

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

GERİATRİK KOAH HASTALARINDA KEMİK
DEMİNERALİZASYON SIKLIĞI VE
TOPLUMA ORANI

Dr.Başak İlke ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

2018-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

GERİATRİK KOAH HASTALARINDA KEMİK
DEMİNERALİZASYON SIKLIĞI VE
TOPLUMA ORANI

Dr.Başak İlke ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR

2018-ANTALYA

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren; sabrını, çalışma azmini ve sakin duruşunu örnek aldığım, bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan, saygıdeğer danışman hocam Prof.Dr.Tülay ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimselliği, çalışkanlığı ve esprili kişiliğiyle her zaman bana örnek olan, zor zamanlarımda hep yanımda olan, desteğini hiçbir zaman unutmayacağım sevgili hocam Prof.Dr.Ömer ÖZBUDAK'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren, hoşgörölü ve anaç kişiliği, bitmez sabrı ve en önemlisi insani değerlerden taviz vermeden hastalara bilimsel açıdan yaklaşması ile bundan sonraki hayatımda hiç unutmayacağım değerli hocam Prof.Dr.A.Candan ÖĞÜŐ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek sorunlara pratik yaklaşımı, gerek bilimsel çalışmalara teşvik etmesinden ötürü kendisiyle çalışmaktan büyük zevk duyduğum sayın hocam Prof.Dr.Aykut ÇİLLİ'ye,

Bu zorlu süreçte beraber çalışmaktan keyif aldığım, başta Dr. Berat Celil DOĞAN, Dr. Ayőe ÖDEMİŐ, Dr. İbrahim KAMEL, Dr. Halid BAL, Dr. Emine Nur TOPÇU, Dr. őehriban ÇAĞLAK, Dr. Fatma DENİZ ve Dr. Sedat ÇİÇEK olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik kısmını hazırlamamda büyük yardımı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Dr.Damla BOZBAY'a,

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bu noktaya gelene kadar beni her zaman destekleyen, bana dürüstlüğü, sevgi, saygı ve hoşgörüyü aşıl原因an, çocukları olduğum için kendimi şanslı gördüğüm annem ve babama

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)	2
2.1.1. KOAH'ın Tanımı	2
2.1.2. İnsidansı ve Prevalansı	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Risk Faktörleri	4
2.1.5.Semptomları	6
2.1.6.Tanı	7
2.1.7.Tedavi	8
2.1.8.Sınıflandırma	10
2.2. Osteoporoz	12
2.2.1. Tanımı	12
2.2.2. İnsidansı ve Prevalansı	12
2.2.3. Patogenez ve Sınıflandırma	13
2.2.4. Risk Faktörleri	15
2.2.5. Klinik Bulgular	16
2.2.6. Tanı ve Tedavi	17
2.3. KOAH ve Osteoporoz	17
2.3.1. Osteoporoz, Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), Kemik Kalitesi	17
2.3.2. KOAH'ta Düşük KMY	18
2.3.3. KOAH'ta Vertebral Fraktürler	18
2.3.4 KOAH'ta osteoporoz için risk faktörleri	19
2.3.4.1 Genel Risk Faktörleri	19
2.3.4.2 Sistemik İnflamasyonun Osteoporoz Gelişimindeki Yeri	20
2.3.4.3 Pulmoner Disfonksiyon ve Osteoporoz Arasındaki İlişki	21

2.3.4.4. Glukokortikoid Kullanımı	21
2.3.4.5 Vitamin D Eksikliği	22
2.3.4.6 KOAH Akut Alevlenmeleri	22
2.3.5 KOAH Hastalarında Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi	23
2.3.5.1 Nonfarmakolojik Yöntemler	23
2.3.5.2 Kalsiyum ve Vitamin D Replasmanı	23
2.3.5.3. Bifosfonatlar	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması	25
3.2. İstatistiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	41
9. KAYNAKLAR	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAT	:	α 1-antitripsin
cAMP	:	Siklik Adenozin Monofosfat
DEXA	:	Lunar Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
FEV1	:	Zorlu Ekspirasyonun 1. Saniyesinde Atılan Hava Hacmi
GOLD	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Örgütü (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
IOF	:	Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation)
KMY	:	Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MRC	:	Medikal Araştırma Kurulu (Medical Research Council)
OPG	:	Osteoprotegerin
PTH	:	Paratiroid Hormon
RANK	:	Nükleer Faktör- κ B Reseptör Aktivatörü
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. KOAH risk faktörleri	4
Tablo 2.2. GOLD hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması	11
Tablo 2.3. Osteoporozun patogenetik nedenlere göre sınıflandırılması	14
Tablo 2.4. KOAH'ta osteoporoz için risk faktörleri	19
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri	27
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan KOAH hastalarının GOLD evrelerinin dağılımı	27
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş, serum kalsiyum, 25 OH vitamin D3, parathormon, DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru ve vertebra L1-L4 T skoru değerlerinin dağılımı	28
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun vertebra L1-L4 T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	29
Tablo 4.7. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum kalsiyum değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	30
Tablo 4.8. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum parathormon değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.9. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH vitamin D3 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.10. KOAH hasta ve kontrol gruplarında osteoporoz sıklığının değerlendirilmesi	32
Tablo 4.11. Gruplar arası sigara kullanımı verileri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Şekil 2.1.KOAH bileşik değerlendirme şeması	11
Şekil 2.2. KOAH hastalarında osteoporozun patofizyolojisi	21
Şekil 2.3. Osteoporoz için KOAH'a bağlı risk faktörleri ve fonksiyonel sonuçları	23
Şekil 2.4. KOAH'ta osteoporozun risk değerlendirme, tanı ve tedavi diyagramı	24
Şekil 4.1. Femur T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesi	29
Şekil 4.2. Vertebra T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesi	30
Şekil 4.3. Osteoporozun hasta ve kontrol grupları arasındaki sayı dağılımı	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağı olarak gelişen, tam geri dönüşlü olmayan ve genellikle ilerleyici özellik gösteren hava akım kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımındaki kısıtlanma zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerin oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtla yakından ilişkilidir.

Günümüzde KOAH, öncelikle pulmoner bir hastalık olmasına rağmen, akciğer kanseri, ateroskleroz, kas kaybı, osteoporoz, diyabet ve anksiyete/depresyon gibi çeşitli komorbiditeler ile komplike bir sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir.

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğu ve kemik gücünde azalma, kemik kırılabilirliği ve kırık riskinde artma, kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulmayla karakterize metabolik kemik hastalığı olup, yaşla birlikte sıklığı artan, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH hastalarının sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir osteoporoz prevalansı olduğu bulunmuştur.

İleri yaş ve sigara kullanımı, osteoporoz ve KOAH için sık görülen ortak risk faktörleridir. Bu çalışmada da, polikliniğimize başvuran geriatric KOAH hastalarında kemik demineralizasyon sıklığının ve topluma oranını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

2.1.1.KOAH'ın Tanımı

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen, tam geri dönüşlü olmayan ve genellikle ilerleyici özellik gösteren hava akım kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımındaki kısıtlanma zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerin oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtla yakından ilişkilidir.

KOAH'daki kronik hava akımı kısıtlanmasının karakteristik özelliği küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşit) ile parankim hasarının (amfizem) bir karışımı olmasıdır (1). Hastaların çoğunda belirtilen bu iki mekanizmanın değişen oranlarda rol oynadığı gözlenmektedir.

2.1.2.İnsidans ve Prevalansı

KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir (2). Hastalığın yavaş seyirli oluşu, akciğer fonksiyonlarında % 50'ye varan kayıplar geliştikten sonra klinik semptomların ortaya çıkması, hastaların semptomlarını yaşlılık ya da sigara içmenin doğal bir sonucu olarak görmeleri, doktorların hastalık ve semptomları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve çoğu sağlık kuruluşunda spirometrenin bulunmaması hastalığın tanısında yetersizliğe neden olmaktadır (3).

KOAH, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre, dünyada altıncı, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 4. ölüm nedeni olup, 45 yaş üzeri insanların %4-6 kadarını etkilediği bildirilmiştir (4). 2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3.8 milyon ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAH'dır (5).

Hastalığın mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir. Sağlık Bakanlığınca 2011 yılında yapılan ve sonuçları yeni yayınlanan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında, 15 yaş üstündeki kişilerde, spirometriye dayalı KOAH prevalansı %5,3, doktor tanımlı KOAH prevalansı ise %4 olarak

bulunmuştur. Bu farkın sebebinin özellikle hafif evredeki vakaların asemptomatik olması ve SFT uygulanabilen kişilerin %1,8'ini hafif evredeki vakaların oluşturması olduğu düşünülmektedir (6). On sekiz ülkede yapılan BOLD çalışmasında ise, 40 yaş üzeri kişilerde, orta evre ve üzerinde olanlar dikkate alındığında prevalans %10,1 (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) olarak saptanmıştır (7). KOAH'ın prevalansı ve hastalık yükünün, tütün dumanı, iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyet gibi risk faktörleriyle sürekli karşılaşma ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir.

2.1.3.Patogenez

Kronik bronşitte, bronş ve bronşiolde yaygın, spesifik olmayan kronik bir enflamasyon vardır. İlk patolojik değişiklik, goblet hücrelerinin sayıca artışıdır. Normalde goblet hücresi/silli epitel hücresi oranı 1/4 iken, kronik bronşitte bu oran 1/2 hatta 1/1'e kadar yükselir (8). Bronş sekresyonunun miktarı ve viskozitesi artmıştır. Hava akımı obstrüksiyonunda, küçük hava yollarındaki değişikliklerin majör rol oynadığı görülmüştür (6).

Büyük hava yollarındaki anatomik değişikliklerin kantitatif değerlendirilmesi Reid indeksi ile yapılır. Normal kişilerde bu oran, 0.44 ± 0.09 (<0.40)'dur. Kronik bronşitli hastalarda ise, 0.52 ± 0.09 (>0.40), hatta $0.7-0.8$ 'e kadar çıkabilir (9).

Amfizemde, zorlu ekspirasyonda çıkarılamayan rezidüel hacmin artması, akciğeri devamlı şişkin hale getirir. Amfizem hiçbir çevresel faktör olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Serumda $\alpha 1$ -antitripsin (AAT) ve $\alpha 2$ -makroglabulinin kalıtsal olarak eksikliği, amfizemli vakaların %1-10'undan sorumludur. Kronik bronşit amfizeme predispozisyon yapan hastalıkların başında gelir. Astım ve yaygın akciğer fibrozisi yapan hastalıklar da amfizeme predispozisyon oluştururlar (8).

Distal hava yollarında dilatasyon 3 primer mekanizmaya bağlıdır (10):

1. Artmış transpulmoner basınç
2. Akciğer esnekliğinde azalma
3. Havanın girişini çıkışa göre daha az engelleyen sübap mekanizması

Amfizemin sentriasiner ve panasiner olmak üzere iki patolojik tipi vardır. Sentriasiner amfizemde kronik bronşit neredeyse her zaman bulunmaktadır. Panasiner amfizem de ise bu beraberlik daha düşük orandadır. Sentriasiner amfizemde asinüsün merkezindeki hava yolları genişlemiş, sakkulus ve alveoller korunmuş olup, arterlerde değişik derecelerde intima ve media kalınlaşması vardır. Daha çok üst loblarda yerleşir. Panasiner amfizemde ise bütün asinüs genişlemiş olup, bronş ve arterler genellikle normaldir. Daha çok alt loblarda yerleşir (11).

2.1.4. Risk Faktörleri

KOAH, bireysel ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda oluşan ve genellikle birden fazla etkene maruziyet sonucu gelişen kompleks bir hastalıktır (Tablo 2.1) (12,13).

Tablo 2.1. KOAH risk faktörleri

BİREYSEL FAKTÖRLER	ÇEVRESEL FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Genetik faktörler• Sosyo-ekonomik durum• Beslenme• Enfeksiyonlar• Akciğerlerin büyüme ve gelişmesindeki sorunlar	<ul style="list-style-type: none">• Sigara• Coğrafi konum• Ev içi hava kirliliği• Dış ortam hava kirliliği• Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar

KOAH toplum genelinde yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen, yaşlanmayla beraber prevalansı artış göstermektedir (14). Bu nedenle yaş, KOAH için bir risk faktörüdür. Ancak yaşla beraber risk faktörlerine olan maruziyetteki artışın mı, yoksa parankimde ve hava yollarındaki yapısal değişikliklerin mi KOAH'a neden olduğu net olarak bilinmemektedir (12,13).

Cinsiyet, KOAH için bildirilen bir diğer risk faktörü olmasına rağmen yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Geçmiş çalışmalar KOAH'ın erkeklerde daha fazla görüldüğünü vurgularken, günümüzdeki çalışmalar kadınlarda sigara kullanım oranlarının artmasından dolayı bu oranın eşitlendiğine dikkat çekmektedir. Özellikle kadınlarda risk faktörlerine duyarlılığın fazla olması,

yemek yaparken kullanılan yakıt türü ve evde ekmek pişirme gibi durumlar da KOAH gelişimini hızlandıran faktörlerdir (12,13).

Genetik faktörler de çevresel etkenlerle beraber KOAH'ın gelişim durumunu etkilemektedir. Özellikle son yıllarda genetik faktörlerin KOAH'a etkisini inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. KOAH için en bilinen genetik risk faktörü α 1-antitripsin enziminin kalıtsal eksikliğidir. α 1-antitripsin enzimi eksikliği olan ve sigara içen kişilerin akciğer fonksiyonlarında azalma daha fazla görülmektedir (12,13,15). Ayrıca hedgehog etkileşimli protein geni, tümör nekrotizan faktör- α , matriks metalloproteinler gibi başka genlerin de KOAH gelişiminde rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (16).

Yaş, cinsiyet ve genetik özelliklere ek olarak, bireylerin sosyo-ekonomik düzeyleri ve beslenme durumlarının da KOAH gelişiminde etkili olabileceği ifade edilmektedir. Düşük sosyo-ekonomik düzey kötü beslenmeyi, enfeksiyonları, iç ve dış hava kirliliğine maruziyeti arttırmakta, bu durumlar da KOAH gelişimini hızlandırmaktadır. Ek olarak, oksidatif stres yükü fazla olan ve malnütrisyonu mevcut bireylerde de KOAH'ın daha sık görüldüğü belirtilmiştir (17,18).

Akciğerin gelişimi intrauterin dönemde başlayıp doğum sonrasında da devam eden bir süreçtir. Bu nedenle, akciğer gelişimini etkileyen durumlar KOAH için risk faktörü haline gelmektedir. Özellikle annenin sigara kullanımı, çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonları ve astım gibi akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olan hastalıklar KOAH gelişimini tetikleyebilmektedir (12,13).

KOAH gelişiminde etkili olabileceği bildirilen çevresel risk faktörleri; sigara kullanımı, yaşamakta olunan coğrafi bölge, hava kirliliği ve mesleki maruziyettir (12,13). Çevresel risk faktörleri kapsamında değerlendirilen sigara kullanımı, KOAH için bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigaranın yanında diğer tütün ürünleri (nargile, puro gibi) ve pasif sigara içimi de akciğerlerin partiküllere olan maruziyetini arttırdığı için akciğer fonksiyonlarında ve zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan hava hacmi (FEV1) oranında azalmaya ve solunum semptomlarında artışa neden olmaktadır (12,13,15).

Yaşanılan coğrafi bölgenin KOAH gelişimine olan etkisine bakıldığında, deniz seviyesinden yukarı doğru çıkıldıkça KOAH prevalansında azalma olduğu

görülmektedir (19). Ayrıca, evin yeteri kadar havalanmaması, soba gibi ısınma araçlarının etkin çalışmadığı, odun, tezek, bitki kökleri, kömür gibi yakıtların kullanıldığı yerler ile yoğun trafik bölgeleri ve hava kirliliğinin fazla görüldüğü bölgelerde yaşayan bireylerde KOAH daha sık görülmektedir. Buna ek olarak, fabrika, üretim sektörü ve çiftlik gibi toza maruziyetin fazla olduğu meslek gruplarında çalışan bireylerde KOAH görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (20).

2.1.5.Semptomları

Dispne KOAH hastalığında en sık görülen semptomlardan biridir. Hastalığın ilk evresinde efor dispnesi şeklinde ortaya çıkarken, progresif bir seyir göstererek daha sonra istirahat dispnesi haline dönüşür. 50 yaş üstünde daha da belirgin hale gelir. Bu hastalıkta dispne gelişiminden, hava yollarında yaygın daralma, hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkisini kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur. Subjektif bir şikayet olan dispnenin ölçülmesi, hastaların değerlendirilmesinde ve tedavinin ayarlanmasında önemlidir (21).

Hastalarda görülen öksürük semptomu başlangıçta rahatsız edici düzeylerde değildir. Kronik bronşitte sigara ve diğer iritanlarla bronşial mukoza inflamasyonu sonucu, bronşial mukozal glandlarda hipertrofi ve goblet hücre sayısında artış, dolayısıyla da mukus sekresyonunda artış gelişir. Bronş ve bronşiollerdeki daralma sonucu inatçı ve prodüktif öksürük meydana gelir. Gece boyunca alt solunum yollarında biriken sekresyonlar sabah öksürükle atıldıktan sonra hasta kısmen rahatlar. İlerleyen yıllarda hastalığın progresyonu veya akut alevlenme dönemlerinde öksürük şiddetlenir. Kan gazlarında hiperkapninin geliştiği solunum yetersizliğinde ise merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının bozulması ile öksürük de azalır (22).

KOAH'ta akut alevlenme dönemleri haricinde balgam mukoid yapıda ve az miktardadır. Beyaz veya kahverengimsi, orta derecede visköz, köpüklü ve nispeten kolay ekspektore edilir. Hastalığın progresyonu ile günlük miktarı ve viskozitesi artar. KOAH'lı hastaların bir kısmında bol balgam çıkarma yakınması

mevcutken, bir kısmında da hiç balgam çıkaramama şikayeti ile karşılaşılmaktadır (23).

KOAH'ın ileri evrelerinde yaklaşık %25-30 oranında iştah azalmasına bağlı kilo kaybı görülmektedir. Morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu bulguya hipermetabolik durum, solunum eforunun artması, protein sentezinin baskılanması gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (24).

Noktürnal hipoksemi geliştiğinde geceleri uyku kalitesi bozulmakta ve uyku yüzeyleşmektedir. Bu semptomlara gece solunum stimulusunun azalması ve solunum mekaniğinin bozulması sonucu meydana gelen hipoventilasyon neden olmaktadır. Genellikle obez hastalarda bu tabloya uyku apne sendromu da eşlik etmektedir (25).

KOAH akut ataklarında balgamla karışık hemoptizi ile karşılaşılabilmektedir. Bunun nedeni ise enflamasyonlu hava yollarıdır (26).

KOAH hastalarında en sık görülen semptomlardan bir diğeri de özellikle ekspirasyon sırasında duyulan hırıltılı solunumdur (27).

Aktivitelerin sınırlandırılmasına bağlı olarak, KOAH hastalarında depresyon, kötümserlik, umutsuzluk gibi şikayetler ile karşılaşılmaktadır. Nefes darlığı ve hipoksemi hafıza ve dikkat azalması gibi semptomlara neden olabilir. Arter kanında oksijen basıncının azalması bilinç bozukluğuna yol açar. Psikosomatik belirtilerin kadın hastalarda daha fazla olduğu ve yaşlı hastalarda bu belirtilere ek olarak anksiyete, depresyon, psikolojik gerilimde artma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (28-30).

2.1.6.Tanı

KOAH'ta fiziksel bulgular hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir. Hastalarda hava akımı kısıtlanması, solunum fonksiyonlarında belirgin bir bozulma oluncaya kadar fiziksel açıdan belirti vermez. İnpeksiyonda göğüs ön-arka çapında artma, büzük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, alt ekstremitelerde ödem, boyun venlerinde dolgunluk, kaşeksi ve siyanoz gibi bulgular ileri evredeki hastalarda görülebilir. Palpasyonda hepatojuguler reflü, perküsyonda hipersonorite saptanabilir. Oskültasyonda ise

solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryum süresinde uzama, hırıltılı solunum (wheezing), ronküsler ve raller gibi değişiklikler duyulabilir (31).

KOAH tanısında, prognoz ve progresyonun saptanmasında en önemli laboratuvar testi solunum fonksiyon testleridir. Spirometrik veriler ırk, cinsiyet, boy ve yaşa göre önceden hesaplanmış beklenen (predicted) değerler ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Ölçülen hacimler, hızlar ve bunların o kişi için beklenen değerlerinin yüzdeleri, yeni ve gelişmiş bilgisayarlı spirometrelerden otomatik olarak alınabilmektedir (32). Bronkodilatör uygulamasını takiben ölçülen FEV1/FVC oranının %70'ten küçük olması kişide hava akımı kısıtlanması olduğunun göstergesidir (12,33).

Akciğer grafisinde havalanma artışı, diyafragmada düzleşme, periferik vasküler yapılarda silinme, damla kalp görünümü gibi bulgular saptanabilir. Tanıdan ziyade nefes darlığına sebep olabilecek diğer patolojilerin dışlanması ve komplikasyonların saptanması amacıyla kullanılır. Deniz seviyesinde solunan havada SaO₂ < %90, FEV1 < %50 ve FEV1 ≤ 1 litre, solunum yetersizliği veya sağ kalp yetmezliği düşündürülen klinik bulguların da varlığında, arteriyel kan gazları da incelenmektedir. Solunum fonksiyon testleriyle uyumsuz dispne olması, pulmoner hipertansiyon şüphesi, obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda ekokardiyografi de istenmelidir (31,33).

Akut alevlenmeler haricinde, kanda eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı normaldir. Kronik hipoksemi gelişen olgularda polisitemi oluşabilir ve hematokrit yüksek saptanır (7). Enfeksiyonun neden olduğu akut alevlenmeler sırasında balgam kültüründe en sık karşılaşılan etkenlerin Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis olduğu gösterilmiştir (34).

2.1.7.Tedavi

KOAH tedavisinin temel amacı; semptomları, hastalığın ilerlemesini, alevlenmeleri ve mortalite riskini azaltmaktır. Bu kapsamda uygulanan farmakolojik tedaviler semptomları ve alevlenme sıklığını azaltmanın yanı sıra, aktivite toleransını ve sağlık durumunu arttırmak için de uygulanmaktadır.

KOAH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan olan bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu azaltarak ve ekspiratuar akışı iyileştirerek hava yollarında genişlemeyi sağlamaktadır. Aynı zamanda semptomları önlediği ve azalttığı için KOAH tedavisinde düzenli olarak kullanılmaktadır. Bronkodilatörler; β -2 agonist ilaçlar, antikolinerjikler ve metilksantinler olarak alt gruplara ayrılır (12,31).

Kısa ve uzun etkili formları olan β -2 agonist ilaçlar, düz kas hücrelerinde β -2 adrenerjik reseptörleri uyararak siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı artırır ve bronkodilatasyon sağlar. Beta-2 agonistler bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlayarak, semptomları hafifletmekte ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir (31,35). Salbutamol ve terbutalin kısa etkili β -2 agonistlerdir; etkileri 3-5 dakika içinde başlamakta ve 4-6 saat sürmektedir. Bu ilaç grubu sıklıkla acil durumlarda tercih edilmektedir. Formoterol ve salmeterol uzun etkili β -2 agonistlerdir; etkileri 12 saate kadar sürmektedir (31,35). İndakaterol, oladaterol ve vilanterolün etkileri ise 24 saat kadar sürmekte olup, günde tek doz kullanılırlar (12).

Antikolinerjikler, asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasını engelleyerek bronkokonstrüksiyonu inhibe ederler. İpratropium kısa etkili, tiotropium, umeklidinyum ve glikopironyum ise uzun etkilidir. Kısa etkili antikolinerjiklerin etkisi 6-8 saat kadardır. Uzun etkili antikolinerjik olan tiotropium, umeklidinyum ve glikopironyum ise 24 saatten daha uzun etkiye sahiptir.

Metilksantinler fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. Nonselektif fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin, atrial ve ventriküler erken vurular, konvulsiyon, baş ağrısı, bulantı, unutkanlık gibi yan etkileri nedeniyle, diğer tedavilere yanıt vermeyen ağır KOAH hastalarında tercih edilir (12,31,36). Selektif fosfodiesteraz-4 enzim inhibitörü roflumilast ise KOAH'taki havayolu inflamasyonunu azaltır; kronik bronşitli hasta grubunda alevlenme sıklığını azalttığı da gösterilmiştir (37). Toplam 3091 hastanın katıldığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmanın sonucunda roflumilast grubunda FEV1'de anlamlı artış ve alevlenme sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir (38).

İnhale kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkinlikleri KOAH'ta astımdaki kadar belirgin değildir, bu nedenle tek başına kullanımları önerilmemektedir. Sık alevlenme geçiren ve ileri evre vakalarda beta-2 agonistlerle kombine olarak kullanılırlar. İnhaler steroidler pnömoni riskini arttırabilir, osteoporoz gibi yan etkilere neden olabilir. Uzun süreli oral steroid kullanımına bağlı steroid miyopatisi gelişebilir. Yan etkileri nedeniyle stabil dönemde oral kortikosteroidlerin kullanılması önerilmez (39).

Bu tedavilerin yanı sıra, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, α -1 antitripsin artırıcı tedaviler, influenza ve pnömokok aşuları da kullanılabilir (12).

Farmakolojik tedavilere ek olarak, KOAH tedavisinde uygulanan nonfarmakolojik yöntemler semptomların hafifletilmesinde ve mevcut tedaviyi desteklemede önemli bir yere sahiptir. Bunlar sıklıkla pulmoner rehabilitasyon programları, solunum desteği, egzersiz eğitimleri, beslenme desteği, öz yönetim eğitimleri ve palyatif bakımı kapsamaktadır (12).

Heterojen veya homojen amfizemi olan, medikal tedaviye rağmen belirgin hiperinflasyonu bulunan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler de uygulanabilir. Heterojen üst lob hakim amfizemde hem cerrahi, hem de bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler tercih edilebilir. Homojen amfizemi olanlarda ise cerrahi yerine bronkoskopik yöntemler önerilmektedir. Bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler; endobronşiyal valvler, coil, bronkoskopik termal buhar ablasyonu ve biyolojik volüm azaltmadır (12).

2.1.8.Sınıflandırma

KOAH'ta sınıflandırma yapılabilmesi için hastaların, hastalık şiddeti, hastalığın sağlık durumu üzerine etkileri, gelecekteki riskleri (alevlenmeler, hospitalizasyon, ölüm) açısından kapsamlı şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir.

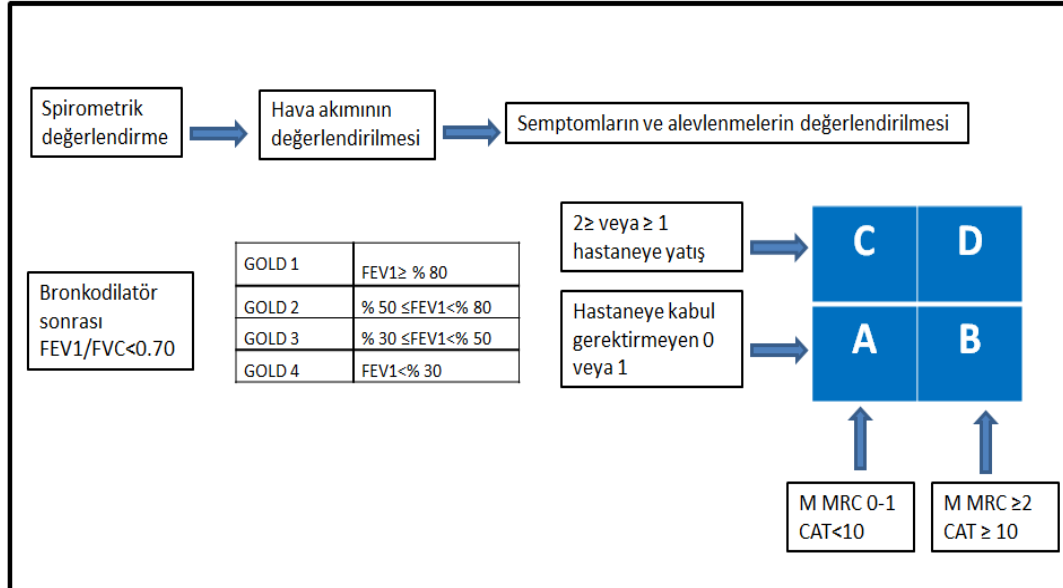
KOAH sınıflandırılmasında temel oluşturması adına Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Örgütü (GOLD), 2018 yılında yeni bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber göre; bronkodilatör sonrası FEV1 düzeylerine göre hastalığın evrelendirilme yöntemi Tablo 2.2'de verilmiştir (12).

Tablo 2.2. GOLD hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması (12)

FEV1/FVC<0.70 olan hastalarda (GOLD)		
GOLD 1	Hafif	FEV1 ≥ %80 (beklenenin)
GOLD 2	Orta	% 50 ≤ FEV1 < %80 (beklenenin)
GOLD 3	Ağır	% 30 ≤ FEV1 < %50 (beklenenin)
GOLD 4	Çok ağır	FEV1 < %30 (beklenenin)

Semptom değerlendirmesi için Medikal Araştırma Kurulu (MRC) Dispne Skalası ve CAT kullanılmaktadır. Değerlendirmede kullanılan MRC Dispne Skalası nefes darlığı semptomunu ve hastalığın gelecekteki mortalite riskini tahmin ederken, CAT sağlık durumundaki bozulmayı daha iyi göstermektedir (12).

KOAH bileşik değerlendirmeye göre, spirometrik değerlendirme ve son bir yıldaki hastaneye başvurma sıklığına göre hastaların risk dereceleri belirlenmekte ve semptom değerlendirmesi sonucunda hastalık A, B, C, D şeklinde evrelendirilmektedir (Şekil 2.1) (12).



Şekil 2.1. KOAH bileşik değerlendirme şeması (12)

2.2.Osteoporoz

2.2.1.Tanımı

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin artmasıyla karakterize, multi faktöriyel ve en sık rastlanan kemik hastalığıdır (40,41). Kadın ve erkeklerde her yaşta görülebilen kırık riski ve kemik kaybıyla kendini gösterir (42). Yaşla ilgili metabolik bir hastalık olup, kemik demineralizasyonu nedeniyle kırıklık sonuçlanmakta ve öncelikle kadınları etkilemektedir. Osteoporoz bunun yanında kemik kütle kaybıyla güçsüzlüğe, ağrı ve sakatlığa yol açmaktadır (43).

Osteoporoz, yaşlanan dünya nüfusu nedeniyle önemi artan bir problem olması nedeniyle "sessiz bir salgın" olarak kabul edilmiş ve 1994'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından öncelikli sağlık problemi olarak tanımlanmıştır(44). DSÖ tarafından da kabul edilen, uluslararası osteoporoz derneklerince önerilen klinik ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri gözönüne alınarak yapılan tanımda 4 kategori belirlenmiştir (45):

Manifest (belirgin) osteoporoz: Kırıkların eşlik ettiği, klinik bulgu veren, T değeri -2.5 standart sapma altında olan hastaları kapsar.

Preklinik dönem osteoporoz: Hızlı veya yavaş kemik metabolizmasının eşlik ettiği, kemik yoğunluğu ölçümlerinin genç erişkin değerlerine göre T skor -2.5 standart sapmadan daha küçük olduğu dönemdir.

Osteopeni (Azalmış kemik kütlesi): Henüz kırılma riski çok artmamış, T skor -1 ile -2.5 arası olan, osteoporoz gelişmesi yönünden takibi gereken bireyleri kapsar.

Normal: Genç erişkinlerin kemik mineral yoğunluğu ortalamalarından en çok -1 standart sapmaya kadar eksik kemik mineral yoğunluğu saptananlar normal kabul edilir.

2.2.2.İnsidans ve Prevelansı

Osteoporoz her iki cinsiyette ve tüm ırklarda görülen önemli bir halk sağlığı problemidir (46,47). Hastalık yaşlı erişkinlerde, özellikle menopoz sonrası

kadınlarda oldukça sık görülmektedir. DSÖ, osteoporozu kadınlar için ikinci en büyük halk sağlığı sorunu olarak tanımlamıştır.

Osteoporozla ilgili olarak literatürde geçen prevalans verileri genellikle klinik ve bölgesel sonuçlara dayandırılmaktadır (48). Osteoporozun özellikle Asyalı kadınlarda görülme oranının yüksek olduğu, bunun sebebinin de düşük ağırlık düzeylerine sahip olma, düşük kalsiyumlu beslenme alışkanlıkları olabileceği vurgulanmıştır (46,49). Osteoporoz prevalansının Japon kadınlarda 60'lı yaşlarda spinal bölge için %3, femoral bölge için %37 olduğu; 70'li yaşlarda %37 ve %64, 80'li yaşlarda ise %42 ve %90 olduğu gösterilmiştir (50). Amerika'da 2010 yılında yaklaşık 10.2 milyon osteoporoz tanısı alan kişinin 8.2 milyonunun kadın olduğu saptanmıştır (47) ve burada yaşayan 50 yaş üstü kadınların %45'inde düşük kemik yoğunluğu olduğu raporlanmıştır (51). İngiltere'de 34-75 yaş arası 108 kadında yapılan bir taramada lomber bölgenin %18.6 osteopenik ve %41.6 oranında osteoporotik olduğu görülmüştür (52).

Türkiye'de osteoporoz prevalansını değerlendiren, 1437 kişinin (866 kadın, 571 erkek) katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, kadınların %18.5'inde, erkeklerin ise %9.8'inde osteoporoz olduğu bulunmuştur (53). Postmenopozal 2769 kadınla yapılan bir başka çalışmada, osteoporoz sıklığı %16.2 ve osteopeni sıklığı ise %39.2 olarak bulunmuştur (54). Türkiye'deki, osteoporoz sıklığını ve kalça kırığı riskini belirlemek amacıyla 2009 yılında 12 farklı bölgede, Türkiye İstatistik Kurumunun belirlediği hanelerde 26.424 katılımcı ile görüşerek Lunar Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) ile KMY taraması şeklinde yapılan FRACTURK çalışmasında, osteoporoz sıklığının 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda %12.9 olduğu, yaş ve cinsiyetle ilişkili osteoporotik kalça kırığı riskinde artışa göre 50 yaş ve üzeri kadınlarda osteoporoz sıklığı %19.6 olarak daha yüksek bulunmuştur (55).

2.2.3.Patogenez ve Sınıflandırma

Osteoporozun patogenezi, heterojen ve multifaktöriyeldir. Bu sebeple etiyolojik, patogenetik, klinik yönden çok farklı sınıflandırmalar yapılmıştır.

Primer osteoporoz, kemik kaybına neden olabilen başka faktörler olmaksızın yaşlanmaya bağlı olarak kemik kaybının ve kırık gelişme olasılığının

artmasıdır (56). Tip 1 osteoporoz ve tip 2 osteoporoz olarak iki alt grupta ele alınmaktadır. Tip 1 osteoporoz cerrahi ya da doğal menopoza sonrası kemik mineral kaybının artması sonucu ortaya çıkar. Tip 2 osteoporoz ise, 70 yaşın üzerindeki bireylerde kemik yapım hızının ve aktif vitamin D üretiminin azalması sonucu gelişir. Sekonder osteoporoz, kemik yıkımını artıran metabolik hastalıklara ya da ilaçlara bağlı olarak kemik kütlesinin azalmasıdır (56,57). Kadınlarda görülen osteoporozun % 20'sini, erkeklerde görülen osteoporozun ise % 55'ini sekonder osteoporoz oluşturmaktadır (58).

Osteoporozun patogenetik nedenlere göre sınıflandırılması Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Osteoporozun patogenetik nedenlere göre sınıflandırılması

<p>1.Primer Osteoporoz</p> <ul style="list-style-type: none">• Postmenapozal osteoporoz (tip 1)• Senil osteoporoz (tip 2)• Juvenil osteoporoz
<p>2.Sekonder Osteoporoz</p> <p>a.Endokrin nedenlere bağlı olanlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoid aşırılığı• Tiroid hormonu aşırılığı• Hipogonadizm• Hiperprolaktinemi• Diabetes mellitus• Hiperparatiroidizm <p>b.Malign hastalıklara bağlı olanlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Multipl miyelom• Lösemi• Lenfoma mastositozis• Diğerleri (akciğer,meme,prostat..) <p>c.İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Heparin• Etanol• Tiroid hormonu• Antikonvülzanlar• Kemoterapotikler <p>d.Kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Homosisteinüri• Ehler-Danlos Sendromu• Osteogenesis İmperfekta <p>e.Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• Primer bilier siroz• Hemokromatozis• Subtotal gastrektomi <p>f.Romatolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Romatoid artrit

- Ankilozan spondilit
- g.Diğerleri
- İmmobilizasyon
- KOAH
- Yetişkin Hipofosfatazya
- Malnütrisyon
- Yüksek sodyum, fosfat, protein alımı
- Radyoterapi

2.2.4. Risk Faktörleri

Ostoporoz kompleks bir hastalıktır ve pek çok risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörlerini; yaş, ırk, genetik yapı, hormon düzeyleri, cinsiyet, yetersiz egzersiz ve sedanter yaşam, olumsuz yaşam tarzı (sigara, alkol alışkanlığı) olarak sıralamak mümkündür. Yaş, ırk, genetik yapı, hormon düzeyleri ve cinsiyet değiştirilemeyen faktörler olarak karşımıza çıkarken, yetersiz egzersiz ve sedanter yaşam, olumsuz yaşam tarzı faktörleri modifiye edilebilir faktörler olarak sınıflanabilir (59,60).

Yaşlanma ile birlikte kemik dokuda önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Kemiğin hem turnover hızı, hem de remodelizasyon ünite sayısı artar. Bu durumda formasyonda azalma, rezorpsiyonda artma meydana gelir. Buna ek olarak, yaşlanma ile birlikte diyetle alınan kalsiyum miktarında ve bağırsaktan emiliminde azalma olmaktadır. Osteoporozlu kadınlarda, aynı yaş grubundaki osteoporozlu olmayan kadınlara göre, kalsiyum emiliminde bir azalma bildirilmiştir. Bu duruma sekonder hipotiroidinin eklenmesiyle, osteoporoz daha da ciddileşebilmektedir (59,60).

İrk ve etnik köken açısından değerlendirildiğinde kendisinde ya da ailesinde kırık anamnezi olan kişiler risk grubunda kabul edilmektedir. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka oranla osteoporoz görülme oranı daha fazladır. Siyah ırk en büyük kemik kütlelerine ve kemik mineral dansitesine sahip olduğu için, proksimal femur ve vertebra kırık riski en az görülen ırktır (59,60).

Cinsiyet, hem ulaşılacak zirve (pik) kemik kütlelerini, hem de kayıp hızını etkiler. Erkeklerde zirve kemik kütlesi kadınlardan ortalama % 25-30 oranında daha yüksektir. Osteoporoz özellikle kadınlarda menopoza sonrası östrojen azalmasına bağlı olarak; erkeklerde 65 yaşından sonra androjen azalması tablosuyla ortaya çıkar. Östrojen ve androjenin azalması; kemik yapımının

azalması, rezorpsiyonun artmasıyla birlikte, kalsiyum emiliminde azalmaya neden olarak osteoporozun oluşmasına uygun bir alt yapı gelişmesini hızlandırmaktadır (61).

Yapılan çalışmalarda sigara içimiyle osteoporoz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar sigaranın tek başına kırıkların oluşmasında etkisi gösterilmemişse de, sigara içenlerin içmeyenlere göre %55 daha riskli olduğu bulunmuştur (62). Sigara içimi kan kortizol düzeyini ve kalsiyumun bağırsaklarda emilimini azaltarak, östrojen mekanizmasını bozarak kemik mineral yoğunluğu üzerine etki etmektedir (63,64). Alkolün kemik kitlesinin yoğunluğunun pik yaptığı 20-30'lu yaşlarda fazla tüketilmesinin kemik yapısını etkilediği düşünülmektedir. Aşırı alkol tüketiminin kemiğin yeniden oluşumunu engellediği, ayrıca vitamin D ve kalsiyum emilimini de azaltabileceği gösterilmiştir (65).

2.2.5.Klinik Bulgular

Osteoporozdaki kemik kaybı başlangıçta herhangi bir semptomla neden olmayabilir. Çoğu zaman klinik semptomların ya da komplikasyonların gelişmesinden önce uzun süren sessiz bir dönem mevcuttur. Trabeküler kemik kaybı %30-40'a erişinceye kadar hasta asemptomatik olabilir (65).

Genellikle osteoporoz ağrısız bir hastalık olup, ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklar ortaya çıkar. Osteoporozun tüm klinik bulguları kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporotik hastalarda en sık kemik ağrısı belirgindir. Ağrı, sıklıkla hareketle ve yük kaldırmakla artan künt karakterdedir. Aynı zamanda kemiklerin palpasyonu veya perküsyonu ağrılı olabilir. Osteoporozdaki ağrı genellikle postür bozukluğu ve kronikleşmiş kompresyon kırıkları nedeniyledir. Yapısal zedelenmeyle kemik veya eklemler bozulduğunda, sinir ve yumuşak dokular baskıya uğrayarak mekanik uyarı sonucu nosireseptörler uyarılıp kemik ağrısı oluşabilmektedir (66).

Osteoporozda en sık rastlanılan fraktürler vertebrada kompresyon fraktürleri, distal radius ve proksimal femur fraktürleri ile ayak ve ayak bileği fraktürleridir. Osteoporozun ileri dönemlerinde pelvis, proksimal humerus, distal femur ve kostalar gibi bölgelerde de fraktür gelişebilir. Kompresyon fraktürleri sıklıkla alt torakal ile üst lomber vertebralar arasında gelişir (67).

Postmenapozal osteoporozla bağlı vertebral kırıklar yavaş yavaş ve çoğunlukla ağrısız geliştiği için genellikle tesadüfen yakalanır. Bu nedenle genel popülasyonda bu tür kırıkların insidansının belirlenmesi oldukça zordur. Her iki cinsiyette de 40-50 yaşlarından sonra kemik kütlelerinde yıllık ortalama %5 oranında kayıp meydana gelmektedir (68).

2.2.6.Tanı ve Tedavi

Osteoporoz sessiz bir hastalık olduğu için, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptomsuz bir dönem yaşanmaktadır. Belirti ve bulgular ortaya çıkınca bu tanı akla gelmektedir. Osteoporozda tanı koymak için, klinik değerlendirme ve kemik dansitometri uygulanır. En az altı aydır adet görmeyen ve/veya FSH>20 ng/ml olan premenopozal ve postmenopozal kadınlar osteoporoz riski açısından değerlendirilmelidir. Altmış beş yaş üzeri postmenopozal dönemdeki kadınlar ek risk faktörü aranmaksızın KMY ile taranmalıdır.

Osteoporoz tedavisi temel olarak, hastanın yaşam kalitesini artırma düşüncesi etrafında odaklanmıştır. Farmakolojik tedaviye başlamadan önce tüm hastalara kırık riskini azaltmak amacıyla yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı, ağırlık taşıyıcı ve kas güçlendirici egzersizler, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması ve diğer risk faktörlerinin modifiye edilmesi önerilmelidir. International Osteoporosis Foundation (IOF) 50 yaş üstü bireylerde günlük ortalama 1000-1200 mg kalsiyum ve 800-1000 IU D-vitamini alımını önermektedir (57). Buna ek olarak kemik yapımını artırıcı veya rezorpsiyonu azaltıcı tedavi ajanı seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçenekleri olarak; Bifosfanatlar, Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (Raloksifen), Kalsitonin, Stronsiyum Ranelat, Parathormon, Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanılmaktadır.

2.3. KOAH ve Osteoporoz

2.3.1 Osteoporoz, Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), Kemik Kalitesi

Kemik dokusu kortikal ve trabeküler olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikal kemik esas olarak uzun kemiklerin shaftında bulunan yoğun ve güçlü bir kemiktir. Trabeküler kemik daha gözenekli ve zayıf yapıdadır ve tipik olarak uzun kemiklerin uçlarında bulunur.

Kemik dokusu sürekli olarak bir yapım ve yıkım halindedir. Yetişkinlerde, her yıl yaklaşık olarak trabeküler kemiğin %25'i ve kortikal kemiğin %3'ü yenilenir. 25 ila 30 yaş arası zirve kemik kütleline ulaşıldıktan sonra remodeling, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasında bir denge ile, yılda ortalama %0,5 ila %1 kemik kaybıyla sonuçlanır. Bu kayıp cinsiyete, iskelete ve yaşa göre değişir. Kemik remodelinginde anahtar rol paratiroid hormonu (PTH), vitamin D ve seks hormonlarıdır (69). KOAH'ta trabeküler kemikler kortikal kemiklerden daha fazla etkilenir. Bu durumun trabeküler kemik yapım-yıkım döngüsünün daha hızlı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (70).

Kemik çoğunlukla tip 1 kollajen ve hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bu bileşenlerin üç boyutlu bağları kemiğin mikro mimarisinin kalitesini oluşturur. Diyabet ilişkili ve glukokortikoid fazlalığı gibi bazı sekonder osteoporoz sebeplerinde, primer osteoporoz ile karşılaştırıldığında, kırık riski kemik yoğunluğundan çok kemik kalitesindeki bozulmaya bağlıdır (70-73).

2.3.2 KOAH'ta Düşük KMY

Sarkoidoz ve KOAH gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda osteoporoz prevalansındaki artış büyük olasılıkla kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerinden çok kemiğin mikro mimarisinin bozulması nedeniyle oluşur. Kronik inflamasyon, sitokin üretimine ve kemik döngüsünün uyarılmasına yol açarak artmış kemik kırılabilirliğine bağlı artmış kırık riskine sebep olur (74). Hava akımı kısıtlılığının hafif olduğu, kortikosteroid kullanım öyküsü olmayan KOAH'lı olgularda KMY'de belirgin kayıp görülmesi, geleneksel mekanizmaların dışında başka risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak patogenezi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (75).

2.3.3. KOAH'ta Vertebral Fraktürler

Verboom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %49'unda en az bir tane torasik vertebral fraktür, %16.5'inde en az bir lomber fraktür saptanmıştır (72). 255 KOAH hastasının alındığı bir başka çalışmada ise 139 hastada torasik vertebra, 33 hastada lomber vertebra kırığı raporlanmıştır (76). Torasik vertebra fraktürlerinin KOAH hastalarında daha sık görülmesi, akciğerler

ve göğüs kafesi arasındaki anormal fiziksel/mekanik etkileşim, göğüs kafesi deformateleri, azalmış akciğer kompliyansı, sık öksürük ve solunum kaslarının kullanılmasının yanı sıra bu bölgedeki solubl faktörlerin biyokimyasal etkileşimi ile açıklanabilir (77).

2.3.4 KOAH'ta Osteoporoz İçin Risk Faktörleri

2.3.4.1 Genel Risk Faktörleri

İleri yaş ve sigara kullanımı, osteoporoz ve KOAH için sık görülen ortak risk faktörleridir. Vücut kilo kaybı, özellikle ileri evre KOAH'ta sıklıkla görülür (Tablo 2.4) ve kötü prognozla ilişkilidir (78). Genel olarak, vücut kitle indeksi (VKİ), KMY ve kırık riskinin belirleyicisidir. Kaşektik hastalardaki kırık riski KMY'deki düşüklüğe bağlıdır (79). Şiddetli KOAH'ta kaşeksi, TNF-alfa gibi sitokinleri ve oksidatif stresi artırarak, sistemik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur (80). Ayrıca, azalmış fiziksel aktivite genel olarak bilinen bir osteoporoz risk faktörüdür (81,82).

Tablo 2.4. KOAH'ta osteoporoz için risk faktörleri (77)

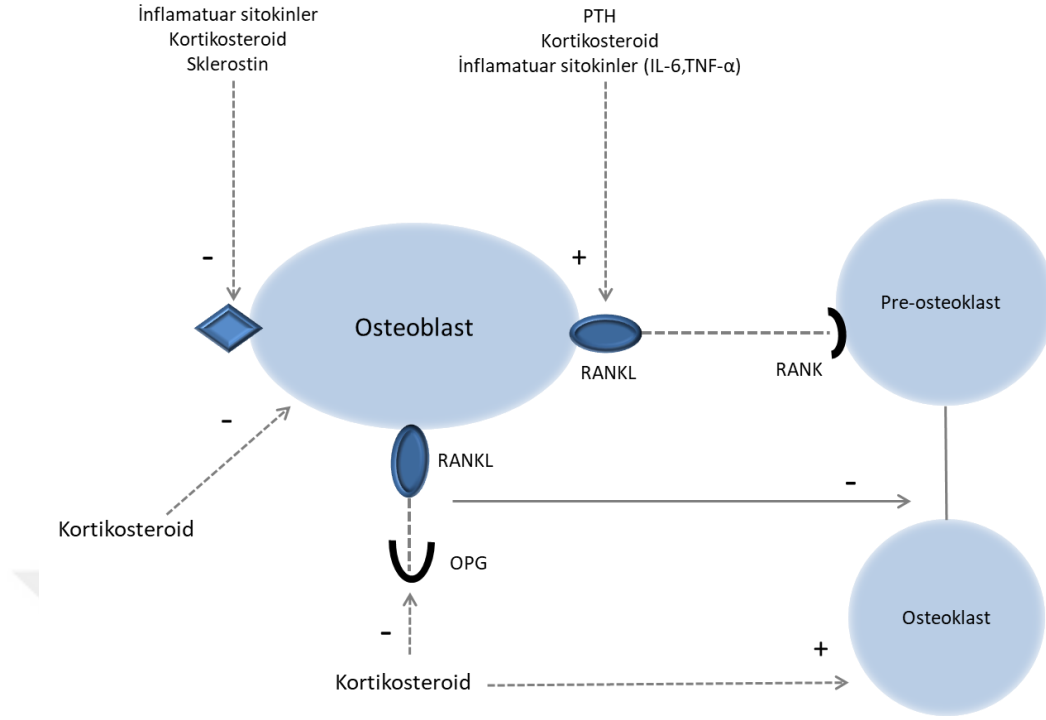
GENEL /YAYGIN	HASTALIK SPESİFİK
<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Sigara kullanımı• Düşük VKİ• Azalmış fiziksel aktivite	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik inflamasyon• Pulmoner disfonksiyon• Glukokortikoid kullanımı• Vitamin D eksikliği• KOAH alevlenmesi

Dış ortamdaki fiziksel aktivitenin azalması güneş ışığına maruziyeti azaltarak, kemik kaybının daha da artmasına ve sarkopeninin de şiddetlenmesine neden olabilir (83,84). Sarkopeni ileri yaşta kas kitlesinin istemsiz kaybı olarak tanımlanır (85). Pek çok çalışmada KOAH hastalarında, düşük yağsız vücut kitlesi ve sarkopeninin osteoporoz ile ilişkili olduğu, düşme ve kırık riskindeki artışı da beraberinde getirdiği saptanmıştır (72,75,85).

2.3.4.2 Sistemik İnflamasyonun Osteoporoz Gelişimindeki Yeri

KOAH'ın patofizyolojik süreci mukoza, submukoza ve glandüler dokunun inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu artan epitelyal hiperplazi, mukus içeriğinde artış ve hava yolu duvar kalınlaşması ile karakterizedir. Kronik inflamasyon ve proteazlar ile inhibitörleri arasındaki dengesizlik, doku onarımında bozulma, obliterasyon ve terminal bronşiyollerin destrüksiyonuna neden olur. Ayrıca, epitelyal hücrelerin duman kaynaklı hasarı, erken sitokinler olan IL-1, IL-8 ve TNF-alfanın salınmasına, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreleri içeren immün hücrelerin aktifleşmesine neden olur. Bunlara ek olarak Th1, Th2, Th17 sistemlerinin ve akciğerdeki yerleşik kök hücrelerin kalıcı aktivasyonu ile ortaya çıkan tablo "spillover hipotezi" olarak adlandırılır. Bu hipoteze göre; akciğer dokusundaki bu yaygın ve kompleks inflamasyon sistemik inflamasyona yol açmaktadır (77). Nitekim, düşük KMY'li KOAH hastalarında daha yüksek CRP ve TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokin seviyeleri bulunduğu gösterilmiştir (86,87).

Ayrıca, literatürde KOAH ve osteoporoz birlikteliği olan hastalarda kandaki solubl RANKL (sRANKL) ve sRANKL/OPG oranının osteoporotik olmayan KOAH'lılara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. (86-89). Nükleer faktör- κ B ligand reseptör aktivatörü (RANKL), nükleer faktör- κ B reseptör aktivatörü (RANK) ve osteoprotegerin (OPG)'in kemik metabolizmasını düzenleyici sistemi, kemik yıkımı ve oluşumu dengesinde önemli bir rol oynar (Şekil 2.2). RANKL'ın reseptörü olan RANK, osteoklastların prekürsör hücrelerinin yüzeyinde yer alır ve prekürsör osteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar, bir yandan da osteoklast apoptozisini inhibe eder. Olgun osteoklastlar, kemik rezorbsiyonuna, osteopeni ve osteoporozun artmasına yol açan hidroklorik asit ve proteolitik enzimler salgırlar. Osteoprotegerin (OPG) ise osteoklastogenezi inhibe ederek etki gösterir (Şekil 2.2) (85). KOAH'da sistemik inflamasyonun yanı sıra uzun süreli kullanılan kortikosteroidlerin de osteoprotegerin salınımını inhibe ederek osteoporozu neden olduğu ileri sürülmüştür (90).



Şekil 2.2. KOAH hastalarında osteoporozun patofizyolojisi (85)

2.3.4.3 Pulmoner Disfonksiyon ve Osteoporoz Arasındaki İlişki

Hem hiperkapni hem de hipoksinin kemik metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Bu durum, özellikle tedavi edilmemiş ve/veya şiddetli KOAH'lı hastalarda osteoporoz gelişimini tetikler (91). Azalmış FEV1 ve/veya GOLD ileri evre olan hastalığın daha düşük KMY ile ilişkili olduğu literatürde iyi tanımlanmıştır (92). Ancak, pulmoner fonksiyon ve kırıklar arasındaki ilişki dikkatle yorumlanmalıdır, çünkü birbirlerini karşılıklı olarak etkileyebilirler. Vertebra kırığı sırt ağrısına, torasik deformitelere, kifoz ve boy kaybına neden olarak pulmoner fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (77). Osteoporozda pulmoner fonksiyon ve vertebra kırıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma, hastalarda her bir vertebra kırığının vital kapasitede % 9' luk bir düşüş ile ilişkili olduğunu göstermiştir (93).

2.3.4.4. Glukokortikoid Kullanımı

Glukokortikoid maruziyeti yaygın ve iyi tanımlanmış bir sekonder osteoporoz nedenidir (77). Glukokortikoidler RANKL ve makrofaj koloni stimule edici faktör ekspresyonunu arttırırken OPG ekspresyonunu azaltır. Ayrıca matur

osteoklastların apoptozisine de engel olur (94). Glukokortikoid kullanımına bağı osteoporoz genellikle baskılanmış kemik formasyonu ile karakterizedir ve kısmen KMY'den bağımsızdır. Bu alandaki çalışmalar genellikle glukokortikoidin sistemik kullanımı ile ilgilidir. KOAH hastalarını asıl ilgilendiren inhale kortikosteroid (İKS) ile yapılmış çalışmalar ne yazık ki sınırlıdır. Son zamanlarda yapılan, toplam 17.513 KOAH hastasını içeren 16 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizde İKS kullanımının kırık riskini 1.27 kat arttırdığı gösterilmiştir (95). 251 erkek, kronik bronşitik KOAH hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise İKS kullanımının yıllık KMY kaybını engellediği öne sürülmüştür (96). Inoue ve arkadaşları makalesinde, bu durumu İKS'lerin inflamasyonu engelleyerek kemik kaybını önlediği şeklinde yorumlamışlar, ancak bunun patofizyolojisi ile ilgili bir açıklamada bulunmamışlardır (77). Bu çalışmada yalnızca erkek ve kronik bronşitik fenotipte hastaların alınmasının sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte farklı fenotipik özellikler gösteren ve sistemik inflamasyonun ön planda olduğu KOAH hastalarında İKS tedavisinin osteoporoz için koruyucu olabileceği varsayılabilir.

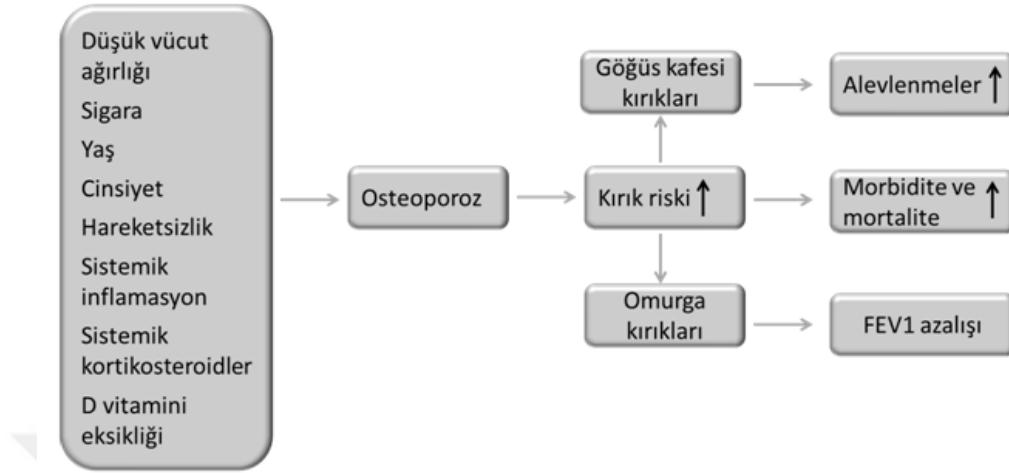
2.3.4.5 Vitamin D Eksikliği

Vitamin D yetersizliği bağırsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasına yol açar. Buna sekonder olarak da iskelet kalsifikasyon bozukluğu, dolayısıyla kemik kaybında ve kırık riskinde artışa neden olur (77). KOAH olgularında vitamin D eksikliğinin güneş ışığına maruz kalmanın azalması, kötü beslenme, sedanter yaşam ve sigara içmeye bağı olduğu düşünülmele birlikte aralarındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanı sıra, vitamin D seviyesinin KOAH gelişimini ve alevlenmeleri etkileyebileceği de kabul edilmektedir (97).

2.3.4.6 KOAH Akut Alevlenmeleri

KOAH alevlenmeleri osteoporoz riskini arttıran bir durumdur. Bu tabloya alevlenme sırasında ortaya çıkan artmış sistemik inflamasyon, kortikosteroid kullanımı, hipoksi ve dispneye bağı azalmış fiziksel aktivitenin neden olduğu düşünülmele (Şekil 2.3) (98). 42 KOAH hastası ile yapılan bir

çalışmada, bilgisayarlı tomografi ile ölçülen kemik dansitesinin alevlenme öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (99).



Şekil 2.3. Osteoporoz için KOAH'a bağlı risk faktörleri ve fonksiyonel sonuçları (69)

2.3.5 KOAH Hastalarında Osteoporozun Önlenmesi Ve Tedavisi

2.3.5.1 Nonfarmakolojik Yöntemler

Kesitsel ve epidemiyolojik kanıtlar KOAH'lı hastalarda çeşitli yaşam tarzı faktörleri ve osteoporotik kırık riski arasında güçlü bir ilişki göstermiştir (69). Sigara kullanımının bırakılması, günlük fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı bir diyet hastalığın önlenmesi için alınabilecek önlemlerdir. Egzersiz, dolaylı olarak, iskelet kas kuvveti, denge bozukluğu ve özgüven üzerindeki faydaları ile düşme riskini de azaltabilir ve osteoporozun semptomlara neden olmasını engelleyebilir.

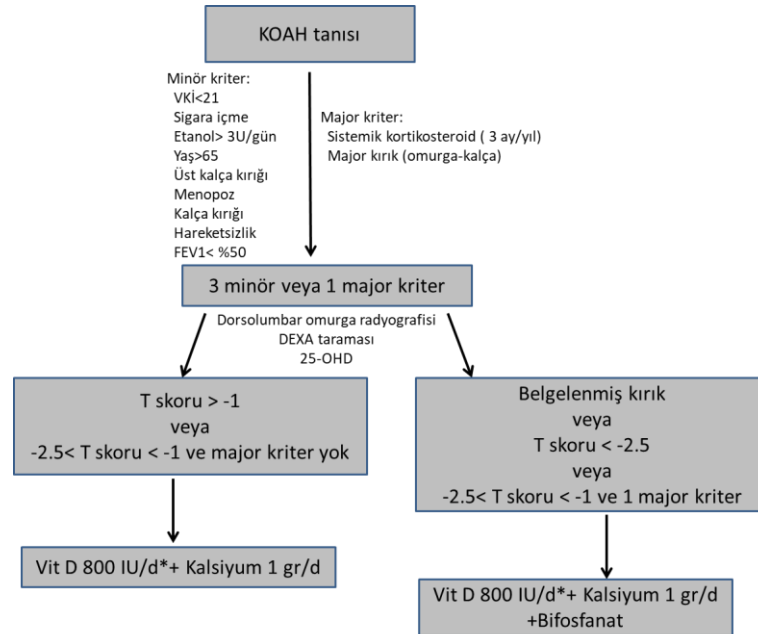
2.3.5.2 Kalsiyum ve Vitamin D Replasmanı

Kalsiyum ve vitamin D takviyesi kemik yoğunluğunun korunmasına katkıda bulunur, kemik remodelingini baskılar ve yaşlı bireylerde kırık riskini azaltır. KOAH hastaları için spesifik veriler şu anda yetersizdir. Ancak KOAH hastalarının çoğunluğunun yaşlı olmaları ve osteoporoz için bir çok ek risk

faktörüne sahip olmaları nedeniyle bu hastalara standart doz takviye vitamin D (800 IU/gün) ve kalsiyum (1000 mg/gün) önerilmektedir (69,77).

2.3.5.3. Bifosfonatlar

Oral bisfosfonatlar, düşük yan etki düzeyine sahip ve en yaygın kullanılan ilaçlardır (Şekil 2.4). Osteoklastların anahtar enzimlerini bloke ederek kemik rezorpsiyonunu engellerler (100). Bununla birlikte, oral bifosfonatların bir yan etkisi olarak gastrointestinal problemler sık görülmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığının KOAH hastalarında sıklıkla bulunduğu ve akut alevlenmeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Bu gibi durumlarda, zoledronat ve ibandronat gibi diğer bifosfonatlar intravenöz olarak uygulanabilir. Alternatif olarak, denosumab veya teriparatid subkutan verilebilir. Teriparatidin kalça kırığını önleme konusunda çok az kanıtı vardır, fakat özellikle erkeklerde oral bifosfonatlarla karşılaştırıldığında vertebral kırıklarda daha etkili görünmektedir (102).



Şekil 2.4. KOAH'ta osteoporozun risk değerlendirme, tanı ve tedavi diyagramı (69)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

Bu çalışmada 2014-2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastaların dosya kayıtları, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MIA-MED) üzerinden retrospektif olarak incelendi. KOAH nedeniyle başvuran, osteoporozu sebep olabilecek diyabet, hipo-hipertiroidi, kronik böbrek hastalığı, malignite, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkları olmayan ve osteoporoz kontrolü için DEXA taraması yapılan 29 geriatrik hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise polikliniğimize genel kontrol için başvuran, yaş, cinsiyet ve komorbite açısından KOAH grubuna benzer aynı sayıda kişiden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan kişilerin demografik olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve yalnızca hasta grubunda KOAH evresi verileri değerlendirildi. Kayıt sisteminde 2011 yılındaki değişiklik nedeniyle İKS dozu ve önceki kullanım sürelerine dair net sonuca ulaşılamadığından bu veriler çalışmaya dahil edilemedi. Biyokimyasal olarak parathormon, 25-OH vitamin D3, serum kalsiyum verileri kaydedildi ve değerlendirildi. Femur ve vertebra kemik mineral dansite ölçümü için Hologic Discovery DXA (Hologic, Waltham, MA) cihazı kullanılarak T skoru her iki grupta değerlendirildi.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Tarih:21/11/2018 Karar No:803).

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Electronics, ABD) programı aracılığı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler medyan, ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılımlara uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin gruplar arası farkının değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığını test etmek için

Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklığının karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 58 kişinin %55.2 (32 kişi)'si erkek, % 44.8 (26 kişi)'i ise kadındır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri

Özellik	n=58	%
Grup		
KOAH grubu	29	50,0
Kontrol Grubu	29	50,0
Cinsiyet		
Erkek	32	55,2
Kadın	26	44,8

Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının hastalık evresi dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Buna göre, hastaların % 41.4'ü GOLD evre 2A hastalığa sahiptir. Bunu takiben % 37.9'unda ise GOLD evre 3C hastalık mevcuttur.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan KOAH hastalarının GOLD evresine göre dağılımı

GOLD evresi	n=29	%
1A	2	6,9
2A	12	41,4
2B	1	3,4
3C	11	37,9
3D	2	6,9
4C	1	3,4

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş, serum kalsiyum, 25 OH vitamin D3, parathormon, DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru ve vertebra L1-L4 T skoru değerlendirmeleri yapılmıştır (Tablo 4.3). Çalışma grubunun yaş ortalaması $74,19 \pm 6,33$ olarak bulunmuştur. Kalsiyum miktarı ortalaması $9,34 \pm 0,48$, 25 OH vitamin D3 ortalaması $22,34 \pm 13,52$, parathotmon ortalaması ise $68,07 \pm 26,73$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan DEXA ölçümlerine göre; çalışma grubunun femur boyun T skoru ortalama değeri $-1,67 \pm 1,02$ iken, vertebra L1-L4 T skoru ortalaması $-1,63 \pm 1,37$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş, serum kalsiyum, 25 OH vitamin D3, parathormon, DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru ve vertebra L1-L4 T skoru değerlerinin dağılımı

	Ortalama ±SD	MİN - MAKS
Yaş	74,19 ± 6,33	65 - 90
Kalsiyum	9,34 ± 0,48	8,32 - 10,68
25 OH vitamin D3	22,34 ± 13,52	4,20 - 70,56
Parathormon	68,07 ± 26,73	25,21 - 136,40
Femur boyun T skoru	-1,67 ± 1,02	-4,40 - 0,70
Vertebra L1-L4 T skoru	-1,63 ± 1,37	-4,30 - 2,40

Çalışma ve kontrol grubuna ait yaş verileri Tablo 4.4'te verilmiştir. Buna göre, grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

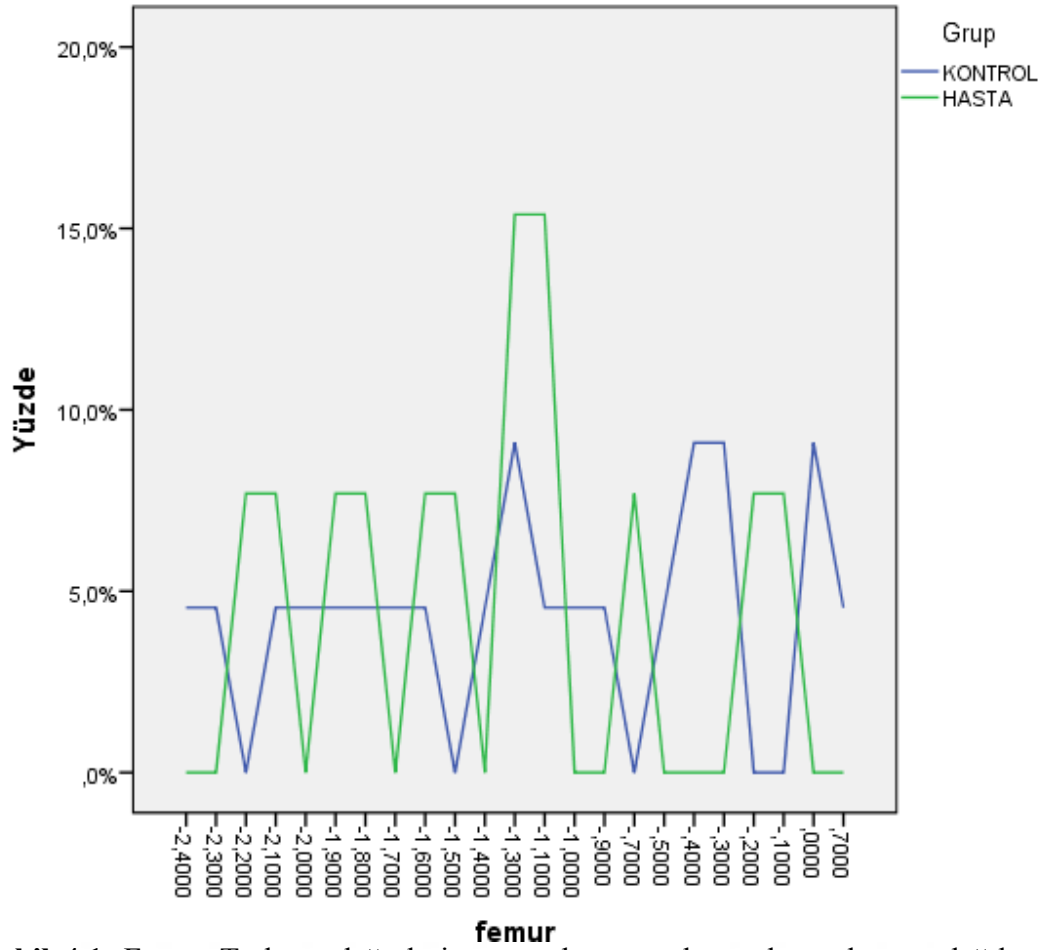
	Ortalama ±SD	U değeri	P değeri
Yaş			
KOAH grubu	75,14 ± 6,66	345,0	0,240
Kontrol Grubu	73,24 ± 5,94		

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Buna göre, iki grubun femur boyun T skoru değerlerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılıktadır ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun DEXA ile ölçülen femur boyun T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama ±SD	T değeri	P değeri
Femur boyun T skoru			
KOAH grubu	-2,08 ± 1,00	3,36	0,001
Kontrol Grubu	-1,25 ± 0,88		

Femur T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesini gösteren grafik Şekil 4.1'de verilmiştir.



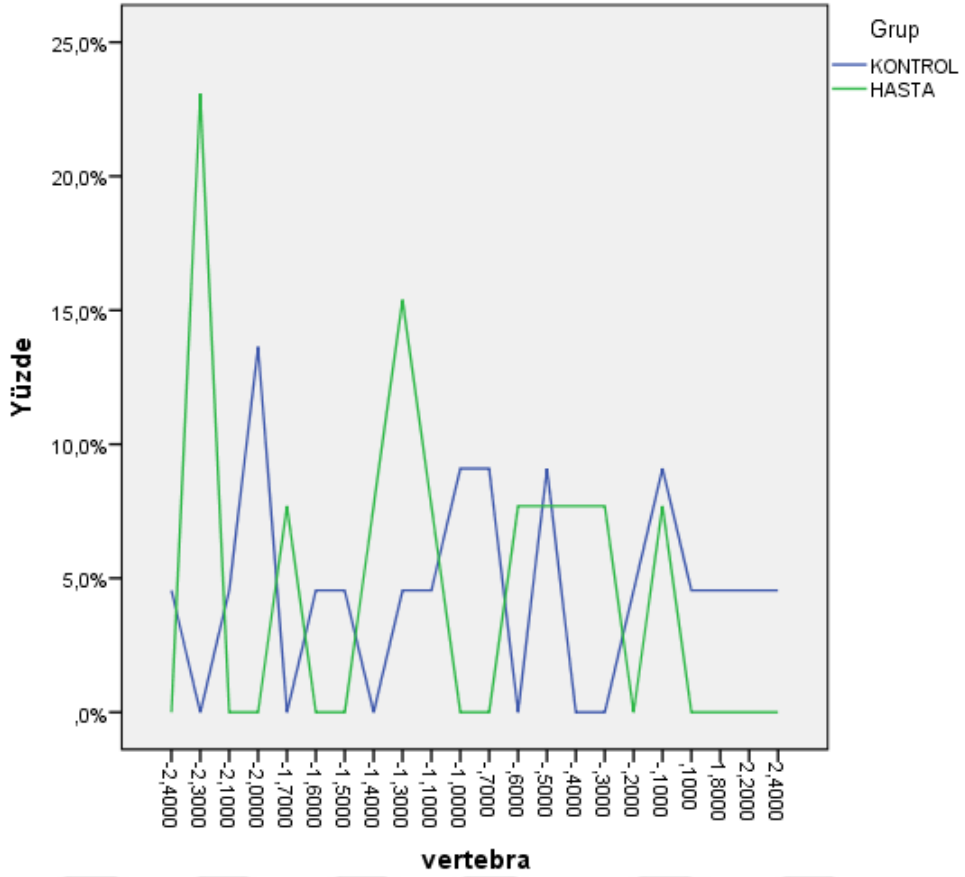
Şekil 4.1. Femur T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun vertebra L1-L4 T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Buna göre, gruplar arasında vertebra L1-L4 T skoru değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.05$).

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun vertebra L1-L4 T skoru değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama \pm SD	U değeri	P değeri
Vertebra L1-L4 T skoru			
KOAH grubu	-2,11 \pm 1,07	258,0	0,011
Kontrol Grubu	-1,14 \pm 1,48		

Vertebra T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesini gösteren grafik Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. Vertebral T skoru değerlerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılım yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun serum kalsiyum değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.7’de verilmiştir. Buna göre, KOAH grubunda serum kalsiyum ortalaması daha yüksek olarak ($9,43 \pm 0,57$) saptanmış, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum kalsiyum değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama \pm SD	T değeri	P değeri
Kalsiyum Değeri			
KOAH grubu	$9,43 \pm 0,57$	-1,45	0,153
Kontrol Grubu	$9,25 \pm 0,37$		

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun serum parathormon değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.8’de verilmiştir. Buna göre, KOAH grubunda parathormon ortalaması daha yüksek olarak ($69,75 \pm 23,56$) saptanmış, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum parathormon değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama ±SD	U değeri	P değeri
Parathormon			
KOAH grubu	69,75 ± 23,56	353,5	0,297
Kontrol Grubu	66,40 ± 29,89		

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH vitamin D3 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir. Buna göre, kontrol grubunda 25 OH vitamin D3 ortalaması daha yüksek olarak (25,14 ± 15,91) saptanmış, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.9. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH vitamin D3 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama ±SD	U değeri	P değeri
25 OH vitamin D3			
KOAH grubu	19,55 ± 10,14	343,0	0,228
Kontrol Grubu	25,14 ± 15,91		

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaş ve femur boyun T skoru değerleri ile yaş ve vertebra L1-L4 T skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,095, r=-0,221; p=0,168, r=0,183). Femur boyun T skoru değerleri ve vertebra L1-L4 T skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır (p=0,000, r=0,646).

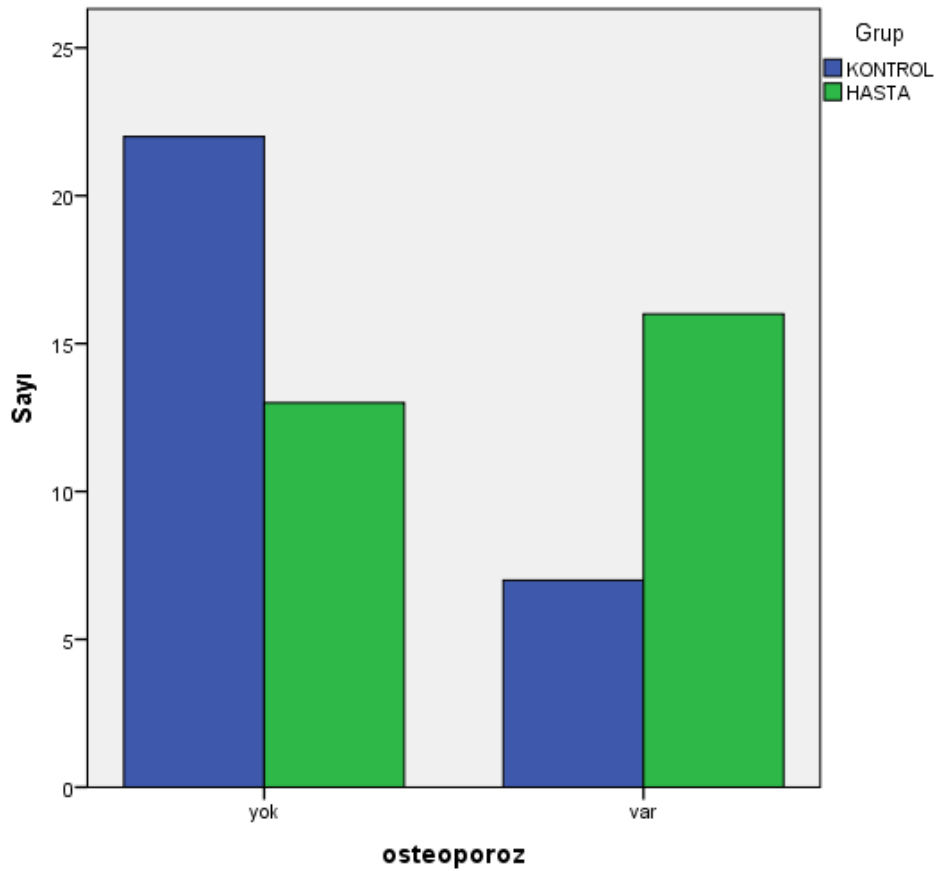
Buna ek olarak; KOAH hastalığının osteoporoz gelişme riskine olan etkisi değerlendirilmiştir. KOAH’ın bulunması durumunun osteoporoz gelişme riskini 3.86 kat arttırdığı görülmüştür (Odds ratio: 3.86).

KOAH ve kontrol grupları arasında osteoporoz görülme sıklığı değerlendirildiğinde (Şekil 4.3); KOAH grubunda % 69.6 oranında iken, bu oranın kontrol grubunda % 30.4 olduğu görülmüştür (Tablo 4.10). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 4.10. KOAH hasta ve kontrol gruplarında osteoporoz sıklığının değerlendirilmesi

Değişken	KOAH hasta ve kontrol grupları					
	KOAH hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam	
Osteoporoz	n	%	n	%	n	%
Var	16	69,6	7	30,4	23	100,0
Yok	13	37,1	22	62,9	35	100,0
Toplam	29	50,0	29	50,0	58	100,0

P=0,016 Kikare= 5,836



Şekil 4.3. Osteoporozun hasta ve kontrol grupları arasındaki sayı dağılımı

Grupların sigara kullanımı verileri toplanarak çalışma kapsamında değerlendirilmiştir (Tablo 4.11). Analiz sonuçlarına göre, KOAH grubunda sigara kullanımı %64 iken, kontrol grubunda bu oran %36 olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$).

Tablo 4.11. Gruplar arası sigara kullanımı verileri

Değişken	KOAH hasta ve kontrol grupları					
	KOAH hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam	
Sigara kullanımı	N	%	n	%	n	%
Var	16	64,0	9	36,0	25	100,0
Yok	13	39,4	20	60,6	33	100,0
Toplam	29	50,0	29	50,0	58	100,0

P=0,063 Kikare= 3,445

5. TARTIŞMA

KOAH, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıtın neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon bronşit, amfizem ve kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır. Günümüzde KOAH, öncelikle pulmoner bir hastalık olmasına rağmen, akciğer kanseri, ateroskleroz, kas kaybı, osteoporoz, diyabet ve anksiyete/depresyon gibi çeşitli komorbiditeler ile komplike bir sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (103,104).

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğu ve kemik gücünde azalma, kemik kırılabilirliği ve kırık riskinde artma, kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulmayla karakterize metabolik bir kemik hastalığı olup, yaşla birlikte sıklığı artan, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (105). KOAH hastalarının sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir osteoporoz prevalansı olduğu bulunmuştur (72,104). Jørgensen ve arkadaşlarının, 50-70 yaş arası 62 KOAH hastası ile yapmış olduğu çalışmada; hastaların %44.8'i osteoporotik, %22.4'ü ise osteopenik bulunmuştur (106). Verboom ve arkadaşlarının 554 KOAH hastası ile yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre; hastaların %21'inde osteoporoz, %41'inde osteopeni görülmüştür (73). Bolton ve arkadaşlarının 82 KOAH tanısı almış, 38 sağlıklı kişi ile yapmış olduğu çalışmada, hastaların 17'sinde (%21) yağsız kitle kaybı olduğu ve bunların 15'inde bu kaybın kemik kitlesinden olduğu saptanmıştır (75). Bizim çalışma sonuçlarımızda ise literatürle benzer olarak KOAH grubunun %69.6'sında, kontrol grubunun ise %30.4'ünde osteoporoz saptanmıştır. Çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranlar çıkmasının, hasta popülasyonunun daha ileri yaş grubundan seçilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Wang ve arkadaşlarının 65 yaş üstü KOAH hastaları ve kontrol grubunu içeren çalışmasında, KOAH grubunda ortalama T skoru değeri -3.17, kontrol grubunda ise -2.66 saptanmıştır (107). Bolton ve arkadaşlarının 40 yaş ve üstü KOAH'lularla yaptığı çalışmasında ise femur boyun T skoru değeri ortalaması hastalarda 0.7, kontrol grubunda 0.96; vertebra T skoru ortalaması ise hastalarda 0.9, kontrol grubunda 1.04 olarak bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda da

femur boyun T skoru değerleri ortalaması KOAH grubunda -2.08, kontrol grubunda -1.25 olarak ölçülmüştür. Vertebra için bu değerler sırasıyla KOAH grubunda -2.11, kontrol grubunda ise -1.14 bulunmuştur. Bu farkın, Wang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, 65 yaş ve üstü kişiler üzerine araştırma yapmamız sebebiyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

KOAH şiddeti KMY üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (108). Vrieze ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, GOLD evre 4 ve GOLD evre 2 olan hastalar karşılaştırılmış ve GOLD evre 4 olgularda osteoporoz riskinin 7.6 kat artmış olduğu saptanmıştır (109). Kjensli ve arkadaşları, KOAH hastalarında Z skorunun hastalık şiddeti arttıkça azaldığını raporlamıştır (110). Fountoulis ve arkadaşlarının çalışmasında ise osteoporozu olan KOAH'luların, olmayanlardan daha yüksek evrelerde olduğu gösterilmiştir (2.38 ± 0.64 vs 3.33 ± 0.71 , $p < 0.001$) (108). Bizim çalışmamızda ise, çalışma grubumuzun küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

NHANES III çalışmasında KOAH hastalarında osteoporoz riski (düşük KMY) 1,9 kat artmış olarak bulunmuştur (111). Diğer çoğu kesitsel çalışma sonuçlarına göre KOAH hastalarındaki osteoporoz riskinin yaklaşık 1,5–2 kat artmış olduğu tahmin edilmektedir (75,112,113). Bizim çalışmamızda da, KOAH'ın osteoporoz riskini 3.86 kat arttırdığı bulunmuştur.

Vitamin D başlıca kalsiyum-fosfor metabolizması ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkisi ile bilinir. Ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olmak üzere iki temel formu vardır. Vitamin D2 besinlerle alınırken, vitamin D3 ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve bu endojen üretim vitamin D'nin temel kaynağıdır. Bu dönüşüm deri pigmentasyonu arttıkça azalırken (114,115), ultraviyole ışınına maruz kalma miktarı ile doğru orantılı artar (116).

KOAH hastalarında da vitamin D eksikliğinin osteoporozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Vitamin D eksikliği KOAH'da osteoporozun risk faktörleri arasında yer almaktadır (118). KOAH olgularında vitamin D eksikliği güneş ışığına maruz kalmanın azalması, kötü beslenme ve sigara içmeye bağlı düşünölmekle birlikte, aralarındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir (97). Verboom ve arkadaşlarının çalışması, 100 stabil KOAH hastasında başlangıçta

bulunan vitamin D eksikliğinin, 3 yıllık bir takip döneminde osteoporoz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve riski 7,5 kat arttırdığını göstermiştir (74). Sigara öyküsü olan 414 kişi ile yapılan çalışmada vitamin D eksikliği KOAH olmayan sigara içicilerinde %31, GOLD evre 1 olanlarda %39, GOLD evre 2'de %47, GOLD evre 3'te %60 ve GOLD evre 4'te %77 oranında saptanmıştır (92). 71 akciğer nakil adayı son dönem KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliğinin femur boyun T skorunda düşüklük ile ilişkili bulunmuştur (119).

Öte yandan vitamin D azalmasının KOAH hastalarında hastalığın şiddetinin artmasına ve atağa yol açtığı ile ilgili pek çok literatür çalışması mevcuttur (120-122). Zhu ve arkadaşlarının, 4.818 KOAH hastası ve 7.175 kontrol grubunun dahil edildiği meta analiz çalışmasında serum vitamin D eksikliğinin KOAH olma olasılığını 1.77 kat ($p<0.001$); KOAH şiddetini ise 2.83 kat ($p<0.001$) arttırdığı gösterilmiştir (121). Bu nedenle yeterli vitamin D desteği ile vertebral kırıkların önlenebileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunmasına katkıda bulunulacağı düşünölmektedir (123). Çalışmamızda KOAH grubunda vitamin D seviyesi $19,55 \pm 10,14$ iken, kontrol grubunda $25,14 \pm 15,91$ olarak bulunmuştur. Vitamin D seviyeleri açısından gruplar arası farklılık olsa da, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kontrol grubu hastalarının destek Vitamin D kullanımı olup olmadığı çalışma kapsamında sorgulanamamıştır. Bu durum çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır ve gruplar arası vitamin D seviyesi farkının anlamlı çıkmamasında etkili olabileceği düşünölmektedir.

Vitamin D düşüklüğü, sekonder olarak parathormon seviyesinde yüksekliğe yol açabilmektedir. Bunu, parathormon salgılanmasını uyarıp, RANK/RANKL üzerinden osteoklast olgunlaşmasını etkileyerek gerçekleştirmektedir. Literatür çalışmaları genel olarak vitamin D, KOAH ve osteoporoz arasındaki ilişkiye odaklanmış, parathormon seviyesi geri planda bırakılmıştır (124). Mevcut olan çalışmalarda da farklı bulgular mevcuttur (104,124,125). Karapolat ve arkadaşlarının, 25 erkek KOAH hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu çalışmada, KOAH grubunda kontrol grubuna göre parathormon seviyesinin anlamlı yükseklikte olduğu görölmüştür (124). 1302 KOAH hastası ile

yapılan bir başka çalışmada; parathormon seviyesi, FVC (% beklenen) ve FEV₁ (% beklenen) ile negatif korelasyon göstermiştir (125). Verboom ve arkadaşlarının 255 KOAH hastası ile yaptığı çalışmaya göre ise, parathormon seviyesi osteoporoz ile bağımsız korelasyon göstermiştir (104). Bizim sonuçlarımızda da, parathormon seviyesi KOAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmış ancak sonuç istatistiksel olarak desteklenmemiştir (p>0.05).

Kalsiyum kemikteki en önemli katyondur. Normalde erişkin insan vücudunda 1-2 kg kadar kalsiyum vardır ve bunun %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Bu kalsiyum, iskeletin mekanik dengesini temin ettiği gibi, ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunun devamını sağlar (126). Kandan kemiğe ve kemikten kana günde 250-500 mg gibi oldukça fazla kalsiyum geçişleri olur. Kanda total kalsiyum konsantrasyonu normalde 8.5-10.5 mg/dl (2.2-2.6 mmol) olup, çok dar sınırlar içinde tutulur (127). İntepe ve arkadaşlarının, KOAH hastalarında KMY değerlendirmesi yaptığı çalışmada, KOAH ve kontrol grubu arasında serum kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (128). Duckers ve arkadaşlarının, 30 KOAH ve 15 kontrol grubundan oluşan çalışmasında da KOAH grubunda parathormon seviyesi anlamlı yüksek bulunurken, gruplar arasında serum kalsiyum seviyeleri arasında farklılık saptanmamıştır (129). Çalışmamızda kontrol grubu ve KOAH grubu arasında kalsiyum seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bu durumun, serum kalsiyum düzeylerinin metabolik olarak normal sınırlar arasında tutulmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, geriatrik KOAH hastalarında kemik demineralizasyon sıklığı ve topluma oranını incelemek amacıyla 65 yaş ve üstü 29 KOAH hastası ve 29 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir;

- Osteoporoz görülme sıklığının KOAH grubunda %69.6, kontrol grubunda %30.4 olduğu görülmüştür.
- KOAH'ın bulunması durumunun osteoporoz gelişme riskini 3.86 kat arttırdığı görülmüştür.
- Hem vertebra L1-L4 T skoru, hem de femur boyun T skoru açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.
- 25 OH vitamin D3, parathormon ve kalsiyum değerleri açısından gruplar arası bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen bireylerin ilaç, gıda desteği kullanımlarının araştırılmaması nedeniyle yeterince açıklanamamıştır ve çalışmamızın bir sınırlılığı niteliğinde kabul edilmiştir.

KOAH dünya çapında yaygın ve ölümcül bir hastalıktır ve geriatrik hastaların önemli bir kısmını etkiler. KOAH'lı geriatrik hastalarda osteoporoz ve kalça kırığı, sarkopeni, kognitif bozukluk, erkek hipogonadizm, malnütrisyon gibi bir takım komplikasyonlar görülmektedir. KOAH hastalarında osteoporoz sık karşılaşılan bir komorbitedir. İleri yaş, KOAH ve osteoporoz birlikteliğinde en sık görülen risk faktörlerindedir. Osteoporoz, bu hasta grubunda sağlık durumunu ve prognozu belirgin bir şekilde etkilemektedir. Bu nedenle osteoporozun erken tanı ve tedavisi hastaların yaşam süresine ve hayat kalitesine olumlu katkılar yapmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı geriatrik KOAH hastaları için osteoporoz farkındalığı yaratmanın, koruyucu önlemler almanın ve erken teşhisin hastalar açısından önem taşıdığını ve desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH, dünya çapında kronik morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir ve yaygın olarak osteoporoz, sarkopeni, anksiyete, depresyon, ateroskleroz gibi farklı komorbiditelerle birlikte görülmektedir.

Osteoporoz, kemik kalitesinde bozulma nedeniyle kırık riskinin artmasına yol açan, azalan kemik kuvveti ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. KOAH'ta osteoporoz prevalansı, kullanılan tanı yöntemlerine, araştırılan popülasyona ve altta yatan solunum hastalığının şiddetine bağlı olarak %4-59 arasında değişmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün son yaş dilimi sınıflamasına göre 65 yaş ve üstü yaşlı popülasyon olarak tanımlanmaktadır. Sağlık hizmetlerinin artışı ve yaşam koşullarındaki düzelme gibi etkenler sayesinde insan ömrü uzamakta, dolayısıyla geriatric nüfus artmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte pek çok hastalığın görülme sıklığı da artar. KOAH da bu hastalıklardan biri olup geriatric popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Araştırmamız kapsamında, 29'u KOAH hastası, 29'u kontrol grubu olmak üzere, 65 yaş ve üstü olan toplam 58 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik olarak yaş, cinsiyet ve GOLD evresi (yalnızca hasta grubunda) verileri değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak parathormon, 25 OH vitamin D3, serum kalsiyum verileri incelenmiştir. Femur ve vertebra için yapılan DEXA taramalarının T skoru her iki grup için değerlendirilmiştir.

Bulgulara göre, osteoporoz görülme sıklığının; KOAH grubunda %69.6, kontrol grubunda %30.4 olduğu görülmüştür. Hem vertebra L1-L4 T skoru, hem de femur boyun T skoru açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. KOAH'ın bulunması durumunun osteoporoz gelişme riskini 3.86 kat arttırdığı görülmüştür. 25 OH vitamin D3, parathormon ve kalsiyum değerleri açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

KOAH hastalarında osteoporoz sık karşılaşılan bir komorbitedir. Erken tanı ve tedavi hastaların yaşam süresine ve hayat kalitesine olumlu katkılar yapmaktadır. Bu nedenle osteoporoz farkındalığı yaratmanın, koruyucu önlemler alınmasının ve erken teşhisin hastalar açısından önem taşıdığını ve desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: KOAH, osteoporoz, geriatrik, kemik mineral yoğunluğu



8.ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); is a common, preventable, and treatable disease characterized by persistent airflow restriction, usually associated with progressive chronic inflammatory response of airways and lungs to harmful gases and particulates. COPD is a major cause of chronic morbidity and mortality worldwide. In additionally, COPD is often associated with different comorbidities such as osteoporosis, sarcopenia, anxiety/depression and atherosclerosis.

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder that is characterized by compromised bone strength due to an impaired bone quality, leading to increased fracture risk. The prevalence of osteoporosis in COPD varies between 4% and 59%, depending on the diagnostic methods used, the population studied, and the severity of the underlying respiratory disease.

According to the last age category classification of the World Health Organization, the population aged 65 years or older defines as geriatric population. With the increase in health services and improvement in living conditions, life expectancy and geriatric population is increasing. With the advancing age, the incidence of many diseases increases. COPD is one of these diseases and is an important cause of morbidity and mortality in the geriatric population.

Total of 58 geriatric person, whom were 65 years of age and over, 29 of them are COPD patient and 29 of them are control group were included in the study. Age, gender and COPD stage (only in the patient group) were evaluated demographically. Biochemically, parathormone, 25-OH vitamin D3, serum calcium data were recorded and evaluated. T-score of DEXA scans for femur and vertebrae was evaluated for both groups.

According to results, the prevalence of osteoporosis; was 69.6% in the COPD group and 30.4% in the control group. There was statistically a significant difference between the groups, in terms of both vertebra L1-L4 T score and femur neck T score. The presence of COPD was found to increase the risk of developing osteoporosis by 3.86 times. 25 OH vitamin D3, parathormone and calcium values were not different between the groups.

Osteoporosis is a common comorbidity in COPD patients. Early diagnosis and treatment make positive contributions to patients' life expectancy and quality of life. For all these reasons, we think that creating awareness of osteoporosis, taking preventive measures and early diagnosis should be important and supportive for patients.

Key words: COPD, osteoporosis, geriatric, bone mineral density



9.KAYNAKLAR

1. Köktürk N. KOAH Çalışma Grubu KOAH'ta temel tedavi: Hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi. In: Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 KOAH Raporuna Bakışı. 2017;12-14.
2. Lopez A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal* 2006; 27(2): 397-412.
3. Vestbo J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): p. 347-365.
4. O'byrne PM, Postma DS. The many faces airway inflammation asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 41-66.
5. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
6. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
7. Buist AS, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370(9589):741-750.
8. Pare JAP, Fraser RG. Synopsis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1985: 521-572.
9. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960; 15: 132-141.
10. Panetteri RA, Murray RK. Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD); Asthma. In:Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders Companion Handbook. Singapore: Mc Graw-Hill, 1994:170-191.
11. Atasoy P. KOAH'ta Patoloji. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1(2): 119-123.
12. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf Erişim tarihi: 05.11.2018.
13. Eisner MD, et al. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
14. De Marco R, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PloS one* 2013; 8(5): e62985.
15. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2015; 385(9971): 899-909.
16. Zhang Z, et al. Genetic Variants in the Hedgehog Interacting Protein Gene Are Associated with the FEV1/FVC Ratio in Southern Han Chinese

Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. BioMed research international 2017 .

17. Mannino DM, Buist AS. Global burden off COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet* 2007; 370 (9589):765-773.
18. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 95 (6):1385-1395.
19. Horner A, et al. Altitude and COPD prevelance: analysis of the PREPOCOL-PLATINA-BOLS-EPI-SCAN study. *Respiratory Research* 2017; 18 (162):1-10.
20. Peacock JL, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011; 66 (7):591-596.
21. Cui L, et al. Role of inspiratory capacity on dyspnea evaluation in COPD with or without emphysematous lesions: a pilot study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017; 12: 2823.
22. Koçyiğit E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hatalığı, Akciğer Hastalıkları.Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 145-158.
23. Rennard SI, Stolel JK; Wilson C. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate. Waltham, 2009.
24. Mannix E, Manfred F, Farber MO. Elevated Oxygen Cost of Ventilation Contributes to Tissue Wasting in COPD. *Chest* 1998; 115 (3):708-713.
25. Mcnicholas Wt, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *European Respiratory Review* 2013; 22(129): 365-375.
26. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2005; 72(7): 1253-1260.
27. Ferguson GT. Recommendations for the Management of COPD. *Chest* 2000;117:23-28.
28. Gift AG, McCrone SH. Depression in patient with COPD, *Heart Lung* 1993; 22(4):289-297.
29. Isoaho R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and symptoms related to depression in elderly persons. *Psychol Rep* 1995;76:287-297.
30. Mikkelsen RL, et al. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nordic journal of psychiatry* 2004; 58(1):65-70.
31. Umut S, Saryal S. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010: 1-66.
32. Thomas HH, Lenfante JF. Defining Patients Abnormal Pulmonary Function. *Chest* 1997; 32-41.
33. Celli BR, et al. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 2004; 23(6):932-946.
34. Sethi S, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(7): 465-471.
35. Yıldız A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Farmakolojik Tedaviler. *İç Hastalıkları Dergisi* 2005; 12(1):21-28.

36. Çelik G, Kaya A, Çiledağ A. KOAH'da bronkodilatör tedavi ve destek tedavileri. Türk Toraks Derneği Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1:124-134.
37. Grootendorst DC, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. Thorax 2007; 62: 1081–1087
38. Calverley PMA, et al. for the M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 685–694
39. Kocabaş, A, Türk toraks derneği toraks kitapları temel akciğer sağlığı ve hastalıkları. Kronik obstruktif akciğer hastalığı. 2011, istanbul. 135-145.
40. Birdwood G. Normal bone and its development. Understanding osteoporosis and its treatment. The Parthenon Publishing Group Limited, New York, 1996; 17-36.
41. Öncel S. Postmenopozal dönemdeki iskelet ve kas sistemlerine ait ağrılar. Menopoz ve Osteoporoz. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (Ed). Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını. İstanbul, 376-378.
42. McClung BL. Reducing your risk of osteoporosis. Nursing Management. (suppl). p.4-8.
43. Sedlak C, Doheny M, Jones S. Osteoporosis education programs; changing knowledge and behaviors. Public Health Nursing, Volume 17 (5). P.398-402.
44. Saraç G. Menopoz ve osteoporoz. Hipokrat Dergisi 2003; 11(02): 170-174
45. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva.1994.
46. Chan P, Young KL, Kyung HK. Knowledge on osteoporosis among nurses. J Bone Metab 2017; 24(2):111-115
47. Kalkım A, Dağhan İ. Osteoporozu önlemede teori temelli eğitim programı uygulanan araştırmalar: teori, eğitim, değişim. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2016; 13(3): 179-186
48. Çöl M. Epidemiology of osteoporosis. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2000; 20(1): 35.
49. Huang CM, et al. The effectiveness of osteoporosis prevention program among women in Taiwan. Applied Nursing Research 2011; 24(4): 29-37.
50. Suzuki T, Yoshida H, Ishizaki T. Epidemiology of osteoporosis: incidence, prevalence and prognosis. Nippon Rinsho 1998; 56(6):1563-1568.
51. Melton LJ, et al. How many women have osteoporosis. J Bone Miner Res 1992; 7:1005-1010.
52. Perry W, Andersson M, Mortimer C. Osteoporosis in a largely self-referred population: high prevalence but low medical priority: why? Miner Electrolyte Metab 1994; 20(5):287- 293.
53. Arslantaş D, et al. Prevalence of osteoporosis in middle anatolian population using calcaneal ultrasonography method. Maturitas 2008; 59(3):234-241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.01.007>.
54. Demir B, et al. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. Maturitas 2008; 60:253-256. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.07.011>.

55. Tuzun S, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International* 2012; 23(3): 949-955.
56. Eroğlu K, Kazaöz S, Akkuzu G. Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. *Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Dergisi* 1997, 4(4):23-27.
57. Meredith W, Fulmer TT, Edelman CL. *Older adult* 1998. *Health Promotion Throughout the Lifespan*. Edelman CL, Mandle CL (Eds). Mosby Comp. Fpurth Ed. Philadelphia, 644-645.
58. Bennet P. Osteoporosis. How nurses can help fight fragile bones. RCN Publishing Company Ltd. Volume 9 (39), 21-27.
59. Nas K, Çevik R. Osteoporozda risk faktörleri. Ed. Göksoy T Osteoporozda tanı ve tedavi. Merajans Ltd.Şti., İstanbul, 2000; 69-94.
60. Eskiuyurt N. Osteoporozda risk faktörleri. *Prospect* 1998; 2(3):110-112.
61. Dempster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *The Lancet* 1993; 341(8848): 797-801.
62. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long term increase in fracture risk after hospitalizasyon for stroke, *Stroke* 2001; 32:702-706.
63. Edmond E, Turner LW, Usdan ST. Osteoporosis knowledge, beliefs, and calcium intake of college students. Utilization of the health belief model. *Open Journal of Preventive Medicine* 2012; 2(1): 27-34.
64. Hollenbach KA, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health* 1993;83:1265.
65. Sivri A. Osteoporozda klinik bulgular. *Prospect* 1998; 2 (3):127-129.
66. Öncel FS. Osteoporozda klinik bulgular. Ed.Gökce KY.Osteoporoz Roche, İstanbul, 1998;73-80.
67. Lyons AR. Short and Long term outcome of osteoporotic fractures. Geusens P ed. *Osteoporosis in clinical practice* Springer-Verlag printed in Great Britain, London 1998;31-36.
68. Hahn BH. Osteopenic bone diseases. In.Koopman WJ (ed).:Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. William&Wilkins, Philadelphia; V (2):2203-2232.
69. Lehouck A, et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest* 2011;139(3):648-657.
70. Regan EA, Jaramillo J. It's the fracture that matters-bone disease in COPD patients. *COPD* 2012;9(4):319-321.
71. Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2011;22(6):1845-1853.
72. Graat-Verboom L, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209-218.
73. Graat-Verboom L, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respiratory medicine* 2009; 103(8): 1143-1151.
74. Graat-Verboom L, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. *Respir Med*. 2012;106(6):861-870.
75. Bolton CE, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 2004; 170(12): 1286-1293.

76. McEvoy CE, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):704–709
77. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of COPD* 2016;11: 637–648
78. Vestbo J, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):79–83.
79. De Laet C, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330–1338.
80. Remels AH, et al. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol (1985).* 2013;114(9):1253–1262.
81. Johansson J, Nordstrom A, Nordstrom P. Objectively measured physical activity is associated with parameters of bone in 70-year-old men and women. *Bone* 2015;81:72–79.
82. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res.* 2000;15(2):322–331.
83. Laurent MR, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic; A critical update. *Mol Cell Endocrinol.* Epub October 23, 2015.
84. Tagliaferri C, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015;21:55–70.
85. Romme EAPM, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med* 2013; 7(4): 397–410.
86. Bai P, et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12:157.
87. Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine.* 2012;42(1):190–195.
88. Chen et al. RANKL expression in peripheral T cells in patients with COPD. *International Journal of Molecular Medicine* 2016;38: 585-593,
89. Pobeha P, et al. Circulatory osteoprotegerin is related to osteoporosis of the hip in patients with COPD. *Respir Med* 2014;108: 621-627.
90. Kudo O, et al. Interleukin-6 and interleukin11 support human osteoclastformation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32(1):1-7.
91. Dimai HP, et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2132–2141.
92. Janssens W, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65(3):215–220.
93. Harrison RA, et al. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):447–457.

94. Weinstein RS, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids . *J Clin Invest* . 2002 ; 109 (8): 1041 - 1048 .
95. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66(8):699–708.
96. Mathioudakis AG, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology* 2013;18(1):147–153.
97. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(12):920–926.
98. Romme EA, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(4):397–410.
99. Kiyokawa H, et al. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD* 2012; 9(3): 235–242.
100. Russell RG , et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy *Osteoporos Int*. 2008 ; 19 (6): 733 -759
101. Kim J, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13-51.
102. Chen LX, et al. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128032.
103. Sarkar M, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:5–21.
104. Graat Verboom L, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26(3): 561-568.
105. Aslan A, et al. Evaluation of bone mineral density, osteoporosis prevalence and regional risk factors in Turkish women living in Kastamonu: KASTÜRKOS study. *Eklem hastalıkları ve cerrahisi= Joint diseases & related surgery* 2012; 23(2): 62-67.
106. Jørgensen NR, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respiratory medicine* 2007; 101(1): 177-185.
107. Wang X et al. Bone Metabolism Status and Associated Risk Factors in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cell Biochem Biophys* 2014; 70:129–134.
108. Fountoulis GA, et al. Association of Bone Mineral Density, Parameters of Bone Turnover, and Body Composition in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2012; 15(2): 217-223.
109. Vrieze A, et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 18:1197e1202.

110. Kjensli A, et al. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007;40:493-497.
111. Schnell K, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulm. Med.* 2012;12: 26.
112. Dam TT, et al. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010;21(8):1341–1349.
113. Chen SJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine* 2015; 108(8): 633-640.
114. History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop.
115. Clemens TL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982; 1: 74-76.
116. Chesney RW, et al. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endokrinol Metab.* 1981; 53: 139-142.
117. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609-20.
118. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of bone metabolism* 2016;23(3): 111-120.
119. Forli L, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J. Intern. Med.* 2004; 256(1): 56–62.
120. Janssens W, et al. Pulmonary Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:630-636.
121. Zhu M, et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11: 2597.
122. Zhu B, et al. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015; 10:1907.
123. Nuti R, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2008; Epub 2008 Oct 1.
124. Park JH, et al. Parathyroid hormone as a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: Korean national health and nutrition examination survey. *PloS one* 2015; 10(9): e0138482.
125. Karapolat H, et al. Erkek KOAH Hastalarında Osteoporozun Değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2007;13:70-74.
126. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006;1:106-111
127. Sözen T. Metabolik kemik hastalıkları. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* -2013

- 128.İntepe YS, et al. KOAH Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. Bozok Tıp Dergisi 2015; 20.
129. Duckers et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Research 2011; 12:101

