştuğu için, bu grupta kuvvetle muhtemel amfizem birlikteliği düşünülebilir. Bu da arteriyel sertlikte olası MMP-9 polimorfizminin bir yansıması gibi düşünülebilir.

KOAH'da  $\beta$  agonistlerin endotel kaynaklı nitrik oksit üretimini arttırdığı gösterilmiş olup, bunun da arteriyel sertliği azaltabileceği düşünülmektedir (102). KOAH dışındaki kronik inflamatuvar durumların değerlendirildiği çalışmalarda artmış arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonu bulunmuş ve her ikisinin de antiinflamatuvar tedavi ile azalabileceği gösterilmiştir (103). İn hale kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri bilinmekte olup, bu nedenle arteriyel sertlik üzerine olumlu etkileri olacağı şüphesizdir. Dransfield ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, KOAH hastalarında fluticasone propiyonat/salmeterol kombinasyonunun arteriyel sertlik üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Özellikle başlangıçta arteriyel sertlikleri artmış hastalarda fluticasone propiyonat/salmeterol kombinasyonunun olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Akciğer fonksiyonları bozulduğunda, artmış arteriyel sertliğin kardiyovasküler risklerin bir kısmına aracılık ettiği düşünülürse, KOAH'da arteriyel sertliği azaltan tedavilerin kardiyovasküler sonuçları iyileştirebileceği düşüncesini akla getirmektedir (104). Bizim olgu grubumuzun da % 72'si evre 3

ve 4 hastalar olup, en azından bu grubun inhale kortikosteroid ve  $\beta$  agonist kullandığı düşünülürse, direk stiff hastalar dışındaki olgu grubunun arteriyel sertlik parametrelerinin kontrol grubuyla benzer olması medikasyonun bu olumlu etkilerine bağlanabilir.

İngiltere’de Maclay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endotel bağımlı vazodilatörler olan bradikinin, asetilkolin ve endotel bağımsız vazodilatörler olan sodyum nitroprusid ve verapamil kullanılarak endotel fonksiyonları değerlendirilmiş ve KOAH’lı hastalar ile kontrol grubunda endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazomotor fonksiyonlarda farklılık saptanmamıştır (72). Bizim çalışmamızda da olgu ve kontrol grubunda endotel bağımlı genişleme (ABG) benzer bulunurken kontrol grubumuzun endotel bağımsız genişleme (NBG) değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç KOAH hastalarında arteriyel sertliğin, endotelde bir fonksiyonel bozukluktan daha çok damar duvarındaki ekstraselüler matrikste yapısal defekte bağlı olabileceği fikrini akla getirmektedir. Arteriyel sertlik gelişimi, damar duvarının fonksiyonunu ve yapısını değiştirmek için endotel ve düz kas hücrelerinin ekstraselüler matriks ile etkileşime girdiği kompleks ve tam olarak anlaşılammış bir süreçtir (105).

Barr ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KOAH tanısı alan ve KOAH’ı olmayan sigara içicilerinde akım bağımlı genişlemenin hava akımı kısıtlanması ve amfizem şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. KOAH’lı hastalarda endotel disfonksiyonunun başlıca nedenleri arasında artmış inflamatuvar hücreler ile birlikte artmış sistemik inflamatuvar süreç, proinflamatuvar sitokinlerin artmış plazma düzeyleri, hipoksi, enfeksiyonlar, pulmoner hipertansiyon ve artmış oksidatif stres sayılabilir. Fakat bu çalışmada endotel bağımsız vazodilatörler ile vasküler değerlendirme yapılmamış olduğundan, tanımlanan anormallik kesin olarak endotele lokalize edilemeyeceği gibi, arter duvarındaki vasküler düz kas veya ekstraselüler matriks gibi diğer komponentlerin disfonksiyonuna da bağlı olabilir (73). Bunun yanısıra arteriyel sertlik varlığında, ABG’nin endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir ölçüm olmadığına dair kanıtlar da mevcuttur. Bu kanıtlar KOAH popülasyonuna spesifik olmayıp, genel olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bir popülasyondaki

sonuçları içermekte olup, endotel disfonksiyonu ölçümü sonuçlarının güvenilirliğini arttırmak için arteriyel sertlik saptanan kişilerin değerlendirme dışı bırakılmasını önermektedir (106).

Avusturya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise akım bağımlı genişlemenin yanı sıra nitrogliserin ile endotel bağımsız genişleme de değerlendirilmiş ve KOAH grubunda hem ABG hem de bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde NBG bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu bulgu KOAH'daki vasküler anormalliğin sadece endotel ile sınırlı olmadığını ortaya koymaktadır. Nitrogliserine brakial arter yanıtının bozulmuş olması da endojen ve ekzojen nitrik oksit kaynaklarına karşı düz kas yanıtının azalmış olduğunu düşündürmektedir (107).

İtalya'da yapılan bir çalışmada da ABG ve NBG ölçümleri ile KOAH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde endotel fonksiyonlarını değerlendirmişler ve KOAH hastalarında ABG ve NBG değerleri kontrol grubuna göre daha kötü bulunmuştur (108). NBG, vasküler düz kas hücrelerinin dinamik tonusuna bağlı olup endotelden bağımsızdır (109). Fakat, bu iki vazodilatör mekanizma tamamıyla birbirinden ayrı olarak düşünülemez. Çünkü endotel bağımlı olmayan vazodilatasyonu bozabilecek bir aterosklerotik lezyon endotel bağımlı vazodilatasyonu etkileyecek kadar da şiddetli olabilir (110). Bu çalışmada ABG ve NBG arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akım bağımlı genişleme ve nitrat bağımlı genişleme arasında pozitif orta düzey ilişki bulunmuştur.

Periferik dolaşımda vasküler fonksiyonların değerlendirilmesi koroner dolaşımdaki vazomotor fonksiyonların invaziv olarak değerlendirilmesi ile yakından ilişkilidir (111). Bilinen ateroskleroza olmayan kişilerde dahi kardiyovasküler olayların bir göstergesi olabilir (112). Sistemik inflamasyonun iyi bilinen bir etkisi olan endotel disfonksiyonu KOAH'la kardiyovasküler hastalıklar arasındaki patolojik süreçteki faktörlerden yalnızca bir tanesidir (108). Ancak Adams ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada artan sayıda kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte düz kas disfonksiyonu görünür hale gelmekte ve endotel



disfonksiyonundan bağımsız olarak bozulmuş NBG yanıtı ile sonuçlanmaktadır (110).

Ülkemizde Özben ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KOAH alevlenmelerinin brakial arterde akıma bağlı genişleme üzerine etkisi araştırılmıştır. Alevlenme döneminde ölçülen akım bağımlı genişleme değerleri, iyileşme sonrası değerlerden ve kontrol grubu değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bunun yanında, iyileşmeden sonra ABG değerleri anlamlı artış göstermiş ve kontrol grubunun değerleri ile benzer hale gelmiştir. Alevlenme sırasında inflamasyonun arttığına dair kanıtlar mevcuttur (113). Endotel fonksiyonları muhtemelen alevlenme sırasında kötüleşmekte ve alevlenme çözümlüncede düzelmektedir. Bizim çalışmamızdaki KOAH hastaları da stabil dönemde olduklarından dolayı kontrol grubuyla benzer ABG değerlerine sahip olmaları endotel fonksiyonlarının özellikle alevlenme döneminde bozulduğu düşüncesini akla getirmektedir.

Yaşlanma, endotel disfonksiyonu ile de ilişkili olup bizim çalışmamızdaki bireylerin yaş ortalaması 59 yıl olarak hesaplanmıştır. Celermajer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı erkeklerde endotel disfonksiyonunun kadınlardaki yaşla ilişkili bozulmadan yıllar öncesinde geliştiği gösterilmiş olup hormonal durumdaki bilinen farklılıklarla uyumludur. Akım bağımlı dilatasyonun erkeklerde 40 yaşına kadar korunduğu ve daha sonra düşmeye başladığı gösterilirken, kadınlarda ellili yaşlara kadar stabil kalmaktadır. Öte yandan, yaşın etkileri KOAH'ın endotel aktivitesi üzerine olan etkilerinin yerini almış olabilir. Ancak bu farklılık östrojenin koruyucu etkilerinin kaybolmasına bağlı olarak menapozdan sonraki dönemde hemen hemen kaybolmaktadır (114). Çalışmamız yalnızca erkek hastalarla sınırlı kaldığından, vasküler fonksiyonun cinsiyetler arasındaki olası farklılığı gösterilememiştir. KOAH tanılı daha genç hastalarda yapılacak çalışmalar ile endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun tespit edilmesi mümkün olacaktır.

Hipokseminin vasküler fonksiyonlar üzerine çeşitli etkileri mevcut olup, hafif hipoksi nitrik oksit veya adenozin gibi endotelial vazodilatörlerin salınmasına neden olurken, ciddi hipoksi endotelin 1 salınımının sonucu olarak

vazokonstriksiyonu indükler. KOAH popülasyonunda vasküler fonksiyonlar üzerine hipokseminin ve hastalık şiddetinin rolünü ayırt edebilmek oldukça zordur. Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarının 6DYT öncesi ve sonrasında saturasyon değerleri ölçülmüş olup, olgu grubumuzda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olmakla birlikte, hem olgu hem de kontrol grubunda belirgin hipoksiyi düşündürecek düzeylerde bulunmamıştır. Bu da akım bağımlı genişlemenin olgu ve kontrol grubumuzda benzer bulunmasının muhtemel nedenlerinden birisi olabilir. Hiperkapni ise kalp hızını ve kardiyak outputu artırarak periferik rezistansı azaltmakta olup karbondioksitin indüklediği vazodilatasyon endotel bağımlı olup NO aracılığıyla gelişir (115).

KOAH, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi komorbid durumlarla karakterizedir. Bu durumların arter duvarını yapısal ve fonksiyonel olarak etkilediği bilinmektedir (116). Sonuç olarak komorbid durumların eşlik etmediği saf bir KOAH popülasyonu oluşturmak oldukça zordur. Bu hasta popülasyonunun da genel KOAH popülasyonunu temsil etmesi beklenemez. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte, olgu grubumuzda hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Kilo kaybı ve iskelet kası zayıflığı KOAH'ın bilinen bir özelliği olup persistan bronşial ve sistemik inflamasyonun bir sonucudur (117). Bu durum bizim çalışmamızdaki KOAH'lılarda kontrol grubuna göre daha düşük beden ağırlığını ve BKİ olmasını açıklayabilir.

BODE indeksi pulmoner bozukluğun şiddetini gösteren FEV<sub>1</sub>, dispne hissini ölçen MMRC dispne skalası ve hastalığın sistemik sonuçlarını ifade edebilen 6DYT ve BKİ gibi 2 bağımsız değişkenden oluşmaktadır. BODE indeksinin, KOAH'lı hastalarda solunumsal ve diğer nedenlere bağlı mortaliteyi tek başına FEV<sub>1</sub>'e göre daha iyi gösterdiği bilinmektedir (42). Bizim çalışmamızda BODE indeksi değerleri olgu grubumuzda kontrol grubumuzdan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada BODE indeksi ile FEV<sub>1</sub>, beden kitle indeksi ve 6DYT arasında negatif ilişki saptanmış olması ve MMRC dispne skalası ile pozitif ilişki saptanmış olması beklenen bir

bulgu olup, BODE indeksini oluşturan değişkenlerin oluşturduğu değerlerin yansımalarının bir sonucudur. KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda genellikle BODE indeksinin mortalite, alevlenmeler ve hastane başvurusu üzerine olan etkileri incelenmiş olmakla birlikte, arteriyel sertlik ve endotel fonksiyonlarını inceleyen parametrelerle ilişkisini irdeleyen kesitsel çalışmaya rastlanmamıştır. Her ne kadar BODE indeksi ile arteriyel sertlik ve endotel fonksiyonları arasında bir ilişki saptanmamış olsa da, bizim çalışmamız endotel fonksiyonları, arteriyel sertlik ve BODE indeksinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Arteriyel sertlik ve endotel fonksiyonları birçok faktörün etkisi sonucunda gelişmektedir. Bu faktörlerin etkileri nedeniyle çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış olması muhtemeldir. KOAH'da mortalite prediktörü olan BODE indeksi ile endotel fonksiyonları ve arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin paralellik göstermesi gerektiği düşünülmekte olup, bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için homojen popülasyonlardan oluşmuş çalışma grupları ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, KOAH sadece respiratuar bozukluğun eşlik ettiği bir hastalık olmayıp sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar KOAH'da önde gelen bir mortalite nedeni olup hastalığın prognozunda önemli role sahiptirler. KOAH ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu biyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Sistemik inflamasyon, hava yolu obstrüksiyonu ve anormal sistemik vasküler fonksiyonlar arasındaki ilişki KOAH'lı hastalarda artmış kardiyovasküler hastalığa dair bir açıklama getirebilir. Arteriyel sertliğin KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler riskin önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Arteriyel sertlik varlığı, endotel fonksiyonlarındaki anormallik ve endotelden bağımsız olarak gelişen düz kas disfonksiyonu KOAH ve buna bağlı artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteriyor olabilir. Bu nedenle KOAH'ın özellikle aterosklerotik etkilerini de araştıran daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Updated 2010; 1-113.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
3. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
4. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11: 1-63.
5. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
6. Buist AS, Volmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and Design. *J COPD* 2005; 2: 277-283.
7. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
8. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kurimaya T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-465.
9. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-1372.
10. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128: 1239-1244.

11. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-2236.
12. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
13. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
14. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1009-1014.
15. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto:WB Saunders Co; 1991: 357-363.
16. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 665-678.
17. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1: 775-779.
18. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
19. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 930-934.
20. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
21. 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: 962-969.

22. Foster TS, Miller JD, Marton JP, Caloyeras JP, Russell MW, Menzin J. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-218.
23. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-79.
24. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360
25. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
26. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
27. de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-1343.
28. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-1959.
29. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-1257.
30. Ruthen FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706-711.
31. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
32. M. Remzi Önder, Burcu Barutçuoğlu. *Endotel. İstanbul* 2007: 115-122.
33. Joneir PW, Agustí AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-832.

34. Celli BR, Cote CG, Marin CM, et al: The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-1012.
35. MacNee W: Tanı / Ayırıcı Tanı / Hastalık Siddetinin Evrenlenmesi, Akciğer Fonksiyon Testleri: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına Klinik Yaklaşım. İkinci baskı. MacNee W, ZuWallack RL, Keenan J ( eds) Professional communications, Inc. Dursun AN (ceviri ed), İstanbul 2007: 75–78.
36. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
37. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1540–1543.
38. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
39. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278–1282.
40. Mahler DA, Wells CK: Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580-586.
41. 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.
42. Celli BR, Cote CG, Marin CM, et al: The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
43. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Disease* 2001; 12: 485-491.
44. Gottlieb AL, Langille BC, Wong MKK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991; 65: 123-137.



45. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 307-320.
46. Glosser SP, Selwyn AP, Ganz P, Atherosclerosis risk factors and vascular endothelium, *Am Heart J* 1996; 131: 379-384.
47. Anggard EE, Botting R, Regulatory functions on the vascular endothelium *N Eng J. Med* 1990; 323: 27-36.
48. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 743-751.
49. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402: 1-10.
50. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction 2004; 15: 1983-1992.
51. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases The Role of Oxidant Stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.
52. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454-456.
53. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacologic Review 1992; 43: 109-141.
54. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S. Role of the enzyme calmoduline binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 14705-14711.
55. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84: 1-10.
56. Bayram NA, Çiftçi B, Keleş T, Durmaz T, Turhan S, Bozkurt E, Peker Y. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep* 2009; 32: 1257-1263.
57. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.

58. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 327.
59. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger R, Tripepi G, Tech S, Sesti G, Zoccali C. Asymmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Jacc* 2005; 46: 518-523.
60. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18: 188-94.
61. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: 419-420.
62. Ludmer FL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
63. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A. Effect of inhibition of NO synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary flow in humans. *Circulation* 1993; 88: 43-54.
64. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234.
65. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of Endothelial Dysfunction: Flow-Mediated Dilatation. *Endothelium* 2008; 15: 157-163.
66. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490-497.
67. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-639.
68. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439.
69. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251-262.
70. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1259-1265.

71. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM and Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 2002; 103: 371–377.
72. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 513-520.
73. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1200-1207.
74. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208-1214.
75. Malerba M, Romanelli G. Early cardiovascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 71: 59-65.
76. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
77. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. Blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2007-2014.
78. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 169–178.
79. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *Ankara* 2007; 212.
80. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-339.
81. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711-715.

82. Sin DD, Man SFP. Why are the patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
83. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
84. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
85. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
86. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
87. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, Ducimetiere P. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2181-2185.
88. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13: 197-205.
89. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
90. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-1184.
91. Yasmin SW, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969-974.
92. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-1293.

93. Vlachopoulos C, Dirna I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112: 2193-2200.
94. Mills N, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, Breen L, Wilkinson IB, McEniery CM, Donaldson K, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306-311.
95. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 270-277.
96. Shifren A, Mecham RP. The stumbling block in lung repair of emphysema: elastic fiber assembly: *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 428-433.
97. Medley TL, Cole TJ, Dark AM, Gatzka CD, Kingwell BA. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1479-1484.
98. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1378-1382.
99. Finlay GA, Russell KJ, McMahan KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, O'Connor CM. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax* 1997; 52: 502-506.
100. Yasmin SW, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2 and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 372.
101. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, et al. Antielastin auto-immunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567-569.
102. Dawes M, Chowienczyk PJ, Ritter JM. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. *Circulation* 1997; 95: 2293-2297.
103. Pieringer H, Stuby U, Hargassner S, Biesenbach G. Treatment with corticosteroids reduces arterial stiffness in patients with polymyalgia rheumatica as measured with pulse wave analysis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 279.

104. Dransfield MT, Cockcroft JR, Townsend RR, Coxson HO, Sharma SS, Rubin DB, Emmett AH, Cicale MJ, Crater GD, Martinez FJ. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on arterial stiffness in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 1322-1330.
105. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92: 1544–1550.
106. Witte D, Vandergraaf Y, Grobbee D, Bots M. Measurement of flow mediated dilatation of the brachial artery is affected by local elastic vessel wall properties in high-risk patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 323–330.
107. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211-1218.
108. Moro L, Pedone S, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonella-Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008; 59: 357-364.
109. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif JC. Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999; 84: 952-954.
110. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 123-127.
111. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–1241.
112. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroberto P, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–196.
113. Özben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Topal NP, Çelikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Turk Soc Cardiol* 2010; 38: 1-7.
114. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471–476.

115. Boussuges A, Rossi P, Gouitaa M, Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin Physiol Imaging* 2007; 27: 284-290.
116. Incalzi RA, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Imperiale C, Maggi S, Rengo F. Evaluation of health outcomes in elderly patients with asthma and COPD using disease specific and generic instruments. *Chest* 2001; 120: 734-742.
117. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367-70.