



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA PERİFERİK SİNİR
SİSTEMİ TUTULUMU**

**Dr. Hatice YURTGÜN
UZMANLIK TEZİ**

**2014
KONYA**



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA PERİFERİK SİNİR
SİSTEMİ TUTULUMU**

Dr. Hatice YURTGÜN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MECİT SUERDEM

2014

KONYA

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Hatice YURTGÜN*

Çalışmanın Başlığı: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde “Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:12 /04/ 2014

Doç. Dr. TURGUT TEKE

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. EMİN MADEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram

Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç. Dr. SONER DEMİRBAŞ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram

Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Dr. Hatice YURTGÜN

KONYA- 2014

ÖZET

YURTGÜN, H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Periferik Sinir Sistemi Tutulumu. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 2014.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sistemik bir hastalıktır ve neredeyse tüm organ ve sistemleri etkileme potansiyeline sahiptir. Periferik sinir sistemi, bu sistemlerden biridir. KOAH hastalarında, periferik nöropati (PNP) konusunu araştıran az sayıda çalışma vardır. KOAH hastalarında PNP'nin daha sık olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, KOAH ve sigara kullanımı ile ilişkili nöropatinin sıklığını ve karakteristiklerini saptamaktır.

Bu prospektif çalışmaya, KOAH hastalığı olan 56, sigara kullanan 25 ve sigara kullanmayan 24 hasta dahil edildi. Katılımcıların tümü, klinik (solunum fonksiyon testleri, kan gazları) ve elektrofizyolojik (median, ulnar sural, tibial ve peroneal sinirlerin elektronörografisi) açıdan değerlendirildi.

KOAH'lı 56 hastanın 33'ünde (% 58.9), sigara kullanan (SK) 25 bireyin 16'sında (% 64) ve sigara kullanmayan (NSK) 24 bireyin 16'sında (% 66.7) PNP saptandı. Üç grup arasında PNP prevalansı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.784$). PNP, alt ekstremitelerde üst ekstremiteden daha belirgindi. KOAH grubunda, PNP duyuşal ve/veya motor bileşenlere sahipti. SK grubunda, PNP ile FEV₁ arasında ilişki vardı ($p=0.020$; $r=-0.463$).

KOAH'lı olan hastaların yarısından çoğuna, duyuşal ve/veya motor bileşeni olan PNP tanısı kondu. KOAH grubunda PNP ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmamasına karşın, sigara kullananlarda PNP sıklığının hipokseminin şiddeti ile artacağı ileri sürülebilir.

Anahtar Sözcükler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, hipoksemi, periferik nöropati.

ABSTRACT

YURTGÜN, H. Peripheral Nervous System Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Pulmonary Disease, Thesis of Speciality, Konya, 2013.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a systemic disease and it has potential to affect almost all organs and systems. Peripheral nervous system may be the one of these systems. There are few studies addressing the subject of peripheral neuropathy (PNP) in patients with COPD. There is increasing evidence that PNP was more prevalent in COPD patients. Aim of the study was to determine the frequency and characteristics of neuropathy associated with COPD and smoking.

This prospective study enrolled 56 patients with COPD, 25 current smokers and 24 non-smokers. All the participants were evaluated clinically (respiratory function tests, blood gases) and electrophysiologically (electroneurography of median, ulnar, sural, tibial and peroneal nerves).

Thirty three of 56 patients with COPD (58.9%), 16 of 25 smokers (SK) (64%) and 16 of 24 non-smokers (NSK) (66.7%) diagnosed with PNP. There was no significant difference between the groups in terms of PNP prevalence ($p=0.784$). PNP was more pronounced in the lower than in the upper limbs. In COPD group, PNP had sensory and/or motor components. In SK group, PNP correlated with FEV₁ ($p=0.020$; $r=-0.463$).

More than half of COPD patients was diagnosed with PNP that had sensory and/or motor components. Although there is no relationship between PNP and other parameters in patients with COPD, it may be suggested that prevalence of PNP is increased with severity of hypoxemia in smokers.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, hypoxemia, peripheral neuropathy.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Sosyal ve Ekonomik Yük.	3
2.1.4 Risk Faktörleri.	4
2.1.5 Patogenez.	4
2.1.6 Patoloji.....	6
2.1.7 Fizyopatoloji.	8
2.1.8 Klinik Özellikler ve Tanı	8
2.1.9.Komorbiditeler.....	10
2.1.10 Tedavi.	13
2.2. Periferik Nöropati.	16
2.2.1 Patogenez.	16
2.2.2.Periferik Nöropati Tipleri.	16
2.2.3 Klinik Özellikler.	18
2.2.4 Tanısal İncelemeler.....	21
2.2.4.1 Elektrodyagnostik Çalışmalar.....	21
2.2.4.2 Sinir Biyopsisi.....	25
2.2.4.3 Diğer Laboratuvar Testleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Etik Kurul Onayı.....	27
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi	27

3.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	28
3.4. Arter Kan Gazı Analizi.....	28
3.5. Laboratuvar Değerlendirmeleri	28
3.6. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR

- Tablo 2.1.1** KOAH'daki hücresele ve yapısal değişiklikler.
- Tablo 2.1.2** Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin sınıflandırılması.
- Tablo 2.1.3** Stabil KOAH'da farmakolojik tedavi seçenekleri
- Tablo 4.1.** Grupların yaş, kilo, boy ve VKİ değerlerine ait karşılaştırmalar.
- Tablo 4.2.** KOAH ve Sigara içen kontrol grubunun spirometrik değerleri.
- Tablo 4.3.** Üç grubun sağ ve sol medial, ulnar, tibial ve peroneal motor sinirlerin elektrofizyolojik çalışma değerlerine ait karşılaştırmalar.
- Tablo 4.4.** Üç grubun sağ ve sol median, ulnar ve sural duysal sinirlerin elektrofizyolojik çalışma değerlerine ait karşılaştırmalar.
- Tablo 4.5.** Grupların PNP dağılımları.
- Tablo 4.6.** KOAH grubunda PNP ile sosyodemografik, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin ilişkileri.
- Tablo 4.7.** Sigara içen kontrol grubunda PNP ile sosyodemografik ve klinik değerlendirmelerin ilişkileri.

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.1** KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediyatörler.
- Şekil 2.1.2** KOAH fizyopatolojisi.
- Şekil 2.1.3** KOAH'da sistemik inflamasyon ve komorbiditeler.
- Şekil 2.1.4** KOAH'ta semptom/risk değerlendirme modeli.
- Şekil 2.5.** KOAH'da ekspiratuvar akımlarda kısıtlama (A-B).
- Şekil 2.6.** FEV1, yaş ve sigara ilişkisi.
- Şekil 2.7.** KOAH'da sistemik inflamasyon ve komorbiditeler.
- Şekil 2.8.** KOAH Değerlendirme Testi (CAT).
- Şekil 2.9.** KOAH'ta semptom/risk değerlendirme modeli.
- Şekil 4.1.** Üç grubun PNP dağılımlarına ait pasta grafikleri.

KISALTMALAR

AKG	: Arteryel kan gazı
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
BKİ	: Beden kitle indeksi
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease
BT	: Bigisayarlı tomografi
CAT	: COPD Assessment Test
CRP	: C-reaktif protein
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DM	: Diabetes Mellitus
DSAP	: Duysal sinir aksiyon potansiyeli
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
ESM	: Ekstraselüler matriks
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	: İnterlökin
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LMMA	: Left motor median amplitüd

LMML	:	Left motor median latency
LMML	:	Left motor median latency
LMMV	:	Left motor median velocity
LMPA	:	Left motor peroneal amplütüd
LMPL	:	Left motor peroneal latency
LMPV	:	Left motor peroneal velocity
LMTA	:	Left motor tibial amplütüd
LMTL	:	Left motor tibial latency
LMTL	:	Left motor tibial latency
LMTV	:	Left motor tibial velocity
LSMA	:	Left sensory median amplütüd
LSML	:	Left sensory median latency
LSMV	:	Left sensory median velocity
LSSA	:	Left sensory sural amplütüd
LSSL	:	Left sensory sural latency
LSSV	:	Left sensory sural velocity
Maks	:	Maksimum
Med	:	Medyan
Min	:	Minimum
MM	:	Motor median
mMRC	:	Modifiye Medical Research Council
MP	:	Motor peroneal
MSAP	:	Mikst sinir aksiyon potansiyeli
MT	:	Left motor peroneal
MT	:	Motor tibial
MU	:	Motor ulnar

MU	: Motor ulnar
NSK	: Sigara kullanmayan
Ort	: Ortalama
OSAS	Obstrüktif Sleep Apne Sendromu (overlap sendromu)
PNP	: Periferik nöropati
R	: Right
RMMA	: Right motor median amplitüde
RMML	: Right motor median latency
RMMV	: Right motor median velocity
RMPA	: Right motor peroneal amplitüd
RMPL	: Right motor peroneal latency
RMPV	: Right motor peroneal velocity
RMTA	: Right motor tibial amplitüd
RMTL	: Right motor tibial latency
RMTV	: Right motor tibial velocity
RMUA	: Right motor ulnar amplitüd
RMUL	: Right motor ulnar latency
RMUV	: Right motor ulnar velocity
RSMA	: Right sensory median amplitüd
RSML	: Right sensory median latency
RSMV	: Right sensory median velocity
RSSA	: Right sensory sural amplitüd
RSSL	: Right sensory sural latency
RSSV	: Right sensory sural velocity
RSUA	: Right sensory ulnar amplitüd
RSUL	: Right sensory ulnar latency

RSUV	:	Right sensory ulnar velocity
SK	:	Sigara kullanan
SM	:	Sensory median
SM	:	Sensory median
SaO ₂	:	Oksijen satürasyonu
SS	:	Sensory sural
SS	:	Standart sapma
SS	:	Sensory sural
SU	:	Sensory ulnar
SU	:	Sensory ulnar
TGF-β1	:	transforming growth faktör-β1
VKI	:	Vücut Kitle İndeksi
YLD	:	Year of healthy Life lost due to Disability
YVK	:	Yağsız vücut kütlesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geriye dönüşümlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize, sistemik etkileri de olan ve çok sayıda komorbiditenin eşlik ettiği bir hastalıktır. Çalışmalarda KOAH hastalarında periferik nöropati sıklığı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Kronik hipoksinin nöropatinin önemli bir nedeni olabileceği ileri sürülmüş ve ayrıca oksidatif stres, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar stokinler de sorumlu olarak gösterilmiştir. Ancak bulgular yeterli olmadığı için periferik nöropati KOAH komorbiditeleri arasında sayılmamaktadır. Diğer yandan KOAH hastalarının çok sayıda sistemik semptomları arasında periferik nöropati semptomlarının üzerinde durulmadığı ve hastaların tanısız kaldığını sıklıkla gözlemliyoruz. Çalışmamızda; periferik nöropati tanısı almamış olan ve ağır hipoksemisi bulunmayan stabil dönemdeki KOAH hastalarında periferik nöropati prevalansını belirlemek ve solunum fonksiyon parametreleri ile elektromiyelografik verileri kıyaslamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara karşı kronik ve güçlü inflamatuvar cevabıyla ortaya çıkan, kısmi reversibilite gösteren hava akım kısıtlanmasıyla karakterize olan, önlenemez, tedavi edilebilir ve sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Hava akım kısıtlanması kronik ve ilerleyici seyirlidir (GOLD 2014).

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımı bulunmaması, hastalığın prevalansı morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüku grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease, BOLD) kurulmuş olması ve 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) tarafından KOAH tanısı ve şiddetini belirlemeye yönelik kriterlerin belirlenmesi ile hastalığın bilinirliği artmış ve epidemiyolojik veriler yayınlanmaya başlamıştır.

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 9-10 olduğu bildirilmiştir (Halbert ve ark., 2006). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır (Menezes ve ark., 2005). Diğerisi ise BOLD tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır (Buist ve ark., 2005). Bu çalışmalarda sabit oran ölçütü ($FEV_1/FVC < 0.70$) kullanıldığında; 40 yaş üstü popülasyonda KOAH prevalansının % 20 düzeyinde olduğu ve gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans

değerlerinin elde edilirken gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

KOAH günümüzde giderek artan ölüm nedenlerinden birisidir. Günümüzde KOAH dördüncü en sık ölüm nedenidir ve 2030 yılında üçüncü en sık ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir (Mathers ve Loncar; 2006). 1965-1998 yılları arasında ABD’de erkeklerde; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar nedeni ölümlerde ciddi oranda azalmalar izlenmesine karşın, aynı dönemde KOAH’tan ölümler % 163 artmıştır (GOLD, 2006). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir. DSÖ raporları; tüm dünyada 1970-2002 yılları arasında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar nedeni ölümlerde azalma olmasına rağmen KOAH ölümlerinde iki kat artış olduğuna dikkat çekmektedir (Salvi ve Barnes; 2009).

Ülkemizde KOAH prevalansı ve mortalitesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması (2004) KOAH’ın mortalite sıralamasında üçüncü olduğunu ortaya koymuştur. Adana il merkezinde gerçekleştirilen BOLD-Türkiye çalışmasında, 40 yaş üstü bireylerdeki KOAH prevalansı % 19.1 (erkeklerde % 28.5, kadınlarda % 10.3) olarak saptanmıştır (Kocabas ve ark., 2006; Buist ve ark., 2007). Malatya bölgesinde ilk geniş bölge çalışması olan makalede ise 1160 vaka çalışmayı tamamlamış olup bunun hedeflenen populasyonun %93’ünü kapsadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada 40 yaş üstü sigara kullanmakta olanlarda KOAH prevalansı %18.1, genç sigara içen hasta grubunda da %4.5 olarak tespit edilmiştir (Güven ve ark., 2008).

2.1.3. Sosyal ve ekonomik yük

Hastalıkların oluşturduğu sosyal yükü belirlemek amaçlı olarak Engellilik Açısından Düzeltilmiş Yaşam Yılı (DALY, Disability- Adjusted Life Year) adı verilen bileşik bir ölçüt kullanılır (Lopez ve ark., 2006). KOAH’ın 1990 yılında DALY (Disability - Adjusted Life Year) sıralamasında 12. olduğu, 2030 yılında ise 7. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (Mathers ve Loncar; 2006). Ülkemiz 2006 verilerine göre KOAH, DALY sıralamasında 8. sırada yer almaktadır (Refik Saydam 2006). Bir hastalığın sosyal yükü arttıkça ülke ekonomisine vereceği zarar da artmaktadır. Avrupa

Birliği ülkelerinde KOAH, solunum yolları hastalıklarına ayrılan bütçenin %56'sını (38.6 milyar Euro) almaktadır (European Respiratory Society, 2003). KOAH'la ilişkili toplam ekonomik yükün en geniş bölümünü alevlenmelere yönelik harcamalar oluşturmaktadır.

2.1.4. Risk Faktörleri

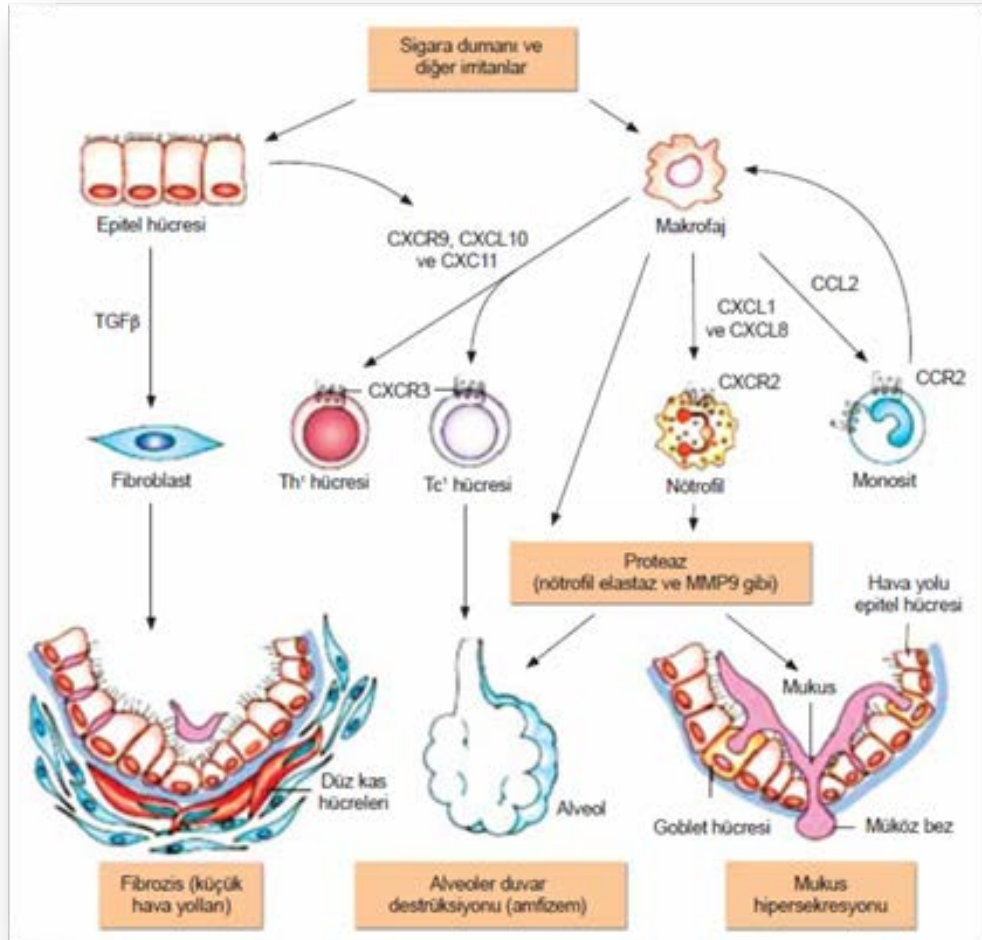
En önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. KOAH; genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin etkileşimi ile gelişen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sigara veya diğer tütün mamüllerinin kullanımı KOAH için en iyi bilinen risk faktörüdür .Epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı kısıtlanması gelişebileceği tespit edilmiştir (Behrendt, 2005; Celli ve ark., 2005; Eisner ve ark., 2010; Lamprecht ve ark., 2011). Sigara dışında KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünölen diğer çevresel risk faktörleri; biomas inhalasyonu, mesleksel maruziyet ve hava kirliliğidir. Çocukluk çağında akciğer gelişiminin tam olmaması, sık alt solunum sistemi enfeksiyonları geçirmek ve astım hastalığı KOAH gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak kabul edilir.

2.1.5. Patogenez

KOAH; nötrofiller, makrofajlar ve CD8+ T lenfositlerin akciğerlerde artışı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Barnes ve ark., 2003). Makrofajlar KOAH inflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Makrofaj sayısı hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) sitokinlerin kemoatraktan etkileri ile nötrofilik inflamasyonu artırır (Di Stefano ve ark., 1998; Turato ve ark., 2001). KOAH hastalarında balgam eozinofil sayısında artış görölebilir. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar. Ayrıca epitel hücrelerinden salgılanan "Transforming Growth Factor β " (TGF- β) aracılığıyla ortaya çıkan fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu ekstrasellöler matriks artışına ve fibrozise neden olur (MacNee, 2005).

Hava yolları duvarı ve alveollerin duvarlarında lokalize olan inflamasyon sonucunda gelişen geçici ve kalıcı patolojik değişiklikler bronşiolit ve amfizeme neden olur. Hava yolu epitel hücreleri ve makrofajlar sigara dumanı ve iritanlarla aktive

olarak salgıladıkları sitokinlerle KOAH'a özgü kronik inflamasyonu başlatırlar. KOAH gelişiminde inflamasyona bağlı olarak atış gösteren oksidatif stres ve proteinaz-antiproteinaz dengesizliği temel patogenetik mekanizmalardır (Şekil 2.1.1).



Şekil 2.1.1. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediyatörler.

KOAH'a neden olan çevresel faktörler ve inflamatuvar hücreler oksidatif strese ve/veya antioksidan kapasitede azalmaya neden olur. Oksidanlar; akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaratarak, antiproteazları inaktive ederek, direkt proteazların etkinliğini artırarak, plazma eksudasyonuna neden olarak ve redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu artırarak KOAH patogenezinde katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırır (Owen, 2005).

Birçok antioksidan geni düzenleyen Nrf2 adlı transkripsiyon faktöründeki azalma ile endojen antioksidanlarda azalma olabilir (Malhotra, 2008).

KOAH patogenezinde proteaz-antiproteaz dengesizliğinin önemli rolü vardır. Proteazlar (nötrofil elastaz, nötrofil kaynaklı katepsin-G, proteaz 3, matriks metalloproteaz) epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden aşırı miktarda salgılanırlar. Proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajenini yıkıma uğratarak irrevesibl amfizem gelişimine neden olurlar. Proteazlar aynı zamanda mukus sekresyon sentezini arttırlar (Turato ve ark., 2001). Diğer yandan antiproteaz proteinlerin (α -1 antitripsin, sekretuar lökoproteinaz inhibitörü, doku matriks metalloproteaz inhibitörü) sentezinde ve ativasyonunda azalma vardır (Saetta ve ark., 2001).

2.1.6. Patoloji

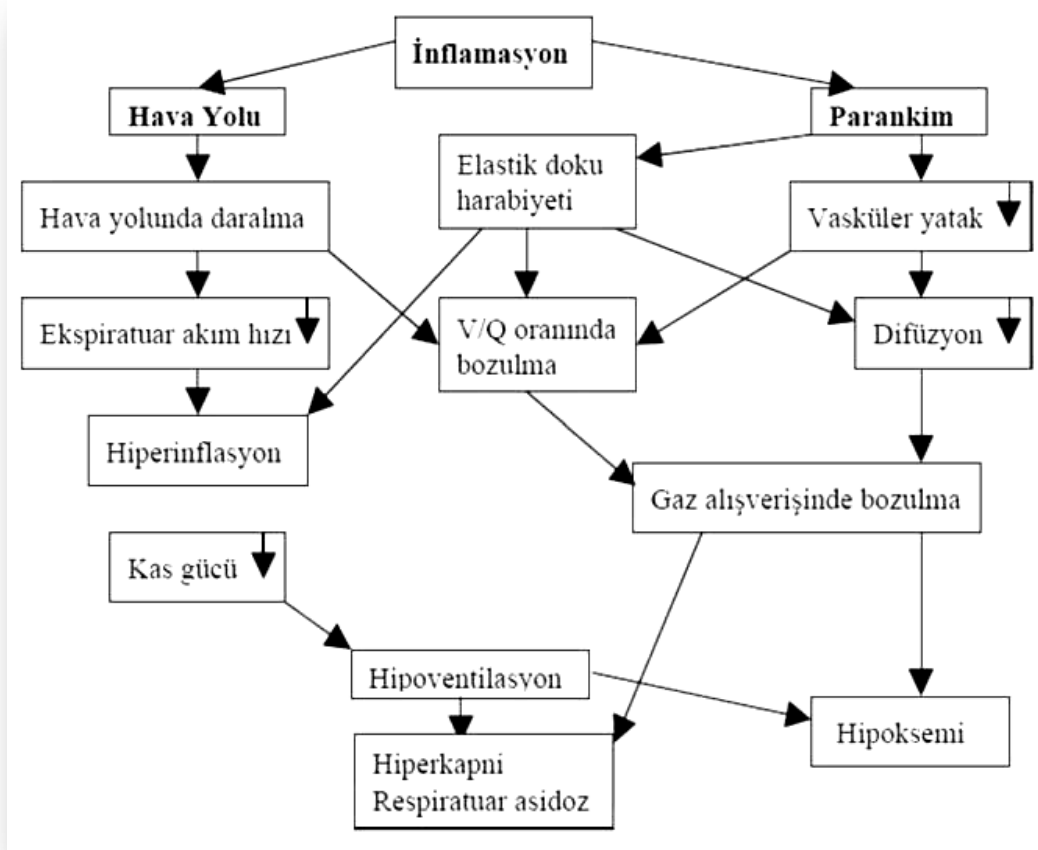
KOAH; santral ve periferik hava yollarında, akciğer parankiması ve pulmoner vasküler yatakta önemli ve genellikle kalıcı patolojik değişikliklere yol açar (**Tablo 2.1.1**).

Tablo 2.1.1. KOAH'daki hücresel ve yapısal değişiklikler.

	Hücresel İnfiltrasyon	Yapısal Değişiklikler
Büyük hava yolları (iç çap >2 mm)	Makrofaj CD8 + T lenfosit Nötrofil	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (iç çap <2 mm)	Makrofaj CD8+ lenfosit B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil Eozinofil	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD8+ T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD8+ T lenfosit	Endotelyal disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi Adventisyal inflamasyon

2.1.7. Fiziopatoloji

KOAH'a özgü fiziopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, aşırı mukus sekresyonu ve pulmoner hipertansiyon şeklindedir (Şekil 2.1.2).



Şekil 2.1.2. KOAH fiziopatolojisi.

2.1.8. Klinik Özellikler ve Tanı

Risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı yakınmaları KOAH düşündürmelidir. KOAH hastaları semptomlarını önemsemeyebilir veya nefes darlığının farkında olmayabilir (Fletcher ve Peto, 1977; Badgett ve ark., 1993). Bu nedenle tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır.

Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Muayene bulguları hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner hiperinflasyon ve kan gazlarındaki bozulma derecesine bağlıdır. Ekspirasyon süresi uzar ve zorlu ekspirasyonda vizing ve ronküsler ortaya çıkar. İleri evre hastalarda hiperinflasyonun belirtileri olarak oskültasyonda sessiz akciğer, kalp seslerinin derinden gelmesi bulguları yanı sıra göğüs ön-arka çapında artış gözlenir. İleri evredeki hastalarda sinuzal taşikardi, aritmi, sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetmezliklerine bağlı üfürümler duyulabilir. Sağ ventrikül yetmezliğinde juguler venöz distansiyon, hepatomegali ve periferik ödem tespit edilebilir. Şiddetli hiperkapniye bağlı olarak ellerde kaba tremor (flapping tremor) izlenebilir (Holleman ve Simel, 1995; American Thoracic Society 1995).

Spirometrik değerlendirme hava akımı kısıtlanması tanı kriteri FEV1 /FVC oranının % 70'den küçük olmasıdır (Cerveri ve ark., 2008). Spirometri; KOAH tanısını kesinleştirmek, ayırıcı tanı ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Kısa etkili bronkodilatör (400 mcg salbutamol) inhalasyonunun 20-30 dakika sonrasında kalıcı hava akımı kısıtlanmasının belirlenmesi KOAH tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Hava akımı kısıtlanması dikkate alınarak yapılan KOAH şiddeti evrelemede bronkodilatör sonrası FEV1 değerinin beklenen değere göre yüzdelenmesi kullanılır (Burge ve ark., 2000; Jones, 2009) (**Tablo 2.1.2**).

Tablo 2.1.2. Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin sınıflandırılması.

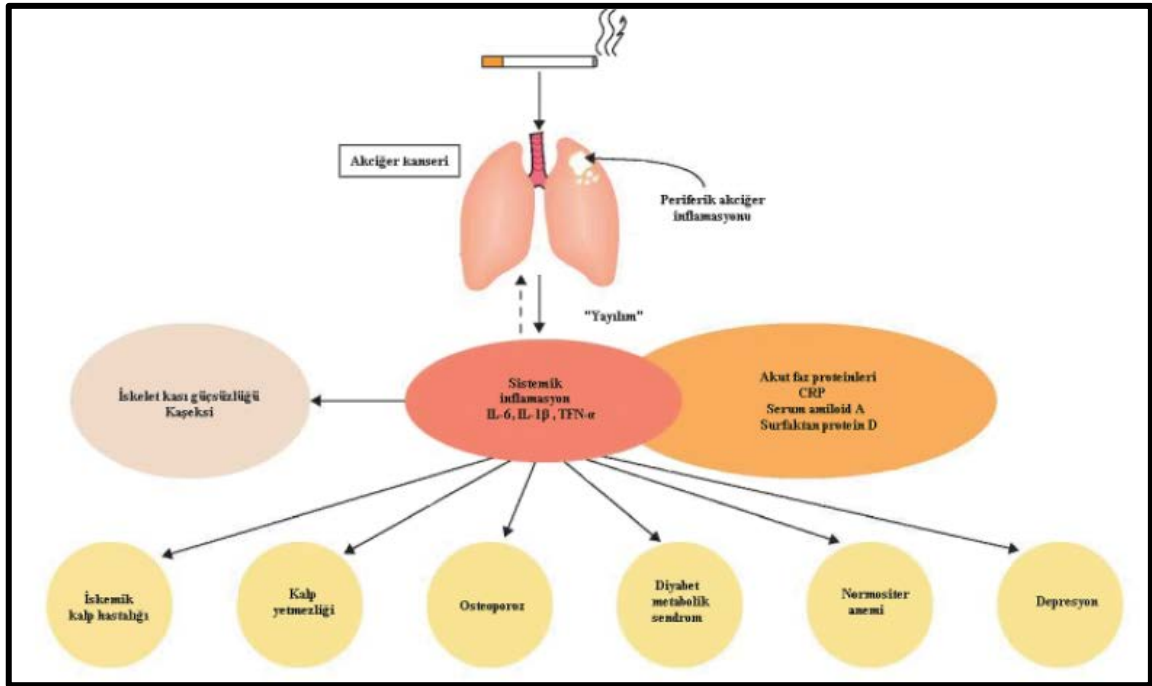
Evre	Bronkodilatör sonrasında beklenen değere göre FEV1 oranı	
Evre I (Hafif)	≥ %80	FEV1/FVC < % 70
Evre II (Orta)	%50 - 79	
Evre III (Ağır)	%30 - 49	
Evre IV (Çok ağır)	<%30 ya da <%50 + kronik solunum yetmezliği*	
*Solunum Yetmezliği: Oda havası solurken PaO ₂ < 60 mmHg ve/veya PCO ₂ >50 mmHg		

Radyolojik tetkikler ayırıcı tanıda ve komplikasyonların değerlendirilmesinde değerli olabilir. Amfizem anatomik bir tanımlama olduğundan tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Arka-ön grafilerde her iki hemitoraksta havalanmada artış, diyafragmanın aşağıya doğru yer değiştirmesi ve düzleşmesi, retrosternal alanda genişleme, kalp gölgesinin dar ve uzun olması (damla kalp), damar gölgelerinde azalma, büllerin oluşu ve yan grafide sternum arkasındaki havalı bölmenin artışı aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür. Pulmoner hipertansiyon gelişince hiler damar bölgelerinde belirginlik oluşur. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyona işaret eder (American Thoracic Society, 1995; Webb, 1997).

2.1.9. Komorbiditeler

KOAH'lı hastalarda görülen başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve anksiyetedir. Komorbid hastalıklar ve KOAH karşılıklı olarak hastalıkların şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkilerler (Anthonisen ve ark., 2002; Foster ve ark., 2006; Barnes ve Celli, 2009). KOAH'da ortaya çıkan kronik inflamasyonun sistemik dolaşıma

taşmasına ek olarak hipoksi, hiperkapni ve respiratuar asidozun etkileri ile komorbiditeler ortaya çıkar ve/veya şiddetlenir (Sevenoaks ve Stockley, 2006) (Şekil 2.1.3).



Şekil 2.1.3. KOAH'da sistemik inflamasyon ve komorbiditeler.

KOAH'lı hastaların ekspirasyon havasında, balgamlarında ve serumlarında interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör α (TNF- α), transforming growth faktör β (TGF- β) ve interlökin 1 β (IL-1 β) tespit edilmesi hastalığın sistemik özellikte olduğunu göstergesidir (Takabatake ve ark., 2000; Janssen ve ark., 2005). KOAH'da oluşan hipoksinin de sitokinlerin salınımına yol açarak inflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (Wouters, 2005). Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Surfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliği mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile fibrinojen ise alevlenme şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Dahl ve ark., 2001; de Torres ve ark., 2008; Polatli ve ark., 2008).

İskelet kas güçsüzlüğü sıklıkla yağsız vücut kütlelerinde (YVK) kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH hastalarında kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma

gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Uzamış immobilizasyon, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı gibi faktörler sistemik inflamasyon ile birlikte kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin nedenleridir. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Swallow ve ark., 2007).

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı ile KOAH; sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörlerine sahiptir (Dourado ve ark., 2006). Hafif ve orta evredeki KOAH olgularında kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri ilk sıralardaki mortalite nedenleridir (Anthonisen ve ark., 2002). Yine aynı raporda, FEV1'deki her % 10'luk azalmanın tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 14, kardiyovasküler mortaliteyi % 28 oranında artırdığı yer almaktadır.

KOAH'daki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. Hafif evredeki KOAH hastalarında dahi diabetes mellitus riski 1.5 kat artış gösterir (Poulain ve ark., 2008). KOAH'lı olgularda osteoporoz prevalansı yüksektir ve bunun başlıca nedenleri yaşlılık, sigara, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur (Karapolat ve ark., 2007).

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha yüksektir ve akciğer kanseri KOAH'ın en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. KOAH'da akciğer kanseri gelişme riskini artıran faktörler inflamasyon ve oksidatif stres olarak kabul edilir (Köktürk ve ark., 2003; Köktürk, 2008).

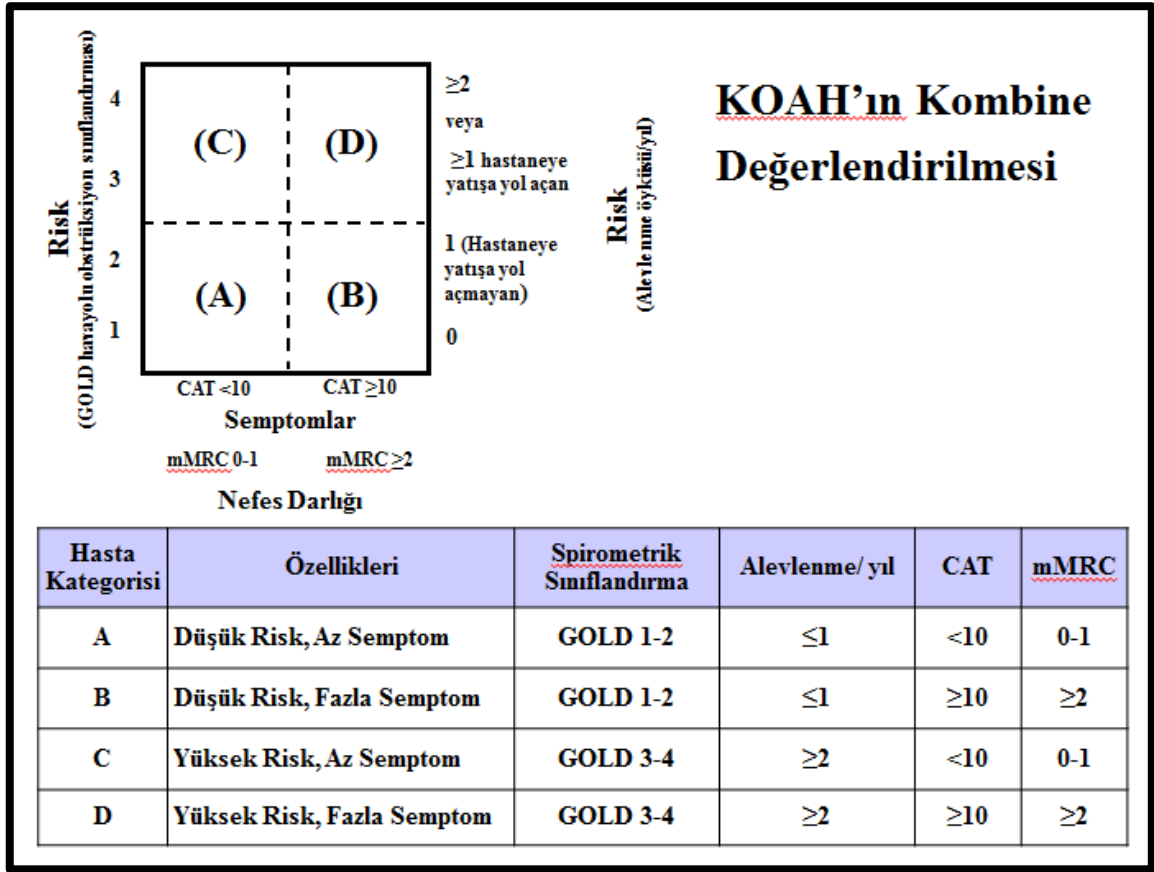
KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendromu) sık görülen uyku bozukluğudur. Overlap sendromunda kardiyovasküler sistem hastalıkları, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişme riski önemli oranda artar (McNicholas, 2009). Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar ve hastaların % 10- 80' inde depresif semptomlar saptanır (Yohannes ve ark., 2006).

2.1.10. Tedavi

KOAH tedavisinde temel yaklaşım dört ana başlıkta toplanmaktadır; hasta eğitimi, risk faktörlerinin önlenmesi, stabil KOAH tedavisi ve alevlenmelerin tedavisi. Stabil KOAH tedavisinin amaçları; hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, alevlenmelerin önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasıdır.

Tedavi planı hastalığın derecesi, komorbiditeler ve bireysel yanıtlara göre düzenlenir. Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları; pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi, evde mekanik ventilasyon ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir.

GOLD 2014 strateji raporunda KOAH hastaları; GOLD kriterlerine göre spirometrik değerlendirme, dispne derecesi ve son bir yıl içindeki alevlenme sayılarına bakılarak bileşik değerlendirme ile A, B, C ve D gruplarına ayrılmıştır (**Şekil 2.1.4**) (GOLD 2014). Semptom değerlendirmesinde “Modifiye Medical Research Council (mMRC)” ya da “COPD Assessment Test (CAT)” kullanılır. Stabil KOAH’da farmakolojik tedavi hasta gruplarına göre planlanır (**Tablo 2.1.3**).



Şekil 2.1.4. KOAH'ta semptom/risk değerlendirme modeli.

KOAH alevlenmesi hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olaydır. Alevlenmelerinin en önemli nedenleri alt solunum sistemi enfeksiyonları, hava kirliliği ve tedavinin bırakılması veya düzensiz uygulanmasıdır. Alevlenmelerin yaklaşık üçte birinde neden belirlenemez.

Alevlenmeler hastaların yaşam kalitelerini bozması yanı sıra akciğer fonksiyon kaybını hızlandırması, sistemik inflamasyonu ve mortalite riskini artırması nedeniyle çok önemlidir ve bu nedenle tedavinin önemli hedeflerinden birisi alevlenmelerin önlenmesidir (GOLD 2014). Hiperkapnik alevlenme ve asidoz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastane mortalitesi yaklaşık % 10 dolaylarındadır (Connors ve ark., 1996). Mekanik ventilasyon desteği uygulanması gerekenlerde taburcu edildikten sonraki bir yılda mortalite % 40'a çıkar (Connors ve ark., 1996).

Tablo 2.1.3. Stabil KOAH'da farmakolojik tedavi seçenekleri

Grup	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF
A	Kısa etkili antikolinergik LH veya Kısa etkili beta ₂ -agonist LH	Uzun etkili antikolinergik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Kısa etkili antikolinergik + Kısa etkili beta ₂ -agonist	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinergik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist	Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik Teofilin
C	Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinergik	Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinergik + Fosfodiesterase4- inhibitörü veya Uzun etkili beta ₂ -agonist + Fosfodiesterase4- inhibitörü	Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik Teofilin
D	Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist +/veya Uzun etkili antikolinergik	Inhale steroid + Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist + Fosfodiesterase4-inhibitorü veya Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinergik + Fosfodiesterase4-inhibitorü	Carbocysteine Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik Teofilin

2.2. PERİFERİK NÖROPATİ

Periferik nöropatiler; periferik motor, duyu ve otonomik sinirlerin yapı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan sık görülen nörolojik problemlerdir. Nöropatilerin sebepleri ve klinik özellikleri çok çeşitlilik göstermektedir.

2.2.1. Patogenez

Nöropatiye yol açan nedenlerin çok çeşitliliğine karşın, periferik sinirlerin bu patojenik süreçlere karşı geliştirdikleri reaksiyonlar sınırlıdır. Bu süreçler temel olarak 4 kategoride incelenebilir; aksonal kesintiye bağlı olarak wallerian dejenerasyon, aksonal dejenerasyon veya aksonopati, primer nöronal (perikaryal) dejenerasyon veya nöropati ile segmental demiyelinizasyon. Hastanın semptomları, bulguların dağılımı, klinik sunumu, paterni, sinir iletimi testlerindeki anormal bulguların özellikleri altta yatan patolojik değişiklikler hakkında fikir verir (Bradley, 2008).

Gan ve arkadaşlarının (2004) incelemeleri sonucu, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), bazı interleükinler, akut faz proteinleri C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve lipopolisakkarid bağlayıcı protein gibi birçok inflamatuvar mediatör ve lökositlerin KOAH'ta arttığı bildirilmiştir (Gan ve ark., 2004). Son zamanlarda, sitokinlerin immün sistem ve sinir sistemine bağlandığı ve nöropati ve nöropatik ağrı oluşumunda yer alabileceğine dair bulgular ortaya çıkmıştır. TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin nöropatik ağrı oluşumunda önemli faktörler olduğu ve TNF- α 'nın demiyelinizasyon ve aksonal hasara neden olan olaylar zincirinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Aarli, 2003).

2.2.2. Periferik Nöropati Tipleri

RJ Barohn'un 1998 ve 2008 yıllarında tanımladığı periferik nöropati tipleri aşağıda sunulmuştur.

A) Edinsel olanlar

➤ Metabolik bozukluklar

- Diyabetes mellitus
- Böbrek hastalığına bağlı nöropatiler
- Vitamin yetersizlikleri

➤ İmmün bozukluğa bağlı

- Guillain-Barré sendromu (GBS)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) ve varyantları
- Vaskülit
- Monoklonal antikörlerle birlikte nöropati
- Pleksitler (servikal ve lumbosakral)
- Multi fokal motor nöropati

➤ İnfeksiyona bağlı

- Herpes zoster
- Lepra, Lyme, HIV ve sarkoidozla ilişkili

➤ Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili

- Lenfoma, miyeloma ve kanserle ilişkili
- Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati
- Primer amiloidoz

➤ İlaçlar veya toksinler

- Kemoterapiye bağlı
- Diğer ilaçlar
- Ağır metaller ve endüstriyel toksinler

➤ Mekanik/kompresif

- Radikülopati
- Mononöropati

➤ **Etyolojisi bilinmeyen**

- Kriptojenik duysal ve duysal-motor nöropati
- Amiyotrofik lateral skleroz

B) Herediter olanlar

- Herediter motor-duysal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)
- Herediter basınca duyarlılık nöropatisi
- Ailesel brakial pleksopati
- Ailesel amiloidoz
- Porfiri
- Diğer nadir periferik nöropatiler
 - Fabry hastalığı
 - Metakromatik lökodistrofi
 - Adrenolökodistrofi
 - Refsum hastalığı
- Motor nöron hastalığı
 - Spinal müküler atrofi
 - Ailesel amiyotrofik lateral skleroz
 - X'e bağı bulbo spinal müküler atrofi

2.2.3. Klinik Özellikler

Periferik nöropatiler; periferik motor, duyu ve otonomik sinirlerin yapı ve fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan sık görülen nörolojik problemlerdir.

Nöropatik hastalıklar klinikte 3 ana semptom şeması halinde karşımıza çıkmaktadır; motor, duysal ve otonomik lif tutulumu. Kas krampları, fasikülasyonlar, tremor, yürürken tökezleme ve parmaklardaki güçsüzlük (kavanoz kapağını açamama, anahtar çevirememeye) motor liflerdeki fonksiyon kaybının göstergeleridir. Duyusal semptomlar; yanma, karıncalanma ve gerilme hissidir. Ağrısız uyarıların uygunsuz ve ağrılı olarak hissedilmesi (allodini), ağrılı bir uyarana karşı hipersensitivite durumu

(hiperaljezi) veya düşük eşikli ağrı stimulu hissedememe (hipoestezi) gelişebilir (Bradley, 2008).

Otonomik fonksiyon bozukluklarında ise başlıca semptomlar; ortostatik baş dönmesi, bayılma hissi/nöbetleri, tüyelerinin diken diken olması, terlemede azalma veya artış, sıcak intoleransı ile mesane, kolon ve seksüel fonksiyon bozukluklarıdır (Daroff ve ark., 2012).

Semptomların başlangıcı, süresi ve değişimini içeren bir hikâye, tanı yolunda önemli ipuçları sağlar. Hastalığın temposu (akut, subakut, kronik) ve gidişi (monofazik, progresif, relapslarla seyreden) gibi ayrıntılar ayırıcı tanı listesini büyük ölçüde daraltır (Daroff ve ark., 2012). Hastalığın yavaş ilerlediği kronik durumlarda, yakın akrabalarda benzer semptomlar veya pes kavus gibi bir iskelet deformitesinin bulunduğu öğrenilmesi genellikle ailesel bir nöropatiye işaret eder. Klinikte tanı alamamış nöropati olgularının çoğunluğunu herediter nöropatiler oluşturur.

Nöropatiler büyük oranda sistemik hastalıklar sonucunda meydana gelmektedir. Eşlik eden kilo kaybı, genel güçsüzlük hali, iştahsızlık ve anoreksi gibi semptomlar altta yatan sistemik bir hastalığın habercisi olabilir. Önceden geçirilmiş veya mevcut sağlık sorunları (diyabetes mellitus, hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, intestinal emilim bozukluğu, malignansiler, bağ dokusu hastalıkları ve HIV seropozitifliği), ilaç ve vitaminlerin kullanımı, alkol/ sigara / madde kullanımı, diyet alışkanlıkları, mesleki hastalıklar, solvent, pestisid veya ağır metal maruziyetlerini içerecek şekilde sorgulama yapılmalıdır (Sunderland, 1978).

Nöropatik hastaların fizik incelemesinde dikkat edilmesi gereken ilk basamak; hastalığın anatomik paternini ve lokalizasyonunu ortaya koymak ve motor, duyu veya otonomik sinir bozukluklarını ayırt etmektir. Tek sinir kökü nöropatileri (mononöropati) ve brakial-lomber pleksopatiler tipik olarak unilateral motor ve duyu bulgularını gösterir (Daroff ve ark., 2012). Travmatik yaralanmalar ise en sık nöropatik tutulum nedenidir. Bu durumlarda sıklıkla total kopma (avulziyon), parsiyel zedelenme gibi mononöropatik tutulumlar gözlenir.

Mononöropati; tek bir sinirin fokal olarak etkilenmesi ve buna bağlı olarak da sınırlı alandaki bir süreci tanımlar. Sıkça rastlanan sebepleri arasında doğrudan travma, kompresyon veya tuzak sendromları, vasküler lezyonlar ve neoplastik bası veya infiltrasyon sayılabilir. Multipl mononöropati veya mononöropati multipl; anatomik

olarak ilişkisiz bölgelerdeki birden fazla sinirin eş zamanlı veya birbiri ardına hasara uğramasıdır (Daroff ve ark., 2012).

Polinöropati; distale doğru giderek artan simetrik duyu ve motor defisitle ve zayıflamış distal reflekslerle karakterize bir tablodur. Buna karşın bazı polinöropatiler proksimal ağırlıklı tutulum gösterebilir ve çoğunlukla eldiven-çorap tarzında duyu kaybı hissedilir. Zamanla duyu defisiti dizlere kadar ilerler ve üst ekstremitelerde de pareteziler gelişir.

Periferik nöropatilerde tüm duyu modalitelerinin kaybı sık rastlanan bir durum olsa da çoğu olguda kayıp genellikle belli modalitelerle sınırlıdır. Nöropatik ağrı, periferik nöropati olgularının büyük çoğunluğunda en belirgin başvuru nedenidir (Mendell ve Sahenk; 2003). Ağrı ve ısı duyularının ön planda etkilendiği polinöropatilerde spontan yanma hissiyle beraber, ağrılı disesteziler ve otonomik bozukluklar gözlenmektedir. Tendon refleksleri, denge ve motor kuvvet göreceli olarak normaldir. Bu nedenle de nörolojik muayenede az sayıda patolojik bulguya rastlanır. “Pin-prick” duyusunun distalde azlığı ve bu bölgenin hemen üzerinde bant halinde hiperaljezi (ağrılı uyarana aşırı cevap) şeklinde görülen patolojik dağılım karakteristiktir (Daroff ve ark., 2012).

Rutinde uygulanan duyu iletim çalışmaları yalnızca miyelinli sinirleri inceleme ile sınırlı tutulması durumunda yetersiz sonuca ulaşılır; zira bu tip çalışmalar ince lif tutulumu yapan nöropatilerde tamamen normal sonuç verecektir. Soğuk ve ısı, ağrı eşiklerini değerlendiren kantitatif duyu testleri, sudomotor fonksiyon testleri ve intraepidermal sinir liflerinin yoğunluğunu gösteren cilt biyopsileri miyelinsiz sinirleri ilgilendiren anormal bir durumu doğrulamak için yardımcı olabilir.

İnce lif ve otonomik sinir tutulumuna yönelik incelemeler de yapılabilir. Miyelinsiz sempatik kolinerjik lifler tarafından sağlanan terleme sıklıkla bozulmuştur. Terlemeyi değerlendiren kantitatif sudomotor akson refleksi, ince lif harabiyetini ortaya koymak amacıyla kullanılabilen oldukça spesifik ve hassas bir yöntemdir. İntraepidermal sinir lifi kaybını gösteren cilt biyopsileri de ince lif nöropatisinin varlığını desteklemek için alternatif bir metod olarak kullanılabilir (Mendell ve Sahenk, 2003).

2.2.4. Tanısal İncelemeler

2.2.4.1. Elektrodyagnostik Çalışmalar

Karar verme aşamasında defisitlerin dağılımını, ardından elektrofizyolojik çalışmaları ve son olarak da hastalığın klinik gidişini ele almak yararlı olacaktır. Elektrodyagnostik çalışmalar uygun klinik durumlarda ve dikkatle uygulandığında; nöropati varlığının doğrulanması, fokal sinir lezyonlarının yerlerinin titiz bir şekilde belirlenmesi ve altta yatan sinir patolojisinin özellikleri hakkında ipucu vermesiyle değerlendirmede kilit bir rol oynamaktadır (Gooch ve Weimer, 2007). Klinik elektromiyografi, elektrodyagnostik inceleme, elektronöromiyografi tanımları sinir ve kas üzerindeki elektrofizyolojik çalışmaları ifade etmek için birbirlerinin yerine kullanılabilirken, iğne elektromiyografisi ya da iğne elektrod çalışması terimleri kasın iğne elektrod yardımıyla değerlendirildiği özel incelemeyi ifade etmektedir.

EMG incelemesi iki ana kısımdan oluşmaktadır; sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromiyografisi. Bu çalışmalar birbirini tamamlar ve kesin tanıyı koymak için çoğunlukla birlikte kullanımı gereklidirler. Ek elektrodyagnostik işlemler F dalgalarının, H reflekslerinin ve göz kırpmaya reflekslerinin değerlendirilmesi ile ardışık sinir uyarıları ve tek lif elektromiyografisini içermektedir (Bradley, 2008).

Sinir liflerinin elektriksel uyarımı motor, duysal ya da mikst sinirler boyunca giden ve bir bileşik aksiyon potansiyeli oluşturan impulslar başlatır. Sinir iletim çalışmaları; motor, duysal ve mikst tip olmak üzere üç tiptir. Kasın kayıt yapılırken sinirin uyarılması ile oluşturulan bileşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) analizi, motor liflerin iletim özelliklerini indirekt olarak ortaya koyar. Periferik sinirler; sadece duyu lifleri veya motor lifleri içerdiği zaman bu isimle alınır. Birlikte hareket ettiğinde buna mikst tip sinir denir. Örneğin median sinirde hem motor hem de duyu lifleri var iken, sural sinirde sadece duyu lifleri yer alır. Tibial sinir ise sadece motor lif içerir. Duysal sinir aksiyon potansiyelinin (DSAP) analizi, bir siniri uyararak ve kutanöz bir sinirden doğrudan kayıt yaparak duysal lifleri değerlendirir. Mikst sinir iletim çalışmaları; mikst sinir aksiyon potansiyelini (MSAP) inceleyerek aynı anda hem duysal, hem de motor lifleri doğrudan değerlendirir. Standart sinir iletim çalışmalarının

kullanımı lezyonun hassas lokalizasyonunu ve periferik sinir fonksiyonunun doğru tanımlanmasını sağlar (Bradley, 2008).

Motor sinir iletim çalışmaları:

Motor ya da mikst periferik sinir uyarılırken, o sinir tarafından innerve edilen kastan BKAP kaydı gerçekleştirilir. Teknik olarak mümkün olduğunda sinir, seyri boyunca genellikle iki ya da daha fazla noktadan uyarılır. Sinirin kas ve diğer dokuların derinlerine inmesi, kütanöz olarak yüzeysel uyarım ve kayıtlama sahasını daraltır. Bu nedenle aslında uzun bir yapıya sahip sinir, sadece en uygun ve sadece bir noktadan uyarılır. İki noktadan uyarımın sağlanamadığı durumda sinir ileti hızı ölçülemez. Bu durumda aksiyon potansiyelin latans ve amplitüd değeri elde edilir. Aksiller, femoral, fasiyal sinir gibi sinirler buna örnektir, tek bir noktadan uyarılırlar, çünkü bu sinirlerin daha proksimal kısımlarına ulaşılamaz. Bunun dışında, bir ya da daha fazla proksimal segmentin değerlendirilmesi için bir sinir tipik olarak distalde kayıt elektroduna yakın bir yerden ve proksimalden uyarılır. Motor sinir iletim çalışmalarında çeşitli ölçümler değerlendirilir (Bradley, 2008).

BKAP amplitüdü:

Bu ölçüm genellikle izoelektrik hattan negatif tepeye kadardır ve milivolt şeklinde ifade edilir. Yüzeysel elektrodlarla kaydedildiğinde, BKAP amplitüdü uyarı ve kayıt noktaları arasında iletimi sağlayan akson sayısının yarı kantitatif ölçümünü ifade eder. BKAP amplitüdü aynı zamanda aksonların görece iletim hızına, nöromusküler kavşağın bütünlüğüne ve aksiyon potansiyeli oluşturabilen kas lifi sayısına da bağlıdır (Bradley, 2008).

BKAP süresi:

Bu ölçüm genellikle uyandırılmış potansiyelin negatif fazının süresi olarak kaydedilir ve milisaniye şeklinde ifade edilir (Bradley, 2008).

BKAP alanı:

BKAP alanı genellikle dalganın altında kalan negatif faz alanı ile sınırlandırılmıştır ve amplitüd ile sürenin çarpımıyla doğrusal korelasyon gösterir. Ölçüm milivolt/milisaniye şeklinde ifade edilir ve bilgisayarlı cihazlarla elektronik entegrasyon gerektirir (Bradley, 2008).

Latanslar:

Latans, sinir uyarımı ile BKAP başlangıcı arasında geçen süredir. Milisaniye olarak ifade edilir ve en hızlı ileten aksonun iletim hızını yansıtır (Bradley, 2008).

İletim hızı:

İletim hızının metre/saniye cinsinden hesaplanmış ölçümüdür. Farklı sinirlerde ve farklı kişilerde en hızlı liflerin iletim hızlarının, sinir uzunluğundan bağımsız olarak, karşılaştırılmasını sağlar (Bradley, 2008).

Duyusal sinir iletim çalışmaları:

Bir duyu lif içeren sinirin uyarılıp o sinirde elde edilen potansiyelin farklı bir yerden kayıt edilmesiyle duyuşal aksonlar değerlendirilir. Bu nedenle, DSAP'lar gerçek sinir aksiyon potansiyelleridir. DSAP'lar çeşitli yöntemlerle elde edilebilirler; saf duyuşal bir siniri uyararak ve kaydederek (sural ve radial duyuşal sinirler gibi), mikst

bir sinirin distal dekutanöz bir dalından kayıtlama yapılırken uyarılmasıyla (antidromik median ve ulnar yanıtlar gibi), proksimal mikst bir sinirden kayıtlama yapılırken distal kutanöz bir dalın uyarılmasıyla (ortodromik median ve ulnar duysal çalışmalarda olduğu gibi). Duyusal sinir iletim çalışmalarında da motor sinir iletim çalışmalarında kine benzer ölçümler kaydedilir (Bradley, 2008).

DSAP amplitüdü:

Yarı kantitatif olarak uyarı ve kayıt yerleri arasında ileten duysal aksonların sayısını ölçer. İzoelektrik hattın negatif tepeye yada negatif tepeden pozitif tepeye kadar hesaplanır ve değerler mikrovolt cinsinden ifade edilir (Bradley, 2008).

Latanslar:

Duyusal distal latanslar stimulus ile negatif fazın tepesine (tepe latansı) ya da stimulus ile DSAP başlangıcına kadar (başlangıç latansı) milisaniye olarak ölçülür (Bradley, 2008).

İletim hızı:

Duyu liflerinde bunun için tek bir yerden uyarım yeterlidir. Çünkü latans yalnızca uyarı noktası ile kayıt elektrodu arasındaki sinir iletim zamanından oluşur (Bradley, 2008).

Mikst sinir iletim çalışmaları:

Duyusal ve motor aksonları içeren sinir gövdelerinde uyarı ve kayıt yaparak mikst sinir iletim çalışmaları ölçülür. Sıklıkla bu çalışmalarda da sinir gövdesi distalden uyarılıp proksimalden kaydedilir (Bradley, 2008).

2.2.4.2. Sinir Biyopsisi

Girişim sonrası oluşacak duyuşal bozukluğun topukta ve ayağın dorsolateralinde küçük bir alanla sınırlı olması, normal ve anormal durumlardaki morfolojilerinin iyi tanımlanmış olması nedenleriyle biyopsi için en uygun aday sural sinirdir. Süperfisyal peroneal sinir alt ekstremitenin yüzeysel bir siniri olup biyopsi için alternatiftir ve aynı anda peroneus brevis kasından da aynı insizyonla biyopsi alınmasını mümkün kıldığı için avantajlıdır. Bu şekilde hem sinirden hem de kastan alınan simültane biyopsiler sayesinde vaskülitten şüphelenilen olgularda tanı şansı artırılır (Collins ve ark., 2000). Görüntüleme yöntemleri pleksusta veya sinir kökünde patolojik bir sürece işaret ediyorsa etkilenmiş sinirden deneyimli bir cerrah tarafından yapılacak fasiküler biyopsi çok değerli bilgiler sağlayacaktır. Günümüzde sinir biyopsisinin tanı amaçlı kullanıldığı az sayıda hastalık kalmıştır (Said, 2002; Pleasure, 2007). Sinir biyopsisi invaziv bir işlemdir ve özellikle minör yara yeri enfeksiyonları, yaranın açılması ve güdükte oluşan nöroma gibi komplikasyonların oranı %15'e varmaktadır. Hastaların yaklaşık üçte biri insizyon bölgesinde biyopsiden 1 yıl sonra bile devam eden hoş olmayan duyuşal olmayan semptomlar belirtmişlerdir (Gabriel ve ark., 2000). "Punch" deri biyopsisi, minimal invaziv bir teknik olup elde edilen biyopsi materyali aynı zamanda sinir lifleri içerir ve duyuşal nöropatilerde ve periferik nöropatik ağrıda kutanöz inervasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

2.2.4.3. Diğer Laboratuvar Testleri

Nöropatinin klinik paterni ve elektrodyagnostik çalışmalar uzman hekimi uygun laboratuvar testlerini seçmesi konusunda yönlendiricidir. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, biyokimya profili, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, Vitamin B12 düzeyi, tümör belirteçleri, periferik yayma, immünifikasyon elektroforezi ve serum protein elektroforezini içeren rutin laboratuvar testlerinin tüm periferik nöropatili hastalara uygulanması gereklidir (Dyck ve ark., 1993). Tanı konulmamış, özellikle 60 yaşın üzerindeki kronik nöropatili hastaların monoklonal proteinler açısından taranması son derece önemlidir. Böyle hastalarda monoklonal gamopati görülme sıklığı %10'a kadar ulaşmaktadır. Periferik sinirlerin

farklı komponentlerine karşı oluşan antikorların periferik nöropati sendromları ile ilişkisi olabilir. şüphe edildiği zaman referans laboratuvarlardan duyuşal, sensorimotor ve motor nöropatlere yönelik antikor panelleri istenebilir (Vernino ve Wolfe, 2007).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15.07.2011 tarihinde 2012/203 sayı numarası ile yazılı onay alındı. Tüm katılımcılardan onay belgesi alındı. Bu araştırma Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Deklarasyonu'na (WMA, 2008) ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na (T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, 1995) uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2. Çalışma Grubunun Seçimi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve kliniğinde takip ve tedavileri yapılan 80 stabil KOAH hastası ve 80 sağlıklı gönüllü çalışma adayları olarak belirlendi. Sağlıklı gönüllüler 40 kişi sigara kullanmayan 40 kişi ise sigara kullanan olarak seçildi. Hastaların 14'ünde tiroid fonksiyon testleri, 10'unda ise B12 ve folat değerlerinin normal dışı olması nedeni ile toplam 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sigara kullanmayan sağlıklı gruptan 10'u tiroid fonksiyon testleri, 6'sı B₁₂ ve folat değerlerinin normal dışı olması; sigara kullanan gruptan 5'i tiroid fonksiyon testleri, 10'u B₁₂ ve folat değerlerinin normal dışı olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. 56 KOAH hastası (52 erkek, 4 kadın), 24 sigara içmeyen sağlıklı (22 erkek, 2 kadın) ve 25 sigara içen (23 erkek, 2 kadın) sağlıklı kontrol grupları olarak çalışmaya dahil edildi.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterleri dikkate alınarak 10 paket/yıl ve daha fazla sigara içmiş veya biomas maruziyeti tanımlayan kişilerde post bronkodilatör bir saniyedeki zorlu vital kapasitenin zorlu vital kapasiteye oranının (FEV1/FVC) %70'den daha düşük olması ile KOAH tanısı kondu. Hastaların hastalık şiddetleri GOLD evreleme sistemi dikkate alınarak yapıldı.

Hasta seçiminde dikkat edilenler; stabil KOAH tanılı olmak, ağır hipoksemili (SaO₂>%90) olmamak, son altı ay içinde alevlenme geçirmemiş olmak, periferik nöropati bulgularına sahip olmamak ve önceden periferik nöropati tanısı almamış

olmak, nörotoksik ilaç kullanmıyor olmak, periferik nöropatiye neden olabilecek hastalıklara (diabetes mellitus, alkolizm, kistik fibrozis, sarkoidoz, malignite, tiroid hastalıkları) sahip olmamak.

3.3. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri KOAH ve sigara içen kontrol grubunda ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri ölçümü için V max® Viasys-Healthcare®-2007 marka cihaz kullanıldı. Solunum fonksiyon testi ile FEV1, FVC, FEV1/FVC değerlendirildi. Üç ölçümden sonrasında en iyi değerler dikkate alındı.

3.4. Arter kan gazı analizi

Tüm olgulardan istirahat halindeyken heparinle yıkanmış enjektör yardımıyla radial arterden en az 0.2 cc arteriyel kan gazı örneği alınmaktadır. Kan gazı parametreleri, GASTAT-604 ox Blood Gas System (Techno Medica®, Yokohama, Kanagawa Japan) cihazında çalışılmaktadır.

3.5. Laboratuvar değerlendirmeleri

Bu çalışmada TSH, FT3, FT4 testleri için hastalardan oturur pozisyonda antekubital bölgeden “vakotainer” aracılığı ile jelli düz tüpe kan alındı. Kanlar Sigma 4-15 model santrifüj cihazında 4500 RPM de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan serum “eppendorf” tüplere alınıp çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri oda ısısında çözdürüldü. Roche Cobas marka hazır kitler Roche® Modular E170 cihazına yüklenip kendi kalibratör ve kontrolleri ile kalibre ve kontrol edildikten sonra serum örnekleri çalışıldı. Kan gazı parametreleri hastaların radial arterinden kuru heparinli kan gazı enjektörlerine alınan kan örnekleri kullanılarak, GASTAT-604 ox Blood Gas System Techno Medica® cihazında hazır kitler ile çalışıldı.

Elektrofizyolojik çalışma NIHONKOHDEN® MEB-9002K VMA EP/EMG Measuring System 2005 marka elektromiyografi cihazı ile Selçuklu Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında ölçüldü. Elektrodiagnostik testler bilateral üst ve alt ekstremitelerden konvansiyonel motor ve duysal sinir ileti ölçümleri şeklinde gerçekleşti. Sağ ve sol motor median sinir latansı (RMMLve LMML), amplitüdü (RMMA ve LMMA) ve ileti hızı (RMMV ve LMMV), duysal median sinir latansı (RSML ve LSML), amplitüdü (RSMA ve LSMA) ve ileti hızı (RSMV ve LSMV); sağ motor ulnar sinir latansı (RMUL), amplitüdü (RMUA) ve ileti hızı (RMUV), duysal ulnar sinir latansı (RSUL), amplitüdü (RSUA) ve ileti hızı (RSUV); sağ ve sol motor tibial latansı (RMTLve LMTL), amplitüdü (RMTA ve LMTA) ve ileti hızı (RMTV ve LMTV); sağ ve sol motor peroneal latansı (RMPLve LMPL), amplitüdü (RMPA ve LMPA) ve ileti hızı (RMPV ve LMPV); duysal sural sinir latansı (RSSL ve LSSL), amplitüdü (RSSA ve LSSA) ve ileti hızı (RSSV ve LSSV) ölçümleri yapıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Tüm veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) Windows version 11.5 (Chicago IL, USA version) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma) yapıldıktan sonra değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “*Shapiro Wilks Testi*” ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için, üçlü karşılaştırmalarda “*Kruskal Wallis testi*”; ikili karşılaştırmalarda “*Mann Whitney U testi*” kullanıldı. Gruplar kategorik değişkenler açısından karşılaştırılırken “*Pearson Ki-kare testi*” kullanıldı. $p < 0.050$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan üç grubun yaş, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 4.1**). KOAH grubunda 52 (% 92.9) erkek, 4 (% 7.1) kadın olgu vardı. Sigara içen kontrol grubunda 23 (% 92) erkek, 2 (% 8) kadın olgu vardı. Sigara içmeyen kontrol grubunda 22 (% 91.7) erkek, 2 (% 8.3) kadın olgu vardı. KOAH hastalarında ortalama hastalık süresi 7.55 ± 5.28 yıl, son 2 yıldaki alevlenme sayısı 0.88 ± 0.99 değerlerindedi. KOAH grubunda 3 olgu (% 5.4) evre I, 34 olgu (% 60.7) evre II, 18 olgu (% 32.1) evre III ve 1 olgu (% 1.8) evre IV idi. KOAH grubundaki olguların ortalama % SaO₂ değerleri 47.95 ± 14.34 , CRP ise 13.1 ± 31.2 mg/L idi.

Tablo 4.1. Grupların yaş, kilo, boy ve VKİ değerlerine ait karşılaştırmalar.

	GRUPLAR												P
	KOAH				Sigara içen kontrol grubu				Sigara içmeyen kontrol grubu				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
Yaş (yıl)	61.37	6.55	51.00	75.00	58.16	3.91	52.00	66.00	61.17	6.92	47.00	73.00	0.069
Kilo(kg)	78.04	14.09	47.00	109.00	79.68	14.66	35.00	108.00	79.83	10.83	63.00	100.00	0.739
Boy(cm)	167.16	7.78	153.00	187.00	167.36	11.61	122.00	185.00	167.50	6.37	153.00	178.00	0.590
VKİ (kg/m ²)	27.94	4.87	18.83	42.46	28.26	3.61	23.52	35.86	28.46	3.62	22.41	36.73	0.799

Kruskal Wallis Test

KOAH grubu ile sigara içen kontrol grubundaki olguların sigara kullanımı (paket/yıl) ortalamaları (sırasıyla; 43.82 ± 22.89 , 46.20 ± 17.87) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0.431$). KOAH grubunun spirometrik değerleri (FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC) sigara içen kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. KOAH ve Sigara içen kontrol grubunun spirometrik değerleri.

	GRUPLAR								P
	KOAH				Sigara içen kontrol grubu				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
FVC (%)	83.68	17.96	45.00	129.00	101.04	17.83	58.00	138.00	<0.001
FEV ₁ (%)	57.73	14.45	27.00	97.00	102.60	17.41	70.00	156.00	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	54.91	8.97	34.00	69.00	81.64	8.90	70.00	99.00	<0.001

Mann-Whitney U Test

Üç grubun sağ ve sol median, ulnar, tibial ve peroneal motor latans, amplitüd ve ileti hızı değerlerinin çoğu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 4.3). Sadece LMTL, LMTV, RMTV, LMPL ve RMPV değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tablo 4.3. Üç grubun sağ ve sol medial, ulnar, tibial ve peroneal motor sinirlerin elektrofizyolojik çalışma değerlerine ait karşılaştırmalar.

	GRUPLAR												P
	KOAH				Sigara içen kontrol grubu				Sigara içmeyen kontrol grubu				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
LMML (ms)	3.33	0.37	2.54	4.62	3.47	0.45	2.76	4.70	3.47	0.46	2.86	4.72	0.221
LMMA (mV)	6.36	2.14	2.56	10.55	6.78	2.75	2.46	12.48	6.72	2.62	2.59	11.12	0.773
LMMV (m/s)	51.07	6.35	13.18	60.00	54.06	5.09	47.10	67.70	53.01	3.88	46.30	61.60	0.136
RMML (ms)	3.42	0.40	2.54	4.30	3.49	0.61	2.56	5.36	3.60	0.66	2.80	5.30	0.723
RMMA (mV)	6.44	2.36	2.19	12.00	7.19	2.80	2.54	12.54	6.89	2.78	2.70	11.94	0.466
RMMV (m/s)	51.79	3.34	44.50	57.80	51.86	3.83	45.50	60.90	50.87	4.65	40.50	63.30	0.612
RMUL (ms)	2.63	0.28	2.02	3.30	2.58	0.30	2.08	3.28	2.67	0.36	2.06	3.54	0.656
RMUA (mV)	6.20	1.82	2.70	9.84	6.45	1.95	3.26	10.75	6.35	1.89	2.60	9.98	0.866
RMUV (m/s)	53.91	5.43	42.30	66.70	52.56	5.60	43.90	64.00	52.98	4.54	40.50	62.50	0.274
LMTL (ms)	5.01	0.56	4.05	6.80	4.60	0.65	3.30	6.00	4.82	0.58	3.80	6.25	0.035
LMTA (mV)	4.51	2.08	1.07	9.08	4.57	1.64	1.52	9.27	4.36	1.66	2.02	7.44	0.858
LMTV (m/s)	46.59	4.68	27.60	58.30	48.28	4.74	33.80	58.30	48.44	2.88	41.60	52.20	0.050
RMTL (ms)	4.87	0.57	3.00	6.00	4.59	0.60	3.05	5.85	4.84	0.63	3.70	6.10	0.139
RMTA (mV)	4.03	1.85	1.17	8.07	3.95	1.74	1.10	9.01	4.03	2.06	1.08	8.83	0.987
RMTV (m/s)	45.26	3.45	33.60	51.70	46.95	3.85	37.40	54.80	47.87	3.27	41.90	54.80	0.006
LMPL (ms)	4.75	0.82	3.20	6.70	4.16	0.58	3.05	5.50	4.42	0.77	3.30	6.70	0.005
LMPA (mV)	2.25	0.81	1.01	5.20	2.46	0.90	1.12	5.00	2.31	1.01	1.08	4.99	0.577
LMPV (m/s)	46.38	4.40	36.10	56.50	48.37	5.72	32.10	58.00	48.01	4.38	36.10	54.50	0.065
RMPV (m/s)	47.38	5.51	35.20	69.80	49.39	4.57	38.00	55.30	49.65	4.55	39.60	57.10	0.013

Kruskal Wallis Test

Üç grubun LMTL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görülen fark, KOAH grubunun LMTL değerlerinin sigara içen kontrol grubundan yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. LMTV ölçümündeki anlamlı farklılık, KOAH grubunun LMTV değerlerinin, sigara içmeyen kontrol grubundan düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. RMTV değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark, KOAH grubunun RMTV değerlerinin sigara içmeyen kontrol grubundan düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. LMPL değerleri arasındaki fark, KOAH grubu değerlerinin sigara içen kontrol grubundan yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. RMPV değerleri arasındaki fark, KOAH grubu değerlerinin sigara içen kontrol ve sigara içmeyen kontrol gruplarından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Üç grubun sağ ve sol median, ulnar ve sural duyuşal sinirlerinin latans, amplitüd ve ileti hızı değerlerinin çoğu arasında, motor sinirlerde elde edilen değerlere benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (**Tablo 4.4**). Sadece RSUV, RSSL, RSSA ve RSSV değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi.

Üç grubun RSUV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirlenen fark, KOAH grubunun RSUV değerlerinin sigara içen kontrol grubundan düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. RSSL değerleri arasındaki fark, KOAH grubu değerlerinin sigara içen ve sigara içmeyen kontrol gruplarından yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. RSSA değerleri arasındaki fark, KOAH grubu değerlerinin sigara içmeyen kontrol grubundan düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. RSSV değerleri farkı, KOAH grubunun sigara içen kontrol grubundan düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 4.4. Üç grubun sağ ve sol median, ulnar ve sural duysal sinirlerin elektrofizyolojik çalışma değerlerine ait karşılaştırmalar.

	GRUPLAR												P
	KOAİ				Sigara içen kontrol grubu				Sigara içmeyen kontrol grubu				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
LSML (ms)	2.90	0.24	2.46	3.60	2.88	0.39	2.34	3.80	2.85	0.35	2.26	3.58	0.453
LSMA (mV)	6.57	2.43	2.10	13.20	8.53	4.72	1.90	24.60	7.19	4.16	1.30	18.60	0.145
LSMV (m/s)	50.49	4.27	39.70	59.10	52.10	5.48	40.50	60.70	52.40	5.44	43.60	63.20	0.176
RSML (ms)	2.92	0.29	2.30	3.84	2.87	0.45	2.28	4.10	2.98	0.37	2.46	3.90	0.553
RSMA (mV)	6.60	3.27	2.20	14.90	7.71	3.96	2.00	18.90	6.79	3.62	1.20	16.90	0.335
RSMV (m/s)	50.26	4.91	39.10	65.20	52.49	6.38	36.80	65.50	49.59	4.27	38.50	56.10	0.152
RSUL (ms)	2.33	0.21	1.86	2.90	2.25	0.17	1.92	2.62	2.32	0.20	2.00	2.70	0.257
RSUA (mV)	4.61	2.20	1.30	12.80	5.67	3.23	2.00	16.90	4.95	2.24	1.50	11.40	0.348
RSUV (m/s)	50.03	4.00	40.00	57.10	52.49	3.50	43.00	58.80	50.54	3.66	41.90	55.60	0.026
LSSL (ms)	3.56	0.39	2.90	4.88	3.48	0.41	2.62	4.14	3.45	0.39	2.86	4.24	0.403
LSSA (mV)	5.05	2.60	1.40	14.80	5.37	3.79	1.13	17.10	4.60	2.13	1.60	10.00	0.821
LSSV (m/s)	51.97	4.10	41.00	62.80	53.25	5.82	43.50	66.00	54.23	4.12	47.20	63.30	0.109
RSSL (ms)	3.61	0.40	2.88	4.76	3.36	0.52	2.52	4.46	3.36	0.36	2.66	4.16	0.015
RSSA (mV)	5.29	2.98	1.10	14.70	7.34	4.98	1.05	24.20	7.32	4.54	2.11	24.20	0.032
RSSV (m/s)	51.56	4.17	43.60	68.50	55.32	6.84	44.30	68.20	53.64	4.65	45.50	62.50	0.024

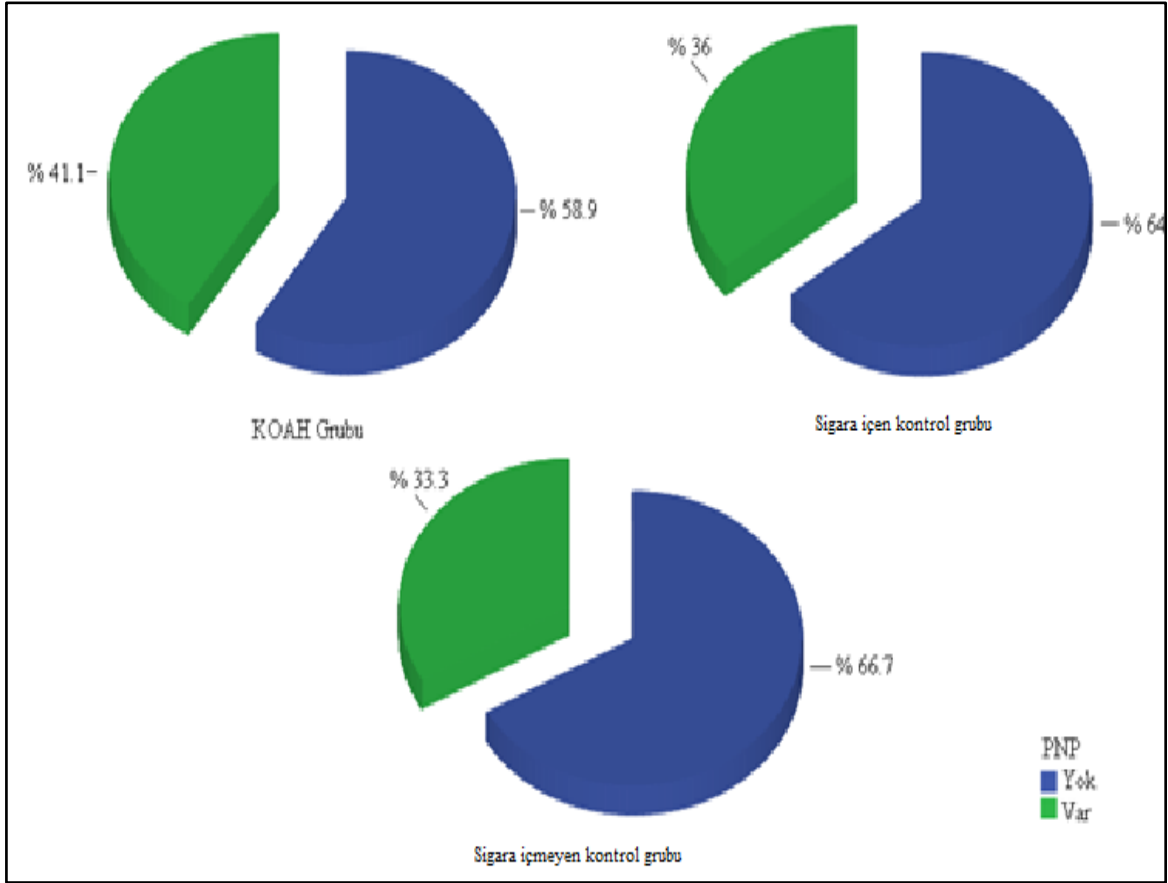
Kruskal Wallis Test

Periferik nöropati (PNP); KOAH grubunda 23/56 (% 41.1), sigara içen kontrol grubunda 9/25 (% 36), sigara içmeyen kontrol grubunda 8/24 (% 33.3) değerlerinde tespit edildi. PNP saptanan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0.784) (Tablo 4.5, Şekil 4.1).

Tablo 4.5. Grupların PNP dağılımları.

PNP	GRUPLAR						p
	KOAİ		Sigara içen kontrol grubu		Sigara içmeyen kontrol grubu		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	33	58.9	16	64	16	66.7	0.784
Var	23	41.1	9	36	8	33.3	

Pearson Ki-kare Test



Şekil 4.1. Üç grubun PNP dağılımlarına ait pasta grafikleri.

KOAH grubunda PNP ile KOAH evre ve hastalık süresi; yaş, BKİ, sigara kullanımı (paket/yıl), % FVC, % FEV₁, SO₂ ve CRP değerleri arasında ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. KOAH grubunda PNP ile sosyodemografik, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin ilişkileri.

KOAH Grubu	KOAH Evre	Hastalık Süresi	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Sigara (Paket/Yıl)	% FVC	% FEV ₁	SaO ₂	CRP (mg/L)	
PNP	r	-0.053	0.078	0.245	0.145	-0.075	-0.049	0.049	-0.063	-0.139
	p	0.696	0.569	0.069	0.287	0.581	0.718	0.717	0.645	0.307

Spearman's rho

Sigara içen kontrol grubunda PNP ile % FEV₁ değerleri arasında negatif zayıf ilişki saptandı ($r=-0.463$, $p=0.020$). PNP ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Sigara içen kontrol grubunda PNP ile sosyodemografik ve klinik değerlendirmelerin ilişkileri.

Sigara içen kontrol grubu	Yaş (yıl)	VKI (kg/m ²)	Sigara (Paket/Yıl)	% FVC	% FEV ₁	
PNP	r	0.157	0.208	0.126	-0.387	-0.463
	p	0.453	0.318	0.548	0.056	0.020

Spearman's rho

5. TARTIŞMA

KOAH olgularımızda, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre yüksek oranda PNP belirlendi (sırasıyla; %41.1, %36.0, %33.3). Ancak KOAH olgularında elde edilen yüksek PNP oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.784$). KOAH grubunun alt ekstremite sinir iletim hızında belirgin düzeyde yavaşlama tespit edildi ve alt ekstremitelere ölçülen bazı latans değerleri kontrol grubu değerlerinden anlamlı olarak yüksekti. Sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarının elektrofizyolojik ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KOAH grubunda; PNP ile GOLD evreleri, hastalık süresi, son iki yıldaki atak sayısı, yaş, VKİ, sigara kullanımı, FEV₁, FVC, SaO₂ ve CRP düzeyleri arasında ilişki yoktu. Sigara içen kontrol grubunda ise PNP oranı ile sadece FEV₁ arasında ilişki bulundu.

Çalışmamızda KOAH grubunda erkekler kadınlardan çok daha fazla sayıdaydı. Ülkemizde erkek KOAH hastalarının kadın hastalardan 4 kat daha fazla olduğu genel bir görüş olarak kabul edilir. Günen (2008) ve arkadaşlarının çalışmasında 1160 KOAH hastalarının 80'ni kadın hasta idi. KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigara içimi, ülkemizde erkek popülasyonda kadınlardan en az iki kat daha fazla orandadır. Diğer yandan sanayi kaynaklı mesleki maruziyet erkeklerde önemli bir KOAH risk faktörüdür. Dolayısıyla çalışma grubumuzun önemli bir oranının erkek olması ülkemizde KOAH'ın erkek popülasyonunda çok daha yüksek olmasının bir sonucudur.

Kronik solunum yetmezliğinin santral sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri yaklaşık 60 yıldır iyi bilinmesine rağmen, periferik sinir sistemi üzerine etkileri üzerinde yeteri kadar durulmamıştır. Literatürde KOAH hastalarında PNP sıklığı ve klinik etkileri ile ilgili olarak yeterli çalışma bulunmamaktadır. KOAH ile periferik nöropati birlikteliği ilk olarak Appenzeller ve arkadaşları (1968) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada KOAH ve malnütrisyonlu sekiz hastanın yedisinde PNP tespit edilmiştir. Daha sonra KOAH'ta periferik nöropati sıklığı araştırmaları çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Çalışmalar genel olarak KOAH olgularında periferik sinir fonksiyonlarının bozulabileceğini göstermektedir. Ancak, PNP sıklığı ile ilgili rakamlar arasında çok önemli farklılıklar görülmekte olup, klinik olarak belirgin veya subklinik PNP oranları %28 ile %94 arasında değişmektedir (Faden ve ark., 1981; Kayacan ve ark., 2001; Agrawal ve ark., 2007).

Çalışma gruplarının sosyodemografik, klinik özelliklerinin farklılık göstermesi ve olguların heterojen özelliklerde olması çalışmalar arasındaki çok farklı PNP oranlarını açıklayabilir. Genel olarak hipoksemi ve/veya hiperkapninin şiddetli olduğu olgularda PNP sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Diğer yandan literatürdeki çalışmaların tümünde olgu sayıları KOAH'da periferik nöropati insidansı konusunda genel bir düşünce oluşturacak kadar yüksek değerlerde olmayıp genellikle çalışmalar küçük grupları kapsamaktadır.

KOAH'da periferik nöropatinin egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştıran Ulubay ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında; hafifden en ağır evreye kadar tüm evrelerde toplam 30 KOAH hastası vardı. Hastaların tümü sigarayı bırakmıştı. PNP'nin hastalık şiddeti arttıkça daha sık görülebileceğine işaret edecek şekilde, PNP ile hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasında ilişki bulundu. Valli ve arkadaşlarının (1984) 19 kronik solunum yetmezlikli çok ağır evredeki KOAH hastalarında %94 oranında PNP tespit etmeleri Ulubay ve arkadaşlarının (2012) bu bulguları ile örtüşmektedir. Diğer yandan 13'ü hafif ve orta evrede KOAH hastasını içeren 32 hastalık bir çalışmada PNP insidansı, Valli ve arkadaşlarının (1984) sonucuna yakın olarak %93.8 oranında rapor edilmiştir (Kayacan ve ark., 2001). Ancak her iki çalışmada da hasta sayısının az olması bu sonuçların sağlıklı bir şekilde yorumlanması önünde ciddi engel teşkil etmektedir.

Ulubay ve arkadaşları (2012) çalışmalarında; KOAH hastalarında kontrollere oranla çok daha düşük seviyede olan peak VO₂'nin, PNP si olan hastalarda olmayanlardan anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettiler. Ayrıca yaşam kalitesi skorları ile PNP ilişkisine bakarak, PNP olan hastalarda yaşam kalitesinin daha bozulacağını gösterdiler. Yazarlar elde ettikleri bulgulara dayanarak, PNP'nin KOAH'ın sistemik etkilerinden birisi olarak kabul edilmesi gerektiğini ve özellikle egzersiz kapasitesi azalmasında önemli rol oynayabileceğini ileri sürdüler.

Faden ve arkadaşları 1981 yılında bu alanda ilk ciddi klinik çalışmayı yaptılar. Solunum fonksiyon testleri normal olan kontrol grubu ile yaş eşitlemesi yaparak, aktif sigara içicisi 23 KOAH hastası ile kontrol grubunun nörofizyolojik ve klinik bulgularını karşılaştırdılar. KOAH grubunda subklinik özellikte %87 oranında motor ve duysal iletide yavaşlama belirlediler. Agrawal ve arkadaşları 30 aktif sigara içicisi KOAH hastası çalıştılar ve hastaların %17'sinde PNP tespit ettiler (Agrawal ve ark., 2007). Çalışmacılar PNP'nin hastalık süresi ve sigara ile ilişkisini bildirdiler. Her iki çalışmada

da aktif sigara içiciler çalışmaya alınmasına rağmen PNP oranları arasında önemli fark mevcuttu. Diğer yandan Ulubay ve arkadaşları sigarayı bırakmış 30 hafif-çok ağır KOAH hastalı çalışmalarında PNP sıklığını % 53 oranında bildirdiler (Ulubay ve ark., 2012). Her üç çalışmada da olgu sayılarının az olması, aktif sigara içiminin KOAH hastalarında PNP gelişimindeki rolünü anlamayı zorlaştırmaktadır.

Nowak ve arkadaşları (1990) %20'sinde klinik olarak belirgin, %4'ünde subklinik PNP oranları bildirdiler. Poza ve Marti-Masso (1997) KOAH hastalarının %87'sinde elektrofizyolojik anormallikler saptarken, Jann ve arkadaşları (1998) %63, Özge ve arkadaşları (2001) ise hastaların % 55'inde PNP tespit ettiklerini rapor ettiler.

KOAH hastalarında PNP sıklığının normallerden daha fazla olması, PNP'nin hastalığın sistemik etkilerinden birisi olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. KOAH'ta sistemik inflamasyon çok sayıda sistemik etkiler ile kendini gösterir ve ortaya çıkan klinik etkiler hastaların yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkiler (Han ve ark., 2010; Agusti ve ark., 2003). Sistemik inflamasyonun kaynağı halen çok açık olarak ortaya konmamış olmasına rağmen, bazı olası mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bunlar; tütün kullanımı, sistemik sirkülasyona karışan inflamatuvar ürünlerde artış, akciğer hiperinflasyonu, iskelet kaslarında disfonksiyon ile doku ve kemik iliği hipoksisidir (Agusti ve ark., 2003; Rabinovich ve ark., 2003; Takabatake ve ark., 2000).

Periferik sinirlerde kronik hipoksiye bağlı olarak birtakım değişikliklerin olması beklenen bir sonuçtur ve hipoksinin periferik sinir hasarında önemli rol alacağına dair kanıtlar gösterilmiştir (Stoebner ve ark., 1989). Hipoksemi dışında KOAH'ta PNP nedenleri olarak dolaşımda artan proinflamatuvar sitokinler ve sistemik kortikosteroid kullanımı da suçlanmaktadır (Wagner, 2006).

Tek bir çalışmada inflamatuvar sitokinler ve PNP arasındaki ilişki incelenmiştir (Oncel ve ark., 2010). Bu çalışmada; KOAH'da periferik sinir sistemi tutulumu ile TNF alfa, IL 6, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinler arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmaya 40 hasta alınmış ve 16 tanesinde PNP tespit edilmiştir. Dolayısıyla yazarlar; hasta sayının az olması nedeniyle nöropatisi olan veya olmayan hastalar için böyle bir kanıya varmanın söz konusu olamayacağını belirtmişler. Bu hipotezi desteklemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olacağı aşikârdır.

KOAH'da PNP nedeni olarak suçlananlar; ileri yaş, hastalığın süresi, hastalığın evresi, sigara kullanımı, hipoksemi ve hiperkapnidir (Malik ve ark., 1990; Jarratt ve ark., 1992; Friss ve ark., 1994; Nakano ve ark., 1997). Hipoksik nöropatide sinir endotel hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedenli luminal daralma gözlenmektedir. Ayrıca sinir perineriumdaki kalınlaşma ile birlikte besin ve oksijen transportu engellenebilir. Bu mekanizma, enerji gerektiren bir süreç olan aksonal transportun bozulmasına ve periferik sinir işlev bozukluğu ortaya çıkaracak şekilde aksonal dejenerasyona neden olabilir (Mayer ve ark., 1999). Ayrıca KOAH hastalarının periferik sinirlerinde hipoksiye bağlı olarak diffüz mikroanjiyopati gelişebileceği de bildirilmiştir (Stoebner ve ark., 1989). Çalışmamızda KOAH grubunda yaş artışı ile birlikte PNP sıklığı artışı eğilimi dışında PNP ile ilgili olabilecek diğer faktörler arasında bir ilişki saptamadık.

Sigara dumanındaki maddelere uzun süreli maruziyetin periferik sinirler üzerinde toksik etki oluşturabileceği ileri sürülmüştür (Faden ve ark., 1981; Agrawal ve ark., 2007). Sigara kullanımı aynı zamanda kan gazı parametrelerini etkileyerek periferik sinirlerin iletimini yavaşlatmaktadır (Kayacan ve ark., 2001). Sigaranın mekanik ve metabolik etkilerle ulnar sinir nöropatisi oluşturduğu bildirilmiştir (Richardson ve ark., 2009).

Sigara içen diyabetiklerde nöropatinin sık görülmesi sigaraya bağlı oluşabilecek metabolik etkilerin periferik nöropati patogenezinde önemli olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bir olgu kontrol çalışmasında, sigara tüketimi ile diyabetik nöropati arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Mitchell ve ark., 1990). Bu çalışmada; sigara kullanan veya sigarayı bırakmış bireylerdeki nöropati sıklığının hiç sigara kullanmayanlardan daha yüksek olduğu ve paket yıl olarak değerlendirilen sigara kullanımı ile nöropati sıklığı arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da, yukarıda sözü edilen çalışmanın sonuçlarına benzer biçimde paket yıl olarak değerlendirilen sigara kullanımı ile nöropati sıklığı arasında ilişki gösterilmiştir (Oncel ve ark., 2010). Bizim sonuçlarımız, sigara kullanan bireylerde PNP sıklığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir. Ancak PNP ile FEV₁ arasında negatif ilişki bulduk. Bu bulgu PNP patogenezinde, sigara kullanımından daha çok sigara kullanımının solunum fonksiyonları üzerine etkisinin önemli olabileceği hipotezini akla getirmektedir.

Çalışmamızda hem duysal hem de motor sinirlerde elektrofizyolojik bozukluklar belirledik. Önceki çalışmalarda belirlenen nöropatik tutulum ağırlıkla axonal ve predominant olarak duysal sinirlerde tespit edilirken motor sinirlerde hafif tutulum vardı. Jann ve arkadaşları (1998), çalışmamıza benzer şekilde KOAH'taki PNP'nin motor ve duysal aksonal karakterde olduğunu saptadılar.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

KOAH çok sayıda ekstrapulmoner organ ve sistemi etkileyen ve bu nedenle önemli sistemik etkileri olan kronik bir hastalıktır. Yapılmış çalışmalar ve bizim bulgularımız ile duysal ve motor bileşenleri ile PNP, KOAH'ın sistemik etkilerinden birisi olarak kabul edilebilir. PNP gelişimi ile KOAH yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde azalma ortaya çıkar. PNP'nin KOAH'lı hastalarda önemli yaşam kalitesi belirteci olması nedeniyle, nöropatiye uyan yakınmalar olmasa da PNP araştırılması gerekir. PNP tespit edilmesi ve tedavisi ile hastaların yaşam kalitelerinin artacağı şüphesizdir.

Çalışmamızın eksikleri olarak; hasta sayımızın az olmasını, CRP dışında diğer sistemik inflamasyon belirteçlerini kullanarak sistemik inflamasyonun PNP üzerine etkisini inceleyemediğimizi ve yaşam kalitesi sorgulaması yapamadığımızı söyleyebiliriz. Ayrıca daha güçlü sonuçlar elde edebilmek amacıyla sosyodemografik ve klinik özellikler açısından kategorize edilmiş gruplarla çalışılmadığı. Sonuç olarak; KOAH'da periferik nöropatinin klinik ve prognoz üzerindeki etkileri ile PNP tedavisinin hastalığın kliniği ve doğal gidişi üzerindeki etkileri kapsamlı çalışmaların konusu olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

Aarli JA. (2003) *Role of cytokines in neurological disorders*. *Curr Med Chem*; 10(19): 1931–1937.)

Agrawal, D., Vohra R., Gupta P.P. ve Sood S. 2007, *Subclinical peripheral neuropathy in stable middle-aged patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Singapore Med J*, 48(10) 887-94.

Agusti, A. G., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., & Busquets, X. (2003). *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J*, 21(2), 347-60.

American Thoracic Society. (1995). *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 152, S78-S121.

Anthonisen, N.R., Connett J.E., Enright P.L. ve Manfreda J. 2002, *Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study*, *Am J Respir Crit Care Med*, 166(3) 333-9.

Appenzeller, O., Parks R.D. ve MacGee J. 1968, *Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract*, *Am J Med*, 44(6) 873-80.

Badgett, R.G., Tanaka D.J., Hunt D.K., Jelley M.J., Feinberg L.E., Steiner J.F. ve Petty T.L. 1993, *Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone?*, *Am J Med*, 94(2) 188-96.

Barnes, P. J., Shapiro, S. D., & Pauwels, R. A. (2003). *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. *European Respiratory Journal*, 22(4), 672-688.

Barnes, P.J. ve Celli B.R. 2009, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*, *Eur Respir J*, 33(5) 1165-85.

Behrendt, C.E. 2005, *Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles*, *Chest*, 128(3) 1239-44.

Bradley, W.G., 2008, *Neurology Clinical Practice* , 2, Tan, Özdamar,

Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., & Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. *The Lancet*, 370(9589), 741-750.

Buist, A.S., Vollmer W.M., Sullivan S.D., Weiss K.B., Lee T.A., Menezes A.M., Crapo R.O., Jensen R.L. ve Burney P.G. 2005, *The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design*, *COPD*, 2(2) 277-83.

Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. *BMJ* 2000;320:1297-303.

Celli, B.R., Halbert R.J., Nordyke R.J. ve Schau B. 2005, *Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, *Am J Med*, 118(12) 1364-72.

Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. *Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC<70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes*. *Thorax* 2008;63:1040-5.

Collins, M.P., Mendell J.R., Periquet M.I., Sahenk Z., Amato A.A., Gronseth G.S., Barohn R.J., Jackson C.E. ve Kissel J.T. 2000, *Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy*, *Neurology*, 55(5) 636-43.

Connors, A.F., Jr., Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E., Jr., Desbiens N., Fulkerson W.J., Kussin P., Bellamy P., Goldman L. ve Knaus W.A. 1996, *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments)*, *Am J Respir Crit Care Med*, 154(4 Pt 1) 959-67.

Dahl, M., Tybjaerg-Hansen A., Vestbo J., Lange P. ve Nordestgaard B.G. 2001, *Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 164(6) 1008-11.

Daroff, R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. ve Mazziotta J.C. (2012). *Periferik Sinir Hastalıkları. Bradley Neurology in Clinical Practice-Türkçe. İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık*. 2: 2249-2256.

de Torres, J.P., Pinto-Plata V., Casanova C., Mullerova H., Cordoba-Lanus E., Muros de Fuentes M., Aguirre-Jaime A. ve Celli B.R. 2008, *C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD*, Chest, 133(6) 1336-43.

Di Stefano, A., Capelli A., Lusuardi M., Balbo P., Vecchio C., Maestrelli P., Mapp C.E., Fabbri L.M., Donner C.F. ve Saetta M. 1998, *Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers*, Am J Respir Crit Care Med, 158(4) 1277-85.

Dourado, V.Z., Tanni S.E., Vale S.A., Faganello M.M., Sanchez F.F. ve Godoy I. 2006, *Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease*, J Bras Pneumol, 32(2) 161-71.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993

Eisner, M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K. ve Balmes J.R. 2010, *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, 182(5) 693-718.

European Respiratory Society, 2003. *European Lung White Book*. Huddersfield,, *European Respiratory Society Journals, Ltd.*

Faden, A., Mendoza E. ve Flynn F. 1981, *Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking*, Arch Neurol, 38(10) 639-42.

Fletcher, C. ve Peto R. 1977, *The natural history of chronic airflow obstruction*, Br Med J, 1(6077) 1645-8.

Foster, T.S., Miller J.D., Marton J.P., Caloyeras J.P., Russell M.W. ve Menzin J. 2006, *Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature*, COPD, 3(4) 211-8.

Friss, H.E., Wavrek D., Martin W.H. ve Wolfson M.R. 1994, *Brain-stem auditory evoked responses to hypercarbia in preterm infants*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 90(5) 331-6.

Gabriel, C. M., Howard, R., Kinsella, N., Lucas, S., McColl, I., Saldanha, G., & Hughes, R. A. C. (2000). *Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 69(4), 442-446.

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. (2004) *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis*. *Thorax*; 59(7):574–580.

GOLD (2006). "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD ", from <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD (2009). "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD ", from <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD (2011). "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (Updated 2013)." from <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD (2014). "*Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (Updated 2014)*." from <http://www.goldcopd.org/>.

Gooch, C.L. ve Weimer L.H. 2007, *The electrodiagnosis of neuropathy: basic principles and common pitfalls*, *Neurol Clin*, 25(1) 1-28.

Gunen, H., Hacievliyagil, S. S., Yetkin, O., Gulbas, G., Mutlu, L. C., & Pehlivan, E. (2008). *Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey*. *European journal of internal medicine*, 19(7), 499-504.

Halbert, R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S. ve Mannino D.M. 2006, *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*, *Eur Respir J*, 28(3) 523-32.

Han, M. K., Agustí, A., Calverley, P. M., Celli, B. R., Criner, G., Curtis, J. L., & Martinez, F. J. (2010). *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(5), 598-604.

Holleman, D.R., Jr. ve Simel D.L. 1995, *Does the clinical examination predict airflow limitation?*, *JAMA*, 273(4) 313-9.

Jann, S., Gatti A., Crespi S., Rolo J. ve Beretta S. 1998, *Peripheral neuropathy in chronic respiratory insufficiency*, *J Peripher Nerv Syst*, 3(1) 69-74.

Janssen, S.P., Gayan-Ramirez G., Van den Bergh A., Herijgers P., Maes K., Verbeken E. ve Decramer M. 2005, *Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats*, *Circulation*, 111(8) 996-1005.

Jarratt, J.A., Morgan C.N., Twomey J.A., Abraham R., Sheaff P.C., Pilling J.B., Payan J., Mitchell J.D., Tang O., Arnaud F. ve et al. 1992, *Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study*, Eur Respir J, 5(5) 517-24.

Jones PW. *Health status and the spiral of decline. COPD* 2009;6:59-63.

Karapolat, H., Eyigör S. ve Gürgün A. 2007, *Erkek KOAH hastalarında osteoporozun değerlendirilmesi*, Osteoporoz Dünyasından, 13 70-4.

Kayacan, O., Beder S., Deda G. ve Karnak D. 2001, *Neurophysiological changes in COPD patients with chronic respiratory insufficiency*, Acta Neurol Belg, 101(3) 160-5.

Kocabas, A., Hancioglu A., Turkyilmaz S., Unalan T. ve Umut S. (2006). *Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study)*. Proceedings of the American Thoracic Society.

Köktürk, N. (2008). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbiditeler. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı*, Toraks Kitapları. S. Umut and E. Erdiñ. İstanbul, Galenos: 361-73.

Köktürk, N., Kırıñođlu E.C. ve Öztürk C. 2003, *Akciğer kanseri moleküler biyolojisi.*, Solunum, 5(1) 127-38.

Lamprecht, B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Bateman E., Anto J.M., Burney P., Mannino D.M. ve Buist S.A. 2011, *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*, Chest, 139(4) 752-63.

Lopez, A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V. ve Buist S. 2006, *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*, Eur Respir J, 27(2) 397-412.

MacNee, W. 2005, *Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease*, Proc Am Thorac Soc, 2(1) 50-60.

Malhotra, D., Thimmulappa R., Navas-Acien A., Sandford A., Elliott M., Singh A., Chen L., Zhuang X., Hogg J., Pare P., Tudor R.M. ve Biswal S. 2008, *Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1*, Am J Respir Crit Care Med, 178(6) 592-604.

Malik, R.A., Masson E.A., Sharma A.K., Lye R.H., Ah-See A.K., Compton A.M., Tomlinson D.R., Hanley S.P. ve Boulton A.J. 1990, *Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy*, *Diabetologia*, 33(5) 311-8.

Mathers, C.D. ve Loncar D. 2006, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*, *PLoS Med*, 3(11) e442.

Mayer, P., Dematteis M., Pepin J.L., Wuyam B., Veale D., Vila A. ve Levy P. 1999, *Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation*, *Am J Respir Crit Care Med*, 159(1) 213-9.

McNicholas, W.T. 2009, *Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 180(8) 692-700.

Mendell, J.R. ve Sahenk Z. 2003, *Clinical practice. Painful sensory neuropathy*, *N Engl J Med*, 348(13) 1243-55.

Menezes, A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A., Lopez M.V., Valdivia G., Montes de Oca M., Talamo C., Hallal P.C. ve Victora C.G. 2005, *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study*, *Lancet*, 366(9500) 1875-81.

Mitchell, B.D., Hawthorne V.M. ve Vinik A.I. 1990, *Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients*, *Diabetes Care*, 13(4) 434-7.

Nakano, S., Imamura S., Tokunaga K., Tsuji S. ve Hashimoto I. 1997, *Evoked potentials in patients with chronic respiratory insufficiency*, *Intern Med*, 36(4) 270-5.

Nowak, D., Bruch M., Arnaud F., Fabel H., Kiessling D., Nolte D., Overlack A., Rolke M., Ulmer W.T., Worth H. ve et al. 1990, *Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter prevalence study*, *Lung*, 168(1) 43-51.

Oncel, C., Baser S., Cam M., Akdag B., Taspınar B. ve Evyapan F. 2010, *Peripheral neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease*, *COPD*, 7(1) 11-6.

Owen, C.A. 2005, *Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*, *Proc Am Thorac Soc*, 2(4) 373-85; discussion 394-5.

Ozge, A., Atis S. ve Sevim S. 2001, *Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease*, Electromyogr Clin Neurophysiol, 41(3) 185-91.

Pleasure, D.E. 2007, *Dwindling indications for sural nerve biopsy*, Arch Neurol, 64(7) 935-6.

Polatli, M., Cakir A., Cildag O., Bolaman A.Z., Yenisey C. ve Yenicerioglu Y. 2008, *Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation*, J Thromb Thrombolysis, 26(2) 97-102.

Poulain, M., Doucet M., Drapeau V., Fournier G., Tremblay A., Poirier P. ve Maltais F. 2008, *Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease*, Chron Respir Dis, 5(1) 35-41.

Poza, J.J. ve Marti-Masso J.F. 1997, *[Peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease]*, Neurologia, 12(9) 389-94.

Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, et al. *Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients*. Eur Respir J 2003; 21:789-94.

Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health (2006a). Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey.

Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health (2006b). Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey.

Richardson, J.K., Ho S., Wolf J. ve Spiegelberg T. 2009, *The nature of the relationship between smoking and ulnar neuropathy at the elbow*, Am J Phys Med Rehabil, 88(9) 711-8.

Saetta, M., Turato G., Maestrelli P., Mapp C.E. ve Fabbri L.M. 2001, *Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease*, Am J Respir Crit Care Med, 163(6) 1304-9.

Said, G. 2002, *Indications and usefulness of nerve biopsy*, Arch Neurol, 59(10) 1532-5.

Salvi, S. S., & Barnes, P. J. (2009). *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. The lancet, 374(9691), 733-743

Sevenoaks, M.J. ve Stockley R.A. 2006, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype?*, Respir Res, 7 70.

Stoebner, P., Mezin P., Vila A., Grosse R., Kopp N. ve Paramelle B. 1989, *Microangiopathy of endoneurial vessels in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A quantitative ultrastructural study*, Acta Neuropathol, 78(4) 388-95.

Sunderland s. (1978) *Nerves and nerve injuries ed. 2. Churchill living stoneedinburg*.

Swallow, E.B., Reyes D., Hopkinson N.S., Man W.D., Porcher R., Cetti E.J., Moore A.J., Moxham J. ve Polkey M.I. 2007, *Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease*, Thorax, 62(2) 115-20.

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (1995). İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı.

Takabatake, N., Nakamura H., Abe S., Inoue S., Hino T., Saito H., Yuki H., Kato S. ve Tomoike H. 2000, *The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, Am J Respir Crit Care Med, 161(4 Pt 1) 1179-84.

Turato, G., Zuin R. ve Saetta M. 2001, *Pathogenesis and pathology of COPD*, Respiration, 68(2) 117-28.

Ulubay, G., Ulasli S.S., Bozbas S.S., Ozdemirel T. ve Karatas M. 2012, *Effects of peripheral neuropathy on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary diseases*, Arch Med Sci, 8(2) 296-302.

Valli, G. I. O. R. G. I. O., Barbieri, S. E. R. G. I. O., Sergi, P. A. O. L. A., Fayoumi, Z. I. A. D., & Berardinelli, P. A. S. Q. U. A. L. E. (1984). *Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 47(10), 1117-1121.

Vernino, S. ve Wolfe G.I. 2007, *Antibody testing in peripheral neuropathies*, Neurol Clin, 25(1) 29-46.

Wagner, P.D. 2006, *Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy?*, *Respirology*, 11(6) 681-6.

Webb, W.R. 1997, *Radiology of obstructive pulmonary disease*, *AJR Am J Roentgenol*, 169(3) 637-47.

WHO,. (2004). *World Health Report 2004; Changing History*. Geneva, World Health Organization.

WMA, (2008). *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. WMA General Assembly. WMA. Seoul.

Wouters, E.F. 2005, *Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*, *Proc Am Thorac Soc*, 2(1) 26-33.

Yohannes, A.M., Baldwin R.C. ve Connolly M.J. 2006, *Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease.*, *Age Ageing*, 35 45

