



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KOAH'LI HASTALARDA
VÜCUT KOMPOZİSYON DEĞİŞİKLİĞİ
LEPTİN, VİSFATİN, İNSÜLİN DİRENCİ,
EGZERSİZ KAPASİTESİ VE
SOLUNUM FONKSİYONLARININ İLİŞKİSİ

Dr. SUZAN BAYINDIR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. BAHAR ULUBAŞ

MERSİN 2008



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KOAH'LI HASTALARDA
VÜCUT KOMPOZİSYON DEĞİŞİKLİĞİ
LEPTİN, VİSFATİN, İNSÜLİN DİRENCİ,
EGZERSİZ KAPASİTESİ VE
SOLUNUM FONKSİYONLARININ İLİŞKİSİ

Dr. SUZAN BAYINDIR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. BAHAR ULUBAŞ

Bu tez, BAP 222-16561 kodlu proje olarak

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN 2008

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayıő ve desteklerini gördüğüm, Prof. Dr. Ahmet İLVAN'a ve tez danışmanım Doç. Dr. Bahar ULUBAŞ'a teőekkür ederim.

Eđitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım yakın ilgilerini esirgemeyen hocalarım; Doç. Dr. Sibel ATIŐ'a, Doç. Dr. Mukadder ÇALIKOĐLU'na, Doç. Dr. Cengiz ÖZGE'ye, Yard. Doç. Dr. Eylem KAPLAN'a, tezimin laboratuvar çalıőmasını gerçekleőtiren Prof. Dr. Lölüfer TAMER'e ve Dr. Lokman AYZ'a, asistanlığım süresince birlikte çalıőtığım doktor arkadaşlarıma, her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim aileme ve eőim Dr. İsmet BAYINDIR'a en içten duygularıyla teőekkür ederim

Dr Suzan BAYINDIR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
KOAH'ın Tanımı ve Prevalansı	8
KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırılması	8
KOAH'da Klinik Yaklaşım	9
Fizyopatoloji	10
Akciğerde Solunum Yolu Fonksiyon Değişiklikleri	11
KOAH'da Solunum Yollarındaki Darlığın Yeri	11
KOAH'da Solunum Kaslarındaki Değişiklikler	13
Patogenez	13
İnflamasyon	13
KOAH'ta Sistemik Etkiler	15
KOAH'da Endokrin Sistemdeki Değişiklikler	17
Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi	20
Altı Dakika Yürüme Testi	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
Solunum Fonksiyon Testi	24
Biyokimyasal Analiz	24
Altı Dakika Yürüme Testi	24
Antropometrik Ölçümler	25
İnsülin Duyarlılık Ölçümü	25
İstatistiksel Analiz	26
BULGULAR	27
TARTIŞMA	31
SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
KISALTMALAR DİZİNİ	40
TABLolar DİZİNİ	42

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sadece akciğere ait bir hastalık değil, önemli, ölçülebilir sistemik sonuçları olan bir hastalıktır.

Çalışmada, KOAH'lı hastalarda endokrin parametreler ile vücut kompozisyon değişikliği ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmaya 55 stabil KOAH'lı hasta (malnutrisyonu olmayan stabil hasta) ve 25 kontrol alındı. Serum leptin, visfatin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve insülin direnci hem KOAH'lı hastalarda hem de kontrol grubunda ölçüldü. Yağ dışı kitle (YDK) ve yağ kitlesi (YK) bioelektrik impedans yöntemi ile ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) hem KOAH hem de kontrol vakalarda hesaplandı. Tüm olgular pulmoner fonksiyonlarını ölçmek için spirometri, kan gazı analizi, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirildi. KOAH ve kontrol arasında BKİ açısından fark saptanmadı. YDK ve 6DYT mesafesi kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,032$ $p<0,001$). Serum leptin ve visfatin seviyeleri stabil KOAH hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$). Serum leptin seviyeleri, BKİ ($r=0,333$ $p=0,027$) ve YK ile ($r=0,365$ $p=0,029$) koreleydi. Serum visfatin seviyeleri KOAH'lı hastalarda 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm yüzdesi (%ZEV₁) ile koreleydi ($r=0,371$ $p=0,013$). HOMA-IR (Homeostasis model of assesment insulin resistance: insülin duyarlılık indeksi) kontrol grubu ile kıyaslandığında KOAH'lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$), fakat herhangi bir parametre ile korelasyon göstermedi. Serum TNF- α seviyeleri KOAH'lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Sonuç olarak KOAH'lılarda leptin visfatin düzeyleri düşük, insülin direnci yüksek olarak saptandı. Bu durum ileri dönemde gelişebilecek ek hastalıklara neden olabilir.

Anahtar kelimeler: HOMA-IR, KOAH, leptin, visfatin, yağ dışı kitle

ABSTRACT

The Relation Between Leptin, Visfatin, Insulin Resistance And Body Composition Change, Exercise Capacity, Pulmonary Function In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

COPD is not only a pulmonary disease but also one with important measurable systemic consequences.

In this study, we investigated the relation between endocrin parameters and body composition change, exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Fifty-five stable COPD patients (without malnutrition during stable disease) and 25 control subjects participated in this study. Serum leptin, visfatin, TNF- α levels and insulin resistance were determined both in COPD patients and 25 control subjects. Fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) were measured by bioelectrical impedance analysis. Body mass index were calculated both in COPD patients and control subjects. All subjects were evaluated respect to pulmonary function by spirometry, blood gas analysis and 6-minute walking test (6MWT). There was no statistical difference between COPD patients and control group in BMI. FFM and mean distance of 6MWT was significantly low in COPD patients compared with control group ($p=0.032$ $p<0,001$ respectively). Serum leptin visfatin levels were significantly lower in stable COPD patients ($p<0,001$ $p=0,001$ respectively). The serum levels of leptin was significantly correlated with BMI ($r=0,333$ $p=0,027$) and FM ($r=0,365$ $p=0,029$). The serum levels of visfatin was significantly correlated with %FEV1 in COPD patients ($r=0,371$ $p=0,013$). HOMA-IR were significantly higher in COPD patients compared with control group ($p=0,001$), but had correlation with any parameters. Serum TNF- α levels were significantly high in stable COPD patients ($p<0,001$).

In conclusion, in COPD patients, serum visfatin and leptin levels were significantly low, nevertheless insulin resistance was significantly high. This situation may cause comorbid disease in the future.

Key words: COPD, FFM, HOMA-IR, leptin, visfatin,

GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH tüm dünyada başlıca kronik morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılı güncellenmiş raporunda KOAH 2001 yılında dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri içinde 5. sırada yer almaktadır¹. Önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artacağı ve 2020 yılında 3. sırada ölüm nedeni olacağı beklenmektedir². KOAH'ın günümüzde en yaygın kullanılan tanımı, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; KOAH'a küresel yaklaşım) oluşumu tarafından önerilen tanımlamadır. GOLD'un 2001 yılına ait raporuna göre KOAH; tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalıktır; hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir³. Daha önce KOAH sadece hava akımı sınırlanması varlığı ile tarif edilirken, ilk kez aynı zamanda inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Günümüzde tanım ile ilgili başlıca kavram değişikliği, KOAH'ın aynı zamanda sistemik bir hastalık olduğu; eşlik eden ve sık görülen ek hastalıkların hastalığın şiddeti ve mortalitesine katkısının olduğudur⁴. KOAH'ta başlıca kas-iskelet sistemi (kas disfonksiyonu ve osteoporoz), kardiyovasküler sistem (ateroskleroz), endokrin ve sinir sistemi sigaradan bağımsız olarak etkilenmektedir^{5,6}.

Hastalığın sistemik etkileri ile bir bütün olarak değerlendirip takip ve tedavilerin buna göre düzenlenmesi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır. Bu amaçla hastalığın sistemik etkilerini değerlendirmek için bir çok çalışma yapılmıştır⁷⁻¹⁰.

Çalışmamızın amacı KOAH'da gelişen vücut kompozisyon değişikliği ile leptin, visfatin, insülin direnci gibi endokrin parametreler, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları ve kan gazı parametreleri ilişkisini stabil dönemdeki hastalarda değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

KOAH'ın Tanımı ve Prevalansı

KOAH tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın tipik özelliği olan hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara, özellikle de sigara dumanına karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. KOAH'ın kendisi de önemli sistemik etkiler yaparak, ek hastalıklara yol açabilir¹¹. Bu nedenle de KOAH tedavisinde ek hastalıklara ve bunların yaşam kalitesi üstündeki etkisine özel dikkat gösterilmelidir.

KOAH prevalansı; tüm yaş gruplarında, erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33'dür¹². 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde 40 yaş üstü erkeklerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir¹³. İstanbul'da 1996 senesinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre ise 20-51 yaş grubunda KOAH prevalansı %10'dur¹⁴.

KOAH'da prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak doğrudan tütün kullanımı prevalansı ile ilişkilidir. Öte yandan, birçok ülkede odun ve biyomas yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişimi nedeniyle, önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir.

KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırılması

Klinik olarak hastalığın tanısı, kronik semptomlara ve/veya çevresel risk faktörleri ile karşılaşma öyküsüne sahip kişilerde akciğer fonksiyonlarının ölçümü ile sağlanır. Bugüne kadar yayınlanan değişik uzlaşma raporlarında KOAH'ın sınıflandırılmasında çok ciddi farklılıklar vardır. Örneğin Amerika Toraks Derneği kriterlerine göre ZEV₁'in %50'nin üzerinde olması hafif KOAH olarak kabul edilirken, Avrupa Toraks Derneği %50'nin altını ağır KOAH olarak kabul etmektedir. İngiltere Toraks Derneği ise %40'ın altını ağır KOAH olarak tanımlamaktadır. Tüm bu nedenlerle KOAH'ta derecelendirmeden söz ederken, hangi ortak görüşe göre olduğu mutlaka bildirilmelidir.

GOLD'un güncellenmiş 2007 raporuna göre KOAH'ta, bronkodilatör sonrası %ZEV₁'in beklenen değerinin %80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak ZEV₁/ZVK oranının %70'ten küçük olması hava akımı kısıtlamasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. %ZEV₁'in %80 den büyük olmasına karşın, ZEV₁/ZVK oranının %70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlamasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir¹⁵. Solunum fonksiyon testi ile sınıflandırma, sağlık durumu ve mortaliteyi önceden tahmin etmekte yararlı olduğu için, değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

GOLD rehberine göre KOAH hastalık şiddetine göre 4 evreye ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1 KOAH'ın şiddetine göre sınıflandırılması (güncellenmiş GOLD 2007)¹⁵

Evre	Özellikler
I. Hafif KOAH	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ /ZVK < %70
	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ ≥ %80 (beklenenin)
II. Orta KOAH	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ /ZVK < %70
	<input type="checkbox"/> %50 ≤ ZEV ₁ < %80 (beklenenin)
III. Ağır KOAH	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ /ZVK < %70
	<input type="checkbox"/> %30 ≤ ZEV ₁ < %50 (beklenenin)
IV. Çok Ağır KOAH	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ /ZVK < %70
	<input type="checkbox"/> ZEV ₁ < %30 (beklenenin) ya da ZEV ₁ < %50 (beklenenin) ile birlikte solunum yetmezliği

KOAH' ta Klinik Yaklaşım

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor

dispnesidir¹⁶.

KOAH'lı hastalar, dispne ancak günlük yaşam aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani ZEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. Dispne uzun yıllardır progresif bir seyir göstermekte olup major fonksiyon kaybı belirtisidir. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında ZEV₁ genellikle %30'un altına inmiştir.

Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı ortaya çıkar. Kilo kaybı metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kilo alımına bağlı olabilir. Kilo kaybı akciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olduğu gibi, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme de kilo kaybına yol açabilmektedir¹⁷. KOAH'ta semptomlarda olduğu gibi fizik muayene bulgularının da hava yolu obstruksiyonunun şiddeti ile ilişkisi zayıftır. Akciğer fonksiyonları ileri derecede bozuluncaya kadar hava akımı kısıtlanmasını yansıtan fizik muayene bulguları genellikle saptanmaz ya da saptansa bile bu bulguların varlığının tanısal duyarlılığı ve özgünlüğü göreceli olarak düşüktür.

KOAH'lı hastalarda özellikle de orta-ileri dönemde hipoksemi belirgindir ve bazı olgularda buna hiperkapni de eklenir. İnvaziv bir yöntem olması nedeni ile KOAH'lı hastalarda arter kan gazı incelenmesi rutin bir inceleme yöntemi değildir. Ancak ZEV₁ < %40 olan olgularda veya klinik olarak solunum ya da sağ kalp yetmezliği bulguları gelişen hastalarda arter kan gazı incelemesi önerilir¹⁸. Stabil KOAH'lı hastalarda hipoksemi önemli prognostik değere sahiptir. Yapılan çalışmalar kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediğini göstermiştir¹⁸.

KOAH'nın tanısı ve değerlendirmesi için solunum fonksiyon testi altın standarttır. Çünkü spirometre, hava akımı kısıtlamasını ölçmede en tekrarlanabilir, standardize ve objektif yöntemdir. KOAH' nın şiddeti arttıkça ZEV₁ yıllık düşüşü artar. Akciğer volüm ölçümlerinden rezidüel volüm, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite artar, ZVK sıklıkla azalır.

Fizyopatoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer içindeki temel değişiklikler, solunum yolları ve akciğer parankimindedir. Bu dönem sınırlı hastalık dönemidir.

Hastalık ilerledikçe pulmoner dolaşım, kalp, solunum kasları ve solunum merkezini etkilediğinde sistemik bir hastalık haline gelmiştir. Bunun temel nedeni ise zamanla ortaya çıkan hipoksemidir.

Solunum yolları darlığından bahsedebilmek ve KOAH tanısı koyabilmek için bronkodilatör sonrası $ZEV_1/ZVK < \%70$ olması yeterlidir. KOAH hastalarındaki fizyopatolojik değişiklikler birkaç başlık altında incelenebilir;

1. Solunum yolu fonksiyon değişiklikleri
2. Akciğer volüm ve kompliyansındaki değişiklikler
3. Gaz değişiminde gelişen değişiklikler
4. Akciğer dolaşım değişiklikleri
5. Kalbe ait fonksiyon değişiklikleri
6. Böbrek fonksiyon değişiklikleri
7. Solunum kas fonksiyonu ve solunum pompası aktivitesindeki değişiklikler
8. Egzersiz kapasitesindeki değişiklikler
9. Solunum kontrolündeki değişiklikler
10. Uyku patolojileri

Tüm bu fizyopatolojik değişikliklerin görüldüğü KOAH sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır.

Akciğerde Solunum Yolu Fonksiyon Değişiklikleri

KOAH'ta havayollarındaki daralmanın büyük kısmı geri dönüşüzdür ve elastik kollajen ağının parçalanması sonucu gelişen elastik geri çekilme kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon, ve obliterasyona bağlıdır. Hava yolu düz kasının kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve inflamasyon ise reverzibl bileşeni oluşturur¹⁹. Hafif daralma maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuar kolunda konkavlaşmanın gözlenmesi ile de saptanabilir. Orta ileri KOAH'ta ise başta FEV_1 olmak üzere hava akım hızlarında azalma ve hava yolu direncinin artmasının yanı sıra akciğer volumlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekilme basıncında azalma gözlenir.

KOAH'ta Solunum Yollarındaki Darlığın Yeri

Orta derecede solunum yolu darlığı gelişen hastalarda bile total direncin %50'ye yakını iç çapı 3 mm'den daha küçük solunum yollarında gelişmektedir.

Direnç artışı en çok ekspiryumda olmakla birlikte orta-ağır KOAH hastalarında inspiryum sırasında da direnç artışı gelişir.

Direnç artışından, mukus artışı, ödem, inflamasyon, bronkokonstrüksiyon, bronş açıklığını sağlayan elastik kollojen lif yıkımı ve yeniden yapılanma sonucu bronşlarda gelişen kısılma bükülme ve daralma sorumludur. Sakin ekspiryum sırasında alveol duvarında solunum pompasının ve elastik geri çekilme basıncının oluşturduğu ortak basınç alveol içindeki gazı solunum yollarına iter. Bu itici basınç solunum yollarındaki sürtünmeden dolayı giderek azalır. KOAH hastalarında ise bu daha belirgindir. KOAH'ta itici basınç, ekspiratuar kasların itici gücü ve elastik liflerdeki destrüksiyon sebebiyle gelişen geri çekim basıncı düştüğünden azalmıştır. Ayrıca lümeninde bulunan mukus ve bronş duvarındaki değişiklikler itici basıncı hızla düşürür. Orta-ağır KOAH hastalarında itici basıncı düşüren en önemli faktör elastik ve kollajen liflerde gelişen yıkımdır. Solunum yolları bu hastalarda daha kolay kollabe olur. Bu durum, ekspirasyonda hava akım hızının azalmasına, hem de akciğerlerde hava tutulmasına, dolayısıyla rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve total akciğer kapasitesinde artmaya neden olmaktadır.

KOAH'ta akciğer esnek geri çekilme basıncında azalma, hava hapsi, ekspiratuar akım kısıtlanması, hava yolu rezistansında artma, solunum frekansında artış ve ekspirasyon zamanının kısılması gibi faktörlerin etkisi ile fonksiyonel rezidüel kapasite artar ve pulmoner hiperinflasyon meydana gelir. Bu da pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur.

Bütün bu fonksiyonel değişikliklerin sonucunda; respiratuar asidoz, hipoksemi ve dokulara gaz transportunda bozulma ortaya çıkar. KOAH'lı hastalarda gelişen doku harabiyeti, hava yolu rezistans artışı ve akım hızlarında azalma ventilasyon/perfüzyon oranında bozulmaya ve hipoksemiye neden olur. Ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve solunum kas yorgunluğu sonucu gelişen alveoler hipoventilasyonun eklenmesiyle hastalarda hipoksemiyle beraber hiperkapni gelişmektedir.

KOAH' ta Solunum Kaslarındaki Değişiklikler

KOAH'ta toraks kafesinin yapısı değişmiştir. Aşırı havalanma diyafragmanın batına doğru yer değiştirmesine neden olmuştur. Toraks kafesinde kotlar yatay duruma gelmiştir. Bu durumda solunum kaslarının kasıldığında oluşturduğu güç azalmıştır. KOAH'lı hastalarda solunum kasları artmış frekansla birlikte sık sık kasılmakta ve kısa süreli gevşeme periyodunda kalmaktadır. Kronik hipoksi, hiperkarbi, asidoz, artmış frekans, solunum kaslarını yormaktadır.

KOAH'ın solunum çizgili kaslarında yarattığı değişiklikler ile ilgili çalışmalar yeterli değilse de manyetik rezonans görüntülerinde kas kütlesi ve yağ miktarı azalmıştır^{20,21}. Kilo kaybının fazla olduğu vakalarda, tip I ve tip II fibrillerinin çapı daha küçük olup, ZEV₁ seviyesindeki azalmayla korelasyon göstermektedir²¹.

İnflamasyona ait bulgular kaslarda da saptanmıştır. Kaslarda CD8 T lenfosit inflamasyonu mevcuttur. Proteazlar ve oksidanlar kaslarda da artmıştır. Hızlı kasılan liflerin azaldığı gösterilmiştir. KOAH olgularında BKİ ve YDK azalmıştır. KOAH'lı olgularda genel kas kitlesindeki azalma solunum kaslarındaki azalma ile birlikte dir. İnflamasyon kas hücrelerinde hasara neden olmaktadır. Hasar fibrotik doku ile tamir edilir.

Patogenez

KOAH patogenezinde rol oynayan faktörler; inflamatuvar hücre ve mediatörler, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği, oksidan ve anti-oksidan dengesizliğidir.

İnflamasyon

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona ve doku yıkımına neden olur. İnflamatuvar süreç yıkımın sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına da zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'ta kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılar da meydana gelir.

Patogenezde rolü olan inflamatuvar hücreler: nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, eozinofiller, epitel hücreleri, dentritik hücrelerdir.

KOAH'da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediyatörler salgılanmaktadır. Bu mediyatörler arasında lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8) ve TNF- α özellikle önemlidir.

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda hem serum hem periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ciddi KOAH'ta artış gösteren kaşeksin olarak da adlandırılan TNF- α 'nın önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Sigara dumanı, makrofajları ve epitelyal hücreleri TNF- α üretimi için aktive eder ve aynı zamanda makrofajlardan IL-8 ve LTB4 salınımına neden olur.

Patogeneizde rolü olan olayların sonucunda gelişen değişiklikler:

1. Santral hava yollarında oluşan değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde hipertrofi
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma
- Epitel hücrelerinde atrofi
- Goblet hücre sayısında artış
- Fokal skuamöz metaplazi
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon
- Silli hücre sayısı ve ortalama sil uzunluğunda azalma.

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları
- Goblet hücre metaplazisi
- Hava duvarı inflamasyonu
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi
- Bronşiolalveoler bağlantılarda hasar
- Bronşiolerde daralma ve bükülmeler oluşur.

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

- Alveol duvar yıkımı ve amfizem

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması
- Damar duvarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyopatolojik değişiklikler

- Mukus hipersekresyonu ve silier fonksiyon bozukluğu
- Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon
- Gaz değişim anormallikleri
- Pulmoner hipertansiyon ve kor-pulmonale
- Sistemik etkiler

KOAH'da Sistemik Etkiler

KOAH tanımı, güncellenmiş GOLD 2007 raporuna göre her hastada farklı, hastalığın ağırlığına katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkilerle ortaya çıkan korunulabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer komponenti tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlanmasıyla karakterize olup, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir şeklindedir¹⁵. Bu tanımda hastalığa önemli bir boyut kazandırılmış, sistemik etkilerle seyreden bir hastalık olduğu belirtilmiştir. KOAH'ın sistemik etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

KOAH bu açıdan ele alındığında sadece önlenemez değil, aynı zamanda tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Çeşitli çalışmalarda KOAH'lı hastalarda nütrisyonel anormalliklerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu nütrisyonel anormallikler içinde, kalori alımında azalma, bazal metabolizma hızında ve vücut kompozisyonunda değişme yer almaktadır²²⁻²⁴.

Nütrisyonel anormallikler içinde en belirgin olanı hastalarda ortaya çıkan açıklanamayan kilo kaybıdır. Bu durum özellikle ciddi KOAH'lı hastalarda daha belirgindir. KOAH'lı hastalarda gelişen kilo kaybının bilinen en temel etkisi iskelet kas kitle kaybıdır ve bunu gösteren en iyi parametre yağsız vücut kitlesidir²³.

Tablo 2 KOAH' ın sistemik etkileri.

Sistemik inflamasyon	<input type="checkbox"/> oksidatif stres <input type="checkbox"/> aktive olmuş inflamatuvar hücreler <input type="checkbox"/> sitokin ve akut faz proteinlerin plazma düzeylerinde artış
Nutrisyonel anormallikler	<input type="checkbox"/> istirahat enerji harcamasında artış <input type="checkbox"/> anormal vücut kompozisyonu <input type="checkbox"/> anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu	<input type="checkbox"/> iskelet kas kaybı <input type="checkbox"/> anormal yapı <input type="checkbox"/> egzersiz kısıtlaması
Diğer potansiyel sistemik etkiler	<input type="checkbox"/> kardiyovasküler sistem üzerine etkiler <input type="checkbox"/> sinir sistemi üzerin etkiler <input type="checkbox"/> iskelet sistemi üzerine etkiler <input type="checkbox"/> endokrin sistem üzerine etkiler

KOAH'lı hastalarda ortaya çıkan iskelet kas kitle kaybının altında yatan hücrel ve moleküler mekanizmalar net değildir. Çeşitli çalışmalar KOAH'lı hastalarda iskelet kas disfonksiyonunun yaygın olduğunu; bu durumun hastaların egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine anlamlı katkısı olduğunu doğrulamıştır^{25,26}.

Yapılan çalışmalar çoğu KOAH'lı hastanın egzersiz dispne hissinden çok, bacaklarda gelişen yorgunluktan dolayı bıraktıklarını göstermiştir^{27,28}.

İskelet kas disfonksiyonu KOAH'ın sistemik etkileri üzerinde en çok çalışılmış olanı olsada mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. İskelet kas disfonksiyonu gelişiminde iki temel mekanizma bulunmaktadır. 1) net kas kitle kaybı, 2) kalan kasların malfonksiyonu veya disfonksiyonudur. Kas malfonksiyonu hem intrinsek kas değişimlerine (mitokondrial anormallikler ve kontraktıl protein kaybı) hemde eksternal çevredeki değişimlere (hipoksi, hiperkapni, asidoz) sekonder ortaya çıkabilmektedir²⁹. İskelet kas disfonksiyonuna yola açan faktörler, nutrisyonel anormallikler ve kaşeksi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, iskelet

kas apoptozisi, anormal nitrik oksit regülasyonu, sigara, bireysel duyarlılık, hormonal değişiklikler, elektrolit değişiklikleri, ilaçlar ve doku hipoksisidir. Kas hücrelerinde kronik hipoksi protein sentezini baskılar, aminoasit kaybına yol açar ve kontraktıl proteinlerden miyozinin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunu azaltır^{30,31}.

KOAH'lı hastalarda iskelet kas disfonksiyonunun iki temel sonucu vardır. Birincisi, kilo kaybı gelişmesinde önemlidir ve kötü prognozla ilişkilidir. İkincisi, egzersiz kısıtlanmasında temel nedenlerden biridir. Bu durumun hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı iskelet kas disfonksiyonunun uygun tedavisi KOAH'ın klinik yönetiminde öncelik taşımaktadır. Bu uygun tedavi yöntemleri içinde etkin bir rehabilitasyon ve nütrisyon programı ile belki de oksijen tedavisi yer almalıdır.

Klinik olarak anlamlı bir kilo kaybı olmasada KOAH'lı hastalarda vücut kompozisyonunda (yağsız kitle, yağ kütlesi ve kemik mineral içeriği gibi) değişiklikler olabilmektedir^{22,23,32}.

Vücut ağırlığına kıyasla YDK vücut kitle kaybının belirlenmesinde daha etkilidir. YDK'nin kaybı solunum ve periferal kas fonksiyonlarını, egzersiz kapasitesini ve genel sağlık durumunu negatif olarak etkilemektedir¹⁰.

KOAH'da görülen nutrisyonel anormalliklerin sebepleri net değildir. KOAH'lı hastalarda kalori alımının yetersizliği, ataklar dışında kilo kaybını açıklamada yetersiz görülmektedir³³. KOAH'lı hastalarda metabolizma hızındaki artışa doku hipoksiside önemli katkı sağlamaktadır. KOAH'da kilo kaybının insidansının hipoksemininin derecesi ile ilişkili olarak değiştiği bilinmektedir. Kilo kaybı, KOAH'lı hastalarda pulmoner disfonksiyonun derecesini yansıtan 1. saniyede zorlu ekspiryum volüm (ZEV₁) ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) den bağımsız olarak önemli bir prognostik faktördür^{34,35}.

KOAH'da Endokrin Sistemdeki Değişiklikler

KOAH'lı hastalarda hormonal yolların regülasyonu değişmiştir. Ancak KOAH'lı hastalarda endokrin değişikliklerle ilgili yapılmış çalışmalar azdır. İnsülin, insülin benzeri büyüme hormonu ve anabolik hormonlar protein sentezini güçlendirmektedir. Dikkat en çok anabolik hormonlardaki azalma üzerine

yoğunlaşmıştır. Çünkü bu hormonların düzeyindeki azalma anabolik hormonların yanıtının yetersizliğini yansıtmaktadır. KOAH'lı hastalarda aynı zamanda insülin resistansında artış görülmektedir³⁶.

Serum büyüme hormon, testesteron düzeyleri ile plazma leptin düzeyi KOAH'lı hastalarda düşük seyretmektedir³⁷⁻³⁹. Bu hormonların kas kitlesi ve vücut ağırlığının kontrolünde önemli rolleri bulunmaktadır.

Günümüzde endokrin bir organ olarak kabul edilen adipoz dokudan salgılanan hormonlar leptin, visfatin, TNF, adiponektin ve resistindir.

Leptinin, nöroendokrin fonksiyonu, iştah, vücut ağırlığı ve termogenezin kontrolü, glikoz dengesi ve lipid metabolizması üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır⁴⁰. Leptinin diğer etkileri arasında ise; monosit, makrofaj proliferasyonu ve fagositozunu artırmak, nötrofillerin kemotaksisini ve nötrofil üzerinden hidrojen peroksit üretimini artırmak, IL-6 ve TNF düzeyini ve dentritik hücreler üzerinden TH1 (T helper 1; yardımcı T hücre 1) düzeyini arttırıp TH2 (T helper 2; yardımcı T hücre 2) düzeyini azaltmak bulunmaktadır. Ayrıca NK (naturel killer; doğal öldürücü) hücrelerin sitotokisitesini artırır³⁹.

Leptinin seviyelerinin, stabil dönemdeki kilo kaybı olan KOAH ve kistik fibrozis hastalarında azaldığı, kritik hastalık ve sepsisteki hastalarda ise arttığı görülmüştür^{41,42}.

Yapılan bir çalışmada atak geçiren hastalarda leptin düzeyi stabil KOAH ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur⁴³.

Daha önce PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor; prekürsör B hücrelerini büyüten faktör) olarak tanımlanmış olan visfatinin visseral ve subkutan yağ dokusundan sentezlendiğine ait bilgiler mevcuttur. İnsülin benzeri bir hormondur. İnsülininden farklı bir bölgede insülin reseptörünü aktive ederek hücre içine glukoz alımını artırarak kan glikoz seviyesini düşürür⁴⁴.

Visfatinin mRNA'sı ayrıca karaciğer, iskelet kası ve kemik iliğinde saptanmıştır. Visfatinin etkileri arasında nötrofil apoptozisini azaltmak kemotaksisi artırmak olduğu görülmüştür. Ayrıca IL-1Ra IL-1B IL-8 IL-6 ve TNF seviyelerini arttırdığı saptanmıştır⁴⁰.

Visfatinin akciğer hasarında yeniden düzenlendiği gösterilmiştir⁴⁵.

Hipoksik dokularda visfatinin iki olası rolü; 1) hücrel glukoz alımının aktive edilmesi ve ATP (adenozintrifosfat) seviyesinin sürdürülebilmesi, 2) hipoksik dokularda anjiogenezi indükleyebilmesidir⁴⁶.

Çalışmamızı yürüttüğümüz dönemlerde yapılan literatür taramasında KOAH'lı hastalarda visfatin düzeyleri ile ilgili bir makaleye rastlanılmamıştır.

KOAH'lı hastalarda gelişen diğer bir değişiklik insülin direncidir. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Abdominal obesite ile birlikte metabolik sendromun altta yatan baskın risk faktörüdür⁴⁷. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. İnsülin direnci olan bireylerde ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişir. Hiperinsülineminin ateroskleroza uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenirse de, ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir.

Kas gibi periferik dokular insülin direncinin asıl yeridir. Yapılan birçok çalışmada da tip 2 DM'li hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir⁴⁸. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir.

Vücutta yağ dokusu enerji deposu olmasının yanı sıra metabolik kontrolü sağlayan hormonal olarak aktif bir doku olarak kabul edilmektedir. Adipositokin olarak adlandırılan IL-6, rezistin, leptin, adiponektin, plazmojen aktivatör

inhibitör tip 1 ve TNF- α yağ dokusunda sentezlenerek vücutta glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynarlar. İnsülin direncinin gelişiminde de yağ dokusundan salgılanan bu hormon ve sitokinlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir⁴⁹.

Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

KOAH'lı hastalarda egzersiz kısıtlanması birden fazla faktöre bağlıdır:

1. Ventilatuvar kapasitenin azalması,
2. Metabolizma ve gaz alışverişindeki değişimler,
3. Periferik kas disfonksiyonu,
4. Kardiyak yetersizlik,
5. Efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlanma.

Bu faktörlerin birkaçı bir arada olabilir. İleri dereceli KOAH'lılarda ventilatuvar kapasitede azalma efor kısıtlanmasından sorumlu olan en önemli etkindir. Ventilatuvar kapasitenin azalmasına etki eden çeşitli nedenler bulunmaktadır. KOAH'ta hava akımının azalması maksimal ventilatuvar kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. İkinci bir neden ise dinamik hiperinflasyonun varlığıdır. Dinamik hiperinflasyon inspirasyonun başlangıç evresinde inspiratuvar yükün artmasına yol açar. Aynı zamanda inspiratuvar kasların uzunluk-gerilim özelliklerini değiştirerek bu kaslarda mekanik dezavantaja neden olur, kas ve akciğerlerde volüme duyarlı reseptörleri stimüle ederek dispne hissinin artmasına yol açar. Son olarak, egzersiz sırasında yüksek volümlerde solunum yapılması respiratuvar sistemin basınç-volüm eğrisinin özelliğine göre solunumun kompliyansın az olduğu kısımlara taşınmasına, dolayısıyla solunum işinin artmasına neden olur.

Bu hastalarda sistemik inflamasyon ve malnütrisyon nedeni ile iskelet kas kütlelerinin azalması, pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının yetersizliği ve egzersiz sırasında kardiyak atım hacminin azalması da efor kapasitesinin kısıtlanmasına neden olan diğer faktörlerdir.

Düşük egzersiz seviyesinde solunum kaslarının gereksinimi total O₂ tüketiminin %35-40'ını kapsar, oysa normal kişide bu oran %10-15'tir.

Egzersiz kapasitesini değerlendirirken yürüme testleri ve kardiyopulmoner egzersiz testleri kullanılmaktadır.

Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi gibi dayanıklılık testleri hastanın üzerinde testi bitirme baskısı olmaması nedeniyle gerçek yaşama daha yakındır. Otuz metre uzunluğundaki bir koridor boyunca yürümesi istenen hastanın altı dakikanın sonunda yürüme mesafesi ölçülerek test uygulanır. Hastanın günlük yaşamsal aktivitelerini gerçekleştirebilme performansını gösteren, kolay uygulanabilir, iyi tolere edilebilen, ucuz bir test olması nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir.

Egzersiz sırasında etkilenen akciğer, kalp, sistemik ve periferik dolaşım, kan, nöromüsküler sistem ve kas metabolizması hakkında genel bilgi verir. Fonksiyonel kapasitenin submaksimal düzeyini yansıtır. Günlük aktivitelerin büyük kısmının da submaksimal düzeyde olduğu göz önüne alındığında hastanın günlük fiziksel aktivitesini kardiyopulmoner egzersiz testine oranla daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir⁵⁰.

KOAH'lı hastalarda 6 DYT'nin en önemli endikasyonu bronkodilatasyon, pulmoner rehabilitasyon, volüm küçültücü cerrahi, akciğer transplantasyonu gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğinin saptanmasıdır. Altı DYT endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir. Ayrıca hastanın o andaki fonksiyonel durumunun saptanmasında, morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesinde de etkilidir¹⁸.

Altı dakika yürüme testinin mutlak kontrendikasyonu ise bir ay önce geçirilmiş anstabil anjina ve miyokard infarktüsü öyküsüdür. İstirahatte kalp hızının 120/dakikadan yüksek, sistolik kan basıncının 180 mmHg ve diyastolik kan basıncının 100 mmHg dan yüksek olması rölatif kontrendikasyondur. Risk taşıyan hastalara test öncesi elektrokardiyogram yapılmalıdır.

Testin sonlandırılmasını gerektiren durumlar

- göğüs ağrısı
- tolere edilemeyen dispne
- bacaklarda kramplar
- aşırı yorgunluk
- diaforez
- solgunluktur.

Bazı hastalarda uyumu arttırmak için gerçek değerlendirmeden önce birkaç

test yapılabilir.

Tablo 3. Altı dakika yürüme testi endikasyonları¹⁸.

1. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme	<input type="checkbox"/> Akciğer transplantasyonu <input type="checkbox"/> Akciğer rezeksiyonu <input type="checkbox"/> Akciğer volüm azaltıcı cerrahi <input type="checkbox"/> KOAH <input type="checkbox"/> Pulmoner hipertansiyon <input type="checkbox"/> Kalp yetmezliği
2. Fonksiyonel düzeyin ölçülmesi	<input type="checkbox"/> KOAH <input type="checkbox"/> Kistik fibrozis <input type="checkbox"/> Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/> Periferik vasküler hastalıklar <input type="checkbox"/> Fibromiyalji <input type="checkbox"/> Yaşlı hastalar
3. Mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi	<input type="checkbox"/> Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/> KOAH <input type="checkbox"/> Primer pulmoner hipertansiyon

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.03.2008 tarih ve 921 numaralı kararı ile onayı alınarak Nisan- Mayıs 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 55 KOAH'lı hasta ve 25 sağlıklı kontrol vakası alınmıştır.

KOAH tanısı, güncellenmiş GOLD 2007 kriterlerine göre (postbronkodilatör beklenen $ZEV_1/ZVK < \%70$ ve $ZEV_1 < \%80$) konuldu. Yine aynı kriterlere göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak gruplandırıldı. Hastalar en az 2 yıldır optimal medikal tedavilerini kullanıyorlardı ve stabil dönemdeydiler. Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma öncesi bilgilendirilerek onayları alındı.

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

- Astım, alerji, atopi öyküsü ya da tanısı olması
- KOAH ile birlikte bir başka solunumsal hastalığın olması (akciğer kanseri, bronşektazi, nöromusküler hastalıklar, göğüs kafesini ilgilendiren ortopedik bozukluk)
- Son 2 yıl içerisinde KOAH alevlenmesi olması
- Evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ya da mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğinin olması
- Solunum fonksiyon testinin yapılmasını engelleyen fasiyokranial ve diğer anatomik bozukluk
- Diyabetes mellitus ve kalp yetmezliği olması
- Kanser öyküsü olması
- Otoimmün hastalık öyküsü olması
- Son 1 ay içinde sigara içmiş olması

Tüm bireylerin ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Spirometri ve arter kan gazı analizleri yapıldı. Egzersiz performansı 6DYT ile değerlendirildi. Bel ve kalça çevresi, boy, kilo, yağlı ve yağsız vücut kitleleri ölçüldü ve BKİ hesaplandı.

Solunum Fonksiyon Testi

Tüm bireylerin spirometrik testleri, Avrupa Solunum Derneği'nin önerdiği kriterlere göre bilgisayara bağlı spirometre cihazı (Vmax22D, Sensor Medics, California, ABD) ile yapıldı. ZVK, ZEV₁, ZEV₁/ZVK oranı ölçüldü ve bu parametrelerin mutlak değerleri ve beklenen değerlerin yüzdesi olarak değerlendirilmeye alındı. Spirometrinin kabul edilebilir kriterleri olarak; spirogramda artefakt, öksürme, erken sonlandırma, efor değişkenliği, ağızdan kaçak olmaması, ekstrapolasyon volümünün ZVK'nin %5'i veya 0,15 lt'den az olması, tepe akıma ulaşma süresi 120 milisaniyeden kısa ve ekshalasyon süresi 6 sn'den uzun olması, tekrarlanabilirlik kriterleri olarak da 3 kabul edilebilir spirogramda; en yüksek iki ZVK arasındaki fark <0.2 litre ve en yüksek iki ZEV₁ arasındaki fark 0.2 litre olması kabul edildi. En iyi üç test kayda alındı.

Biyokimyasal Analiz

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah 08.00 ile 09.00 arasında alındı. Aynı gün içinde kan örneklerinden insülin düzeyleri Modüler E-170 (Roche Diagnostics, GmbH, Almanya) cihazı, glukoz ve albümin düzeyleri Cobas Integra biyokimya otoanalizörü (Roche Diagnostics, GmbH, Almanya) ile çalışıldı.

Örnekler 8 dakika 3000 rpm'de santrifüje edilerek serum örneği ayrıldı. Serum örnekleri, daha sonra leptin, visfatin, TNF- α ölçülmek üzere -70°C de saklandı.

Leptin seviyeleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim Bağlı İmmün Assay; ELISA) (BioSource Europe S.A. ABD) kullanılarak ölçüldü. Serum TNF- α seviyeleri human TNF- α ELISA kiti kullanılarak (Biosource Europe S.A. ABD) ölçüldü. Serum visfatin düzeyi human visfatin ELISA kiti (Biovision, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Arter kan gazı cobas b 121 (Roche Almanya) cihazı ile istirahat halindeki hastaların radial arterlerinden alınan kan örneği ile pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ ve oksijen satürasyonu parametreleri değerlendirildi.

Altı Dakika Yürüme Testi

Hastalara 6DYT 2002 ATS (American Thoracic Society; Amerikan Toraks Derneği) kılavuzunun önerdiği kurallara göre uygulandı⁵⁰. Kapalı bir alanda; düz,

uzun bir koridorda 30 m mesafede yapıldı. Her üç metresi işaretlendi. Dönüş noktalarında birer işaret konuldu. Gerekli malzemeler (kronometre, mekanik bir tur sayacı, bir tekerlekli sandalye, oksijen tüpü, tansiyon aleti, defibrilatör) hazırlandı. Hastanın hazırlanmasında: 1) yürüyüş için uygun ve rahat giysi ve ayakkabı giymesi, düzenli kullandığı ilaçları alması, 2) aç ya da çok tok olmaması, 3) son iki saat içinde aşırı egzersiz yapmaması, 4) test başlamadan önce 10-15 dakika hastanın dinlenmesi, 5) tansiyon, nabız ve kayıtlar yapılması, 6) dispne skalaları kaydedilmesi, 7) hastanın başlama çizgisine gelmesi, 8) hasta ile test boyunca beraber yürünmemesi, 9) hasta yürümeye başlayınca kronometre çalıştırılarak ve hastaya moral destek verilerek 6 dakika boyunca yürümesinin sağlanması. 10) hasta durursa, kronometrenin çalışmaya devam etmesi, 11) dinlendikten sonra yürümeye devam ederek 6 dakika tamamlamasının sağlanması, 12) eğer hasta yürümeye devam etmek istemezse ya da yürümemesi konusunda karar verilirse tekerlekli sandalyeye alınması, 13) hasta testi tamamlasın ya da tamamlamasın dispne skalası skoru kaydedilmesi, 14) vital bulguların değerlendirilmesi, 15) yürüme mesafesi kaydedilerek testin sonlandırılmasına dikkat edildi.

Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) Qutlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²) hesaplandı ve kg/m² olarak ifade edildi. Bel çevresi; arkus kostarum ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfisis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Bel kalça oranları (BKO) ise santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine oranlanarak (bel çevresi/kalça çevresi) hesaplandı.

YDK ve YK; tek frekans (50 khz) biyoelektrik impedans analizatörü (Tanita Body Fat Analyzer, model TBF 300) ile ölçüldü.

İnsülin Duyarlılık Ölçümü

Tüm olgularda insülin duyarlılık indeksi (HOMA-IR) ölçüldü. HOMA-IR skoru $HOMA-IR = (açlık\ serum\ insülini\ (\mu U/ml) \times açlık\ plazma\ glukozu\ (mmol/L))/22,5$

formülüyle hesaplandı. Bu metot ile yüksek HOMA-IR (Homeostasis model of insulin resistance: insülin duyarlılık indeksi) skoru, düşük insülin duyarlılığını (insülin direnci) göstermektedir⁵¹.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değerlerden sürekli değişken olanlar ortalama±standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun özelliklerinden sürekli değişken olanların karşılaştırılması için bağımsız gruplarda t-testi, kategorik değişkenler için χ^2 testi kullanıldı. Hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi, post hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde bağıntı analizi yapmak için Pearson, kategorik değişkenler için Sperman analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 bilgisayar programı ile yapıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Nisan - Mayıs 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 55 (3 kadın, 52 erkek) KOAH'lı olgu ve 25 (3 kadın, 22 erkek) sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Grupların özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Kontrol grubundaki vakaların hiçbirinde sigara öyküsü yoktu. KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre visfatin, leptin, albumin seviyeleri anlamlı olarak düşük (sırasıyla $p=0,001$ $p<0,001$ $p=0,046$) TNF- α seviyesi ise yüksek ($p<0,001$) olarak bulundu. Serum leptin düzeylerinin BKİ ile ($r=0,333$ $p=0,027$) ve vücut yağ kitlesi yüzdesi ile ($r=0,365$ $p=0,029$) korele olduğu görüldü. Visfatin değerleri KOAH'lı grupta %ZEV₁ ile korele bulundu ($r=0,371$ $p=0,013$). KOAH grubunda HOMA-IR skoru sağlıklı gruba göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). Bu bulgu insülin direncini göstermektedir. Ancak çalışmamızda insülin direnci ile diğer parametreler arasında ilişkili olmadığı görüldü. İki grup arasında BKİ açısından fark saptanmazken, YDK ve 6DYT mesafesi KOAH grubunda anlamlı olarak düşük (sırasıyla $p=0,032$ $p<0,001$) bulundu. 6DYT ile ZEV₁/ZVK, %ZEV₁, ZVK (sırasıyla $r=0,598$ $r=0,696$ $r=0,435$, tüm p değerleri $p<0,001$), PaO₂ ve SO₂ arasında korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,515$ $r=0,544$, tüm p değerleri $p<0,001$). YDK ile yaş ve solunum fonksiyon testleri (%ZEV₁, ZEV₁/ZVK) arasında korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0,313$ $p=0,039$ $r=0,399$ $p=0,007$ $r=0,352$ $p=0,019$)

KOAH'lı hastalar şiddetine göre (GOLD 2007) 4 gruba ayrıldı. Ancak hafif KOAH'lı bir olgu olduğundan analiz dışı bırakıldı. Grup 2 orta şiddetli KOAH, grup 3 ağır KOAH, grup 4 ise çok ağır KOAH olarak tanımlandı. KOAH'lı hastaların özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Üç grup tek yönlü varyans analizi ile ölçülen parametreler yönünden karşılaştırıldı. Spirometrik ölçümler, PaO₂, PaCO₂ BKİ YDK ve 6DYT mesafesi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ancak albumin, TNF- α , leptin, visfatin, BKO, HOMA-IR yönünden saptanan farklılıklar anlamlı bulunmadı. Leptinde grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasında belirgin farklılık olmasına rağmen bu farklılıkları istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı. Bunun özellikle grup 4'teki olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.

	KOAH (ort±SD)	Kontrol (ort ±SD)	p değeri
Yaş (yıl)	64,47±7,9	63,84±6,2	AD
Sigara (paket/yıl)	51,54 ±31	-	
Bayan (n)	3	3	AD
Erkek (n)	52	22	AD
ZEV ₁ (ml)	1492,27±660,43	3228,0± 872,16	<0,001
%ZEV ₁	49,61±18,93	101,84±15,51	<0,001
ZVK (ml)	3157,09±960,84	4122,00±1000,18	0,001
%ZVK	83,63±23,76	114,04±16,24	<0,001
ZEV ₁ /ZVK	45,29±10,57	80,24±5,19	<0,001
Alb(mg/dl)	4,26±0,53	4,51±0,45	0,046
TNF-α (pg/ml)	21,87±5,41	17,35±3,7	<0,001
Leptin (ng/ml)	6,27±9,6	27,76±14,32	<0,001
Visfatin (ng/ml)	1,70±1,47	3,27±2,11	0,001
PaO ₂ (mmHg)	68,98±11,35	85,41±4,17	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	40,53±11,36	38,29±2,92	AD
BKI (kg/m ²)	24,034±4,2	24,80±2,01	AD
YDK (kg)	53,33±7,2	57,47±6,36	0,032
YK (kg)	23,00±5,94	23,18±1,37	AD
AKG (mg/dl)	91,74±8,79	87,94±8,21	AD
İnsülin (µU/ml)	3,71±3,63	1,83±1,17	0,037
HOMA-IR	3,71±3,63	1,83±1,17	0,001
6DYT mesafesi(m)	371,03±101,76	554,86±38,85	<0,001
BKO	0,98±0,10	0,93±0,04	0,008

ZEV1: 1. saniye zorlu ekspiryum volümü, ZVK: zorlu vital kapasite, Alb: albumin, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, PaO₂: parsiyel arteryel oksijen basıncı, PaCO₂: parsiyel arteryel karbondioksit basıncı, BKİ: beden kitle indeksi, YDK: yağ dışı kitle, AKG: açlık an glukozu HOMA-IR: insülin duyarlılık indeksi, 6DYT: 6 dakika yürüme testi BKO: bel kalça oranı AD: anlamlı değil.

Tablo 5. KOAH'lı hastaların evrelere göre dağılımı ve tek yönlü varyans analizi

	Grup 2 (n=25) (Ort±SD)	Grup 3 (n=19) (Ort±SD)	Grup 4 (n=11) (Ort±SD)	p değeri
%ZVK	95,12±23,27	82,94±13,74	56,27±13,27	<0,001
%ZEV ₁	65,22±9,63	41,42±6,22	24,63±2,87	<0,001
Alb (mg/dl)	4,37±0,40	4,30±0,39	3,90±0,83	AD
TNF- α (pg/ml)	20,90±4,08	22,03±6,81	20,17±5,34	AD
Leptin (ng/ml)	8,11±12,34	3,66±4,673	3,34±2,87	AD
Visfatin (ng/ml)	2,09±1,67	1,31±1,11	0,96±0,91	AD
PaO ₂ (mmHg)	72,83±9,21	69,32±9,14	57,61±9,64	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	38,95±9,54	38,02±12,46	48,66±10,77	0,029
BKİ (kg/m ²)	25,81±2,56	22,32±5,41	23,02±4,06	0,018
YDK (kg)	56,17±7,78	51,88±4,14	48,74±9,22	0,035
6DYT mesafesi (m)	424,25±75,48	374,73±89,77	238,45±30,33	<0,001
BKO	0,97±0,11	0,97±0,10	1,01±0,13	AD
HOMA-IR	4,33±4,56	3,62±2,99	2,44±1,38	AD

ZVK: zorlu vital kapasite, ZEV1: 1.saniye zorlu ekspiryum volümü, Alb: albumin, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, PaO₂: parsiyel arteryel oksijen basıncı, PaCO₂: parsiyel arteryel karbondioksit basıncı, BKİ: beden kitle indeksi, YDK: yağ dışı kitle, 6DYT: 6 dakika yürüme testi BKO: bel kalça oranı, HOMA-IR: insülin duyarlılık indeksi. AD: anlamlı değil

Hasta grupları arasında varyans analizi ile saptanan özelliklerin post hoc analizi yapıldığında %ZVK açısından grup 2 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 arasında, %ZEV₁ için tüm gruplar arasında saptanan farklılıklar anlamlı olarak değerlendirildi. Hem PaO₂ hem de PaCO₂ için grup 2 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 arasında saptanan farklılıklar anlamlı idi. BKİ açısından sadece grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanırken YDK için sadece grup 2 ile grup 4 arasında farklılık saptandı. 6DYT mesafesi grup 2 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 arasında farklı olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Leptin adipositlerden salınan bir hormondur ve temelde görevi; enerji tüketimi, iştah kontrolü ile kilonun düzenlenmesi, enerji dengesinin sağlanmasıdır. Leptin ayrıca proinflamatuvar bir sitokindir⁴⁰.

Yapılan çalışmalarda BKİ'leri düşük olan stabil KOAH'lı hastalarda serum leptin düzeyleri düşük bulunmuştur⁴². Çalışmamızda da serum leptin düzeylerini KOAH grubunda, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olarak saptadık ($p < 0,001$). Olgularımızın diğer çalışmadan farklı olarak BKİ normal olmasına rağmen serum leptin düzeyleri ile BKİ arasında korelasyon olduğu görüldü ($p = 0,027$). Aynı zamanda serum leptin düzeyleri ile vücut yağ kitlesi yüzdesi arasında da korelasyon vardı ($p = 0,029$).

KOAH'lı hastalar ağırlık derecesine göre gruplandırıldığında leptin düzeyleri ile gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Buna karşılık olguların leptin düzeyi ile ZEV₁/ZVK ($r = 0,469$ $p = 0,001$) ve % ZEV₁ ($r = 0,353$ $p = 0,019$) arasında anlamlı ilişki saptandı. ZEV₁/ZVK azaldıkça leptin düzeyi de azalmaktaydı.

Azalmış leptin düzeyi KOAH'lı hastalarda önemli patofizyolojik role sahip olabilir. Düşük leptin seviyesinin, immun sistemin zayıflamasıyla ortaya çıkan ve tekrarlayan akciğer infeksiyonu için risk göstergesi olabileceği yönünde de görüşler vardır⁴².

Visfatin yeni tanımlanmış insülin-mimetik bir adipokindir. Visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusundan sentezlenmektedir⁴⁴. İnsülin reseptörlerini aktive ederek hücre içine glukoz alımını artırarak kan glikoz seviyesini düşürür⁴⁴. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda visfatin düzeyi sağlıklı kontrole göre anlamlı düşük bulundu ($p = 0,001$).

Visfatin değerleri aynı zamanda KOAH'lı grupta %ZEV₁ ile korele bulundu ($p = 0,013$). Visfatin ve akciğer hastalıkları ile ilgili sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromlu deneysel modellerde serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında visfatin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada visfatinin, nötrofil apoptozisini inhibe ederek nötrofilik inflamasyonun devamında etkili olabileceği belirtilmiştir⁴⁵. Çalışmamızda stabil KOAH'lılarda visfatin sağlıklı kontrole göre düşük ve %ZEV₁

ile korele bulunmuştur. Bu hastalardaki visfatin düzeyindeki azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. 2000-2008 arasında yaptığımız PUB-MED literatür taramasında KOAH'lı hastalarda visfatin düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle KOAH'lı hastalarla bu konuda yapılacak çalışmalar konuya ışık tutacaktır.

İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolmasıdır. KOAH'lı hastalarda gelişen insülin direncinde oksidatif stres ve TNF- α nın rol oynadığı düşünülmektedir⁴⁹.

Çalışmamızda, KOAH grubunda HOMA-IR skorunun sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bulduk (p=0,001). Bu bulgu KOAH'lı hasta grubumuzda insülin direnci olduğunu kanıtlamaktadır. Ancak insülin direncinin diğer parametreler ile ilişkisi gösterilemedi.

KOAH ve sağlıklı kontrol grubunda BKİ, YDK, YK ve insülin direnci ile ilgili yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalarda insülin direncinin daha fazla olduğu ve bu direncin BKİ, YDK, YK ile korele olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci ve TNF- α arasında değil ancak TNF- α solubl reseptör arasında korelasyon olduğu görülmüştür⁹.

İnsülin direnci KOAH'lı hastalarda ileri dönemde aterosklerotik kalp hastalığı ve tip 2 DM gelişmesi için risk faktörüdür. Bu da hastalığın mortalite ve morbiditesini artıracaktır.

Vücuttaki yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve visseral organlarda toplanması tip 2 DM, hipertansiyon koroner arter hastalığı ile yakından ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, glütofemoral bölgelerde toplandığı durumlarda ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde BKO önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre erkeklerde 0,90, kadınlarda 0,80 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir⁵². Çalışmamızda hasta grubunda BKO kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0,008). Hasta ve kontrol vakalar arasında vücut yağ kitleleri açısından anlamlı farklılık olmasa da hasta grubunda hem insülin direncinin daha yüksek oranlarda görülmesi hem de BKO'nun daha yüksek olması KOAH'lı hastalarda gelişebilecek sistemik

hastalıkların öncü belirtisi olabilir.

KOAH'ta sistemik inflamasyon göstergesi olarak kabul edilen serum TNF- α seviyesini çalışmamızda stabil KOAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0,001$). Yapılan bir metaanalizde TNF- α seviyesinin KOAH'lı hastalarda sağlıklı kontrolden daha yüksek olarak seyrettiği saptanmıştır⁵³. Ancak diğer bir çalışmada ise stabil KOAH'ta kontrol grubuna göre fark olmadığı ancak atak sırasında artış gösterdiği saptanmıştır⁴³.

Çalışmamızdaki hastaların son 2 yıl içinde atak geçirmemiş olması ancak TNF- α seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması sadece ataklarda değil stabil dönemde de sistemik inflamasyonun yoğun bir şekilde devam ettiği görüşünü desteklemektedir.

Altı DYT KOAH'lı hastalarda egzersiz sırasında etkilenen akciğer, kalp, sistemik ve periferik dolaşım, nöromusküler sistem ve kas metabolizması hakkında bilgi verir.

Çalışmamızda da 6 DYT ile ZEV₁/ ZVK, %ZEV₁, ZVK ve ($p<0,001$) PaO₂ ve SaO₂ arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$). Ancak diğer parametreler ile 6 DYT arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda hasta grubunda YDK daha düşük olarak saptandı. YDK ile yaş ve solunum fonksiyon testleri (ZEV₁%, ZEV₁/ZVK) arasında beklendiği gibi korelasyon olduğu görüldü ($p=0,007$ $p=0,019$ sırasıyla). Hastalarda obstruksiyon derecesi arttıkça YDK azalmasına karşılık, 6 DYT ile YDK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha önce yapılmış bir çalışmada iskelet kas güçsüzlüğü ile ekstremitelerde YDK arasında korelasyon bulunmuştur¹⁰. Bir başka çalışmada ise bizim sonuçlarımızdan farklı olarak 6 DYT ve YDK arasında ilişki saptanmıştır⁵⁴. Ancak hastamızın solunumsal parametreleri bu çalışmadaki olgulardan daha düşük olmasına rağmen YDK'leri daha yüksekti. Sonuçlardaki farklılıklar olgu seçimindeki farklılıktan kaynaklanabilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon devam etmektedir. Bu inflamasyon sistemik pek çok hastalığın da ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastaların takipleri sırasında solunumsal bulguların yanı sıra diğer sistemlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylece eşlik eden hastalığın erken tanı ve tedavisi ile KOAH'ın morbidite ve mortalitesi azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/whr/2004/en/index.html>. Erişim tarihi: 01.07.2008
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
3. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 2701, 2001.
4. Celli BR, Mac Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2002; 23:932-946.
5. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease: 5 Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070.
6. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003; 21:347-360.
7. Yang Y, Sun T, LIU X. The role of serum leptin and tumor necrosis factor- α in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chin Med J* 2006; 119:628-633
8. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation- A further systemic complication of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 4:121-126.
9. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, et al. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:733-738.
10. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128:2099-

2107.

11. Augusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:367-370.
12. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:502-506.
13. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
14. Dörtbudak Z, Erkan F. İstanbul'da bir ilçede kronik bronşit semptom prevalansı. *Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi, 1996, Nevşehir. Kongre Özet Kitabı*, 55.
15. <http://www.goldcopd.org> Erişim tarihi: 04.08.2008.
16. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280.
17. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, et al. Nutritional status of patient with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure. *Chest* 1993; 103:1362-1368
18. Bartu SS. Solunum Fonksiyon Testleri. In: Bartu SS, Acıcan T (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 49-69.
19. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Res Rev* 1996; 6:259-263
20. Rochester DF. Effect of COPD on respiratory muscles. In: Chemiack QS(ed), *Chronic obstructive pulmonary disease*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:134-156.
21. A statement of American Thoracic Society and European respiratory society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1-40
22. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:110-115
23. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible

- for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Dis* 1993; 147:1151-1156.
24. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, et al. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:859-864.
 25. Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):1-40
 26. Gosker HR, Wouters EFM, Van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in COPD and chronic heart failure: underlying mechanism and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047
 27. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935-940.
 28. Jones NL, Killian KJ. Mechanism of disease: exercise limitation in healthy and disease. *N Engl J Med* 2000; 343:632-641.
 29. Augusti AGN, Barbera JA. Chronic pulmonary disease: Chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1994; 49:924-932
 30. Bigard AX, Saches H, Birot O, et al. Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Apply Physiol* 2000; 88:479-486.
 31. Rennie MJ, Edwards RH, Emery PW, et al. Depressed protein synthesis is the dominant characteristic of muscle wasting and cachexia. *Clin physiol* 1983; 3:387-398.
 32. Eid AA, Lonescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease: *AM J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1414-1418.
 33. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:753-762.
 34. Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in

- the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-1797.
35. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-1861.
 36. Jarzab J, Chwist-Nowak A, Rozentryt P, et al. Pathomechanism of cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek* 2005; 58:647-651.
 37. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11:41-45
 38. Casaburi R. Rationale for anabolic therapy to facilitate rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12:407-418
 39. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, et al. Disturbance in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1239-1245
 40. Lago F, C Dieguez, Gómez-Reino J. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3:716-724
 41. Barrazone-Argiroffo C, Muzzin P, Donati YR, et al. Hyperoxia increases leptin production: A mechanism mediated through endogenous elevation of corticosterone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281:1150-1156.
 42. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1215–1219.
 43. Çalıkoglu M, Sahin G, Unlu A, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004; 71:45-50.
 44. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430.

45. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:361-370.
46. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 349:875-882.
47. Scott M, James IC, Stephen RD, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112:2735- 2752.
48. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18-25.
49. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46:1594-1603.
50. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117
51. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20:1087.
52. <http://www.who.int/whr/1998/en/index.html>. Erişim tarihi: 01.07.2008
53. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Review and a meta-analysis disease and systemic inflammation: a systematic association between chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59:574-580.
54. Deveci F, Tuę T, Turgut T ve ark. KOAH olgularında beslenme durumu, solunum fonksiyonları ve egzersiz performansı, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53:330-339.

KISALTMALAR DİZİNİ

- Altı DYT: 6 dakika yürüme testi
ATP: adenzin tri fosfat
ATS: Amerika Toraks Derneği
BKİ: beden kitle indeksi
BKO: bel kalça oranı
COPD: chronic obstructive pulmonary disease
DM: diyabetes mellitus
FM: fat mass
FFM: fat free mass
GOLD: Global initiative for obstructive lung disease
(Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim)
HOMA-IR: Homeostasis model of insulin resistance
(insülin duyarlılık indeksi)
IL-1 β : interlökin 1 beta
IL-6: interlökin 6
İL-8: interlökin 8
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LT-B4: lökotrien B4
mRNA: mesajcı ribonükleik asit
NF- κ B: nükleer faktör kappa beta
NK: doğal öldürücü
PaO₂: parsiyel arteryel oksijen basıncı
Six MWT: 6 minute walk test
TH-1: yardımcı T hücre 1
TH-2: yardımcı T hücre 2
TNF- α : tumor nekroz factor alpha
(tümör nekroz faktör alfa)
USOT: uzun süreli oksijen tedavisi

YDK: yağ dışı kitle

YK: yağlı kitle

ZEV₁: 1. saniye zorlu ekspiryum volümü

ZVK: zorlu vital kapasite

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (KOAHA'nın Şiddetine göre sınıflandırılması)	9
Tablo 2 (KOAHA'nın sistemik etkileri)	16
Tablo 3 (Altı dakika yürüme testi endikasyonları)	22
Tablo 4 (Hasta ve kontrol grubunun zellikleri)	28
Tablo 5 (KOAHA'lı hastaların evrelere göre dağılımı ve tek yönlü varyans analizi)	29