

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN  
OLGULARDA SERUM GHRELİN, IL-6 VE TNF-  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Yasemin DEVECİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Figen DEVECİ**

**ELAZIĞI**  
**2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. M. Hamdi MUZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Figen DEVECİ .....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....  
.....  
.....  
.....

Sevgi ve destekleri ile beni güçlendiren e im U ur Deveci'ye, kızım Z eynep  
Deveci'ye tüm yüre imle.....

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince de erli katkılarını esirgemeyen hocalarım Ana Bilim Dalı Ba kanımız Sayın Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Ana Bilim Dalı di er öretim üyelerimiz Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a, Doç. Dr Gamze KIRKIL'a tezimin hazırlanmasında, çalı malarımın her a amasında de erli katkı ve yardımlarından dolayı tez hocam Sayın Doç. Dr. Figen DEVEC 'ye ve birlikte çalı tı m ara tırma görevlisi doktor arkadaş larıma, hem ire ve personellerimize sonsuz te ekkür ederim.

## ÖZET

Son yıllarda KOAH'da geli en ka ekside endokrin faktörlerin de rol oynayabilece i belirtilmektedir. tah açıcı bir hormon olan ghrelinin ka ektik KOAH'lı olgularda arttı ı bildirilmi fakat aradaki ili ki istatistiksel olarak güçlendirilememi tir.

Çalı mamızda KOAH'da serum ghrelin düzeylerinin belirlenmesi, proinflatuvar sitokinlerle ili kisinin de erlendirilmesi ve KOAH'da gözlenen pulmoner hipertansiyon (PH) geli iminde rolünün olup olmadı mın ara tırılması amaçlanmı tır.

Çalı mamıza 60 stabil KOAH'lı hasta ve 15 sa lıklı gönüllü alındı. K OAH'lı hastalar vücut kitle indeksi (BMI)'lerine göre ka ektik ve normal kilolu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca bu iki grup da pulmoner hipertansiyon (PH) geli en ve geli meyenler ekinde alt gruplara ayrıldı. PH ekokardiyografi ile saptandı. Tüm olgularda spirometrik inceleme yapılarak serum TNF- , IL-6 ile ghrelin düzeyleri ölçüldü.

KOAH'lı hastalar kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında serum ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı dü ük, TNF- ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ka ektik KOAH'lı hastalarda serum ghrelin düzeyi normal kilolu KOAH'lı hastalara göre istatistik sel olarak anlamlı dü ük, IL-6 düzeyi ise anlamlı yüksekti. Serum TNF- düzeyi de ka ektik KOAH'lı hastalarda daha yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik anlamlı düzeyde düzeyde de ildi. Ka ektik KOAH'lı hastalardan PH'si olanlarda PH'si olmayanlara göre serum ghrelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı dü ük, IL-6 düzeyleri ise yüksekti. TNF- düzeyleri ise yüksek bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı de ildi. Normal kilolu KOAH'lı PH olan grup ile PH olmayan grup kar ıla tırıldı ında ghrelin ve TNF- düzeyleri PH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı dü üktü, IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Serum ghrelin düzeyleri BMI arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; KOAH'da geli en kilo kaybı nda artmı proinflatuvar sitokinlerin yanında azalmı serum aktif ghrelin düzeylerinin katkısının olabilece i fakat PH geli iminde belirgin etkisinin olmadı ı dü ünülmü tür.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, ghrelin, TNF- , IL-6, pulmoner hipertansiyon

## ABSTRACT

### SERUM GHRELIN, IL-6 and TNF- $\alpha$ LEVELS for CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CASES

In recent years; it is determined that endocrine factors can play role on cachexia in COPD. High levels of ghrelin, an appetite initiating hormone, is reported in cachectic COPD cases but its' relation couldn't shown statistically.

In our study, it is aimed to detect serum ghrelin levels in COPD, its' relation with proinflammatory cytokines and its' role on pulmonary hypertension (PH) that is seen in COPD.

Sixty stable COPD patients and 15 healthy volunteers were included in the study. COPD patients were divided into two groups, cachectic and normal weight, according to their body mass index (BMI). Besides; these two groups were divided into subgroups according to pulmonary hypertension (PH) presence. PH was detected by echocardiography. Spirometric assessments were performed and serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and ghrelin levels were measured in all cases.

When COPD patients were compared with control group; serum ghrelin levels were statistically lower, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were statically higher in COPD group. For cachectic COPD patients; serum ghrelin levels were statistically lower and IL-6 levels were statistically higher, compared with normal weight COPD patients. Although, serum TNF- $\alpha$  levels were higher for cachectic COPD patients; these levels were not significant. For cachectic COPD patients who have PH; ghrelin levels were statistically lower and IL-6 levels were higher, compared with patients who don't have PH, TNF- $\alpha$  levels were also high but these levels were not significant. For normal weight COPD patients who have PH; ghrelin and TNF- $\alpha$  levels were statistically lower compared with patients who don't have PH. There is no significantly differences for IL-6 levels between these two groups. Positive correlation between serum ghrelin levels and BMI was detected.

As a result; it is thought that increased proinflammatory cytokines and decreased serum active ghrelin levels may contribute to the development of weight loss but not prominent effect on development of PH.

**Key Words:** COPD, ghrelin, TNF- $\alpha$ , IL-6, pulmonary hypertension

## Ç NDEK LER

<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TE EKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>Ç NDEK LER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO L STES</b>	<b>x</b>
<b>EK L L STES</b>	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>xiii</b>
<b>1.G R</b>	<b>1</b>
1.1.KOAH'IN EP DEM YOLOJ S	1
1.2.KOAH'DA R SK FAKTÖRLER	1
1.3. KOAH'IN PATOGENEZ	2
1.4. KOAH'DA PATOLOJ	2
1.5. KOAH'IN PATOF ZYOLOJ S	3
1.6. KOAH'DA KL N K BULGULAR	3
1.7. KOAH'IN TANI YÖNTEMLER	4
1.7.a. Ba langıç Tanısı	4
1.7.b. Semptomların De erlendirilmesi	4
1.7.c. Fizik Muayene	4
1.7.d. Hava Akımı Kısıtlanmasının Ölçümü (Spirometri)	4
1.7.e. KOAH'da iddetin De erlendirilmesi	4
1.7.f. Bronkodilatasyon Geri Dönü lülük (reversibilite) Testi	5
1.7.g. Akci er Grafisi ve Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	6
1.7.h. Difüzyon Kapasitesi	6

1.7.i. Arteriyel Kan Gazı Ölçümü	6
1.7.j. Alfa 1 Antitripsin (AAT) Eksikliği Taraması	6
1.7.k. Ayırıcı Tanı	6
1.8. KOAH'IN SİSTEMİK ETKİLERİ	7
1.8.a. Sistemik İnflamasyon	8
1.8.b. Nutrisyonel Anormallikler ve Kilo Kaybı	9
1.8.c. Skelet Kas Disfonksiyonu (KD)	12
1.8.d. Diğer Sistemik Etkiler	12
1.9.KOAH'DA SİTOKİNLER	13
1.9.a. Sitokinlerin Sınıflandırılması	14
1.9.a.1. TNF-	15
1.9.a.2. IL-6	16
1.10. HORMONLAR	16
1.10.a. Ghrelin	16
1.11. KOAH' DA TEDAVİ	17
1.11.a. Sigaranın Bırakılması	17
1.11.b. Akıllar	17
1.11.c. Farmakolojik Tedavi	18
1.11.d. Rehabilitasyon ve Beslenme Programları	19
1.11.e. Cerrahi Tedavi	19
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>20</b>
2.1. Arteriyel Kan Gazı	21
2.2. Solunum Fonksiyon Testi	21
2.3. Ekokardiyografi	21
2.4. Serum IL-6, TNF- ve Ghrelin Düzeylerinin Ölçülmesi	22



2.5. Kas kitlesini Yansıtan Ya sız Vücut Kütlesinin Ö lçülmesi	22
2.6. istatistiksel Analiz	22
<b>3. BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>4. TARTI MA</b>	<b>31</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>38</b>
<b>6.ÖZGEÇM</b>	<b>50</b>

## **TABLO L STES**

<b>Tablo 1.</b> KOAH’da risk faktörleri	1
<b>Tablo 2.</b> KOAH’da bronkodilatör sonrası FEV <sub>1</sub> temelinde iddetin spirometrik sınıflandırması	5
<b>Tablo 3.</b> KOAH’ın sistemik etkileri	8
<b>Tablo 4.</b> KOAH’da sitokinler	15
<b>Tablo 5.</b> Grup I ve kontrol grubunun özellikleri	23
<b>Tablo 6.</b> Grup Ia ve Ib’nin özellikleri	24
<b>Tablo 7.</b> KOAH ’lı PH (+) ve PH (-) hastaların özellikleri	27
<b>Tablo 8.</b> Grup Ia PH (+) ve PH (-) hastaların özellikleri	28
<b>Tablo 9.</b> Grup Ib PH (+) ve PH (-) hastaların özellikleri	29

## EK L L STES

<b>ekil 1.</b> Çalışma grupları	20
<b>ekil 2.</b> Grup I, grup Ia, grup Ib ve sağlıklı kontrol grubunda serum aktif ghrelin düzeyleri	25
<b>ekil 3:</b> Grup I, grup Ia, grup Ib ve sağlıklı kontrol grubunda serum TNF- $\alpha$ düzeyleri	25
<b>ekil 4:</b> Grup I, grup Ia, grup Ib ve kontrol grubunda serum IL-6 düzeyleri	26
<b>ekil 5:</b> KOAH'lı hastalarda serum aktif ghrelin düzeyleri ile BMI arasındaki korelasyon	30
<b>ekil 6:</b> KOAH'lı hastalarda serum aktif ghrelin düzeyleri ile YVK arasındaki korelasyon	30

## KISALTMALAR:

<b>AAT</b>	: Alfa-1 antitripsin
<b>AKG</b>	: Arteriyel Kan Gazı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BMI</b>	:Vücut kitle indeksi
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>DLCO</b>	: Karbonmonoksit Difüzyon kapasitesi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>FEF %25-75</b>	: Maksimum ekspiratuvar ortalama akım hızı
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GHRH</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj- koloni stimülan faktör
<b>GOLD</b>	: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
<b>GRO-</b>	: Büyüme ile ilgili onkogen alfa
<b>YRCT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
<b>IFN-</b>	: interferon gama
<b>IGF</b>	: insulin benzeri büyüme faktörü
<b>IL</b>	: interleükin
<b>IL-1RA</b>	: interleükin-1 reseptör antagonisti
<b>IL-1</b>	: interleükin 1 beta

<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>KD</b>	: Skelet kas disfonksiyonu
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>KKP</b>	: Kronik Kor Pulmonale
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LB<sub>4</sub></b>	: Lökotrien B <sub>4</sub>
<b>MCP</b>	: Monosit kemoatraktan protein
<b>MIP-1</b>	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
<b>NF- B</b>	: Nükleer faktör- B
<b>PA</b>	: Postero-anterior
<b>PAB</b>	: Pulmoner arter basıncı
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
<b>PDGF</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>PH</b>	: Pulmoner hipertansiyon
<b>Q</b>	: Perfüzyon
<b>STCP-1</b>	: T-hücrelerini aktive ve sekrete eden kemoatraktan protein -1
<b>TGF-</b>	: Transformize edilmiş büyüme faktörü -beta
<b>TLCO</b>	: Karbonmonoksit transfer faktörü
<b>TNF-</b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>V</b>	: Ventilasyon
<b>VO<sub>2</sub></b>	: Oksijen tüketimi
<b>YVK</b>	: Yaşlı vücut kitlesi

## 1.G R

Kronik Obstrüktif Akci er Hastal ı (KOA H), tam olarak geri dönü ümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akım kısıtlanması genellikle ilerleyici, aynı zamanda da akci eri n zararlı partikül ve gazlara kar ı anormal inflamatuvar yanıtıyla ili kilidir (1).

### 1.1.KOA H'IN EP DEM YOLOJ S

Dünya Sa lık Örgütü (DSÖ) 1998 yılı verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOA H'lı hasta bulunmaktadır. DSÖ öngörülerine göre önümüzdeki 20 yıl içerisinde KOA H morbidite ve mortalitesi artaca k ve KOA H dünyada ölüm nedenleri içerisinde 3. (hali hazırda 4.), maluliyet nedenleri içerisinde 5. (hali hazırda 12.) sırada olacaktır (2,3). KOA H prevalansı erkeklerde 9.3/100 0, kadınlarda 7.3/1000 olarak hesaplanm ı tır (4). Sa lık Bakanlı ı verilerine göre astım ile KOA H mortalitesi Türkiye' de %0.22 olarak hesaplanm ı tır (5).

### 1.2.KOA H'DA R SK FAKTÖRLER

KOA H, genellikle birden çok risk faktörünün etkile imi ile ortaya çıkar. KOA H geli iminde en önemli risk faktörü, sigara içimidir. En iyi belgelenen genetik risk faktörü iddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikli idir. Tablo 1'de KOA H'da risk faktörleri verilmi tir (6).

**Tablo 1.** KOA H'da risk faktörleri

---

Genetik
Partikül maruziyeti
- Sigara içimi
- Mesleksel maruziyet (organik ve inorganik toz ve kimyas allar)
- Biomass maruziyeti
- Hava kirlili i
Akci er büyüme ve geli imi
Oksitadif stres
Cinsiyet
Ya
Solunum yolu infeksiyonları
Sosyoekonomik faktörler
Beslenme
E lik eden hastalıklar

---

### 1.3. KOAH'IN PATOGENEZ

KOAH'daki inflamasyon, temel olarak katkıda bulunan çe itli inflamatuvar hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salgılanan de i ik mediyatörlerin (proteazlar, oksidanlar) etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta; aktive olan makrofajlardan da tümör nekrozis faktör alfa (TNF- ), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B<sub>4</sub> (LB<sub>4</sub>) gibi çe itli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestle mektedir. Kemotaksik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve di er proteazları sekrete ederek hem parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. KOAH'da geli en akci er inflamasyonu proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akci er parankiminde hasar geli mesine neden olmaktadır (7).

### 1.4. KOAH'DA PATOLOJ

nflamasyon, akci erlerin koruyucu/tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılmazsa doku hasarına neden olabilmektedir. nflamasyon büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve parankimde farklı hasarlarla sonuçlanmaktadır.

Büyük hava yollarında; sigara dumanı ve di er iritanlara kronik olarak maruz kalma sonucu submukozal bez hücrelerinin sayı ve büyüklü ünde, ayrıca yü zey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin sayısında artı ortaya çıkmaktadır. nflamasyon, hava yolu duvarında kalınlı maya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açmaktadır.

Küçük hava yollarında; muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribron iyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi olu maktadır.

Akci er parankiminde ise görülen temel de i iklik amfizemdir. Pulmoner vasküler yapıdaki temel bozukluk ise damar duvar kalınlı masıdır. Pulmoner arterlerde endotelial disfonksiyon hem sigara içimine ba lı olarak hem de KOAH'daki inflamatuvar mediyatörlere ba lı olarak geli ir (8). Bu yapısal de i iklikler nedeniyle pulmoner arteriyel basınç artar. Sonuçta sa ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile birlikte kor pulmonale geli ir.

Alveoler hipoksi geli imi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara do ru yayılır. Amfizem nedeniyle pulmoner damar yata ındaki kayıp da pulmoner hipertansiyon (PH), sa ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi geli imine yol açabilir (7).

### **1.5. KOAH'IN PATOF ZYOLOJ S**

KOAH'da saptanan temel patofizyolojik de i iklik; ekspiratu var akım hızlarında azalma yani obstrüksiyondur. Bunun nedeni akci er parankim hasarı ve küçük hava yolları de i iklikleridir. KOAH'da alveol duvarındaki itici basınç azalmı tır. Solunum yollarındaki darlık direnci ve sürtünmeyi artırır, solunum yolunda akım kısıtlanır. Amfizem ve küçük hava yolları hastalı ı, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur. Bu da ventilasyonun da ılımında, gaz de i iminde bozulmaya ve akci erde a ırı havalanmaya yol açar. lerlemi KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akci erlerin gaz de i im kapasitesini azaltır, hipoksemiye daha sonra da hiperkapniye yol açar. PH KOAH'ın geç döneminde geli ir ve en önemli komplikasyondur (9).

### **1.6. KOAH'DA KL N K BULGULAR**

KOAH'lı hastaların ba lıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlı ı ve hı ıltılı solunumdur (10). Ba langıçta a ır eforda, daha sonraları günlük ya antıda ortaya çıkan nefes darlı ı vardır ve genellikle 50 ya üzerinde belirginle ir. Akut alevlenme dönemlerinde sigara dumanı, so uk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne artabilir (11).

KOAH son yıllarda sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sistemik etkilerinin mortalite ve morbidite üzerinde önemli rolü oldu u ifade edilmektedir (12,13).

KOAH gibi bir hastalı ın sistemik etkileri; primer hastalı ın özellikleri ile ili kili olarak nonpulmoner yapı ya da organlarda ortaya çıkan yapısal ya da biyokimyasal de i ikli i ifade etmektedir. Bugün di er birçok kronik inflamatu var hastalıklar gibi KOAH'da sistemik bulgularla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (14-16).



## 1.7. KOAH'IN TANI YÖNTEMLER

**1.7.a. Ba langıç Tanısı:** Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma yakınmaları bulunan veya bu hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bütün hastalarda KOAH tanısı dü ünülmelidir. Tanı spirometre ile do rulanmalıdır (17).

**1.7.b. Semptomların De erlendirilmesi:** KOAH'da tipik semptom olan dispne, birçok hastanın hekime ba vurma nedenidir. Ço u zaman ilk KOAH semptomu olan ve genellikle dispneden önce ba layan kronik öksürük aralıklı olabilir; ancak daha sonra hergün ve gün boyunca ortaya çıkar (18).

Bazı vakalarda öksürük olmaksızın önemli ölçüde hava akımı kısıtlaması geli ebilir. Ço u zaman KOAH hastalarında öksürük nöbetleri ardından az miktarda inatçı balgam çıkarma vardır. Hı ıltılı solunum (wheezing) ve gö üste sıkı ma özgü olmayan semptomlardır ve günden güne ve gün içinde farklılık gösterebilir. Kilo kaybı, i tahsızlık ve psikiyatrik morbi dite, özellikle de depresyon ve/veya anksiyete semptomları ise ilerlemi KOAH'da sık görülen sorunlardır (19,20).

**1.7.c. Fizik Muayene:** KOAH'da fizik muayene ile ender olarak tanı konabilir. Genellikle akci er fonksiyonları önemli ölçüde bozulana kadar, hava akımı kısıtlanmasının fiziksel belirtileri yoktur ve bunların saptanmasının özgüllü ü ve duyarlılı ı dü üktür (21,22).

**1.7.d. Hava Akımı Kısıtlanmasının Ölçümü (Spirometri):** KOAH ku kusu olan bütün hastalarda spirometri yapılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava hacmi ; zorlu vital kapasite (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi ; birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV<sub>1</sub>) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV<sub>1</sub>/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri ya , boy, cinsiyet ve ırka uygun referans de erleriyle kar ıla tırma temelinde de erlendirilir (23). Tipik olarak KOAH hastalarında hem FEV<sub>1</sub>, hem de FVC azalmı tır. Hava akımı kısıtlanmasının varlı ı bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70 olması ekinde tanımlanır (24).

**1.7.e. KOAH'da iddetin De erlendirilmesi:** KOAH'da iddetin de erlendirilmesinde hastadaki semptomların düzeyi, spirometrik anormalli in

düzeyi ve solunum yetersizliği, sağ kalp yetersizliği, kilo kaybı ve arteriyel hipoksemi gibi komplikasyonların varlığı temel alınır. Spirometrik anormallik derecesi genellikle KOAH'ın şiddetini yansıtır. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) göre KOAH'ın solunum fonksiyon testlerine (SFT) göre sınıflandırılması tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** KOAH'da bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> temelinde şiddetin spirometrik sınıflandırması

<b>Evre I: hafif</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70 FEV <sub>1</sub> ≥ %80 (% beklenen)
<b>Evre II: orta</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70 %50 ≤ FEV <sub>1</sub> < %80 (% beklenen)
<b>Evre III: ağır</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70 %30 ≤ FEV <sub>1</sub> < %50 (% beklenen)
<b>Evre IV: çok ağır</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70 FEV <sub>1</sub> < %30 (% beklenen) ya da FEV <sub>1</sub> < %50 (% beklenen) ± kronik solunum yetersizliği*

\*Solunum yetersizliği: deniz seviyesinde, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>)<60 mmHg ve/veya parsiyel arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı (PaCO<sub>2</sub>)>50 mmHg olması.

**1.7.f. Bronkodilatasyon Geri Dönümlülük (Reversibilite) Testi:** Bu test stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların kısa etkili bronkodilatör kullanımına verdikleri akciğer yanıtını ölçmek amacıyla kullanılır. KOAH'te hisini koymada yardımcı olmakla birlikte daha çok KOAH ile astımın ayırımını yapmada faydalıdır. Test öncesinde hastaların kullandıkları bronkodilatörler uygun sürelerle kesilir. Daha sonra bazal değerleri ölçmek amacıyla standart spirometrik ölçüm yapılır. Bu ölçümü takiben, hastaya kısa etkili bir bronkodilatör kullanılır (400 mcg salbutamol veya 80 mcg ipratropium bromide veya bunların kombinasyonu). 15-25 dakika sonra spirometrik inceleme tekrar yapılarak FEV<sub>1</sub> değerindeki değişim ölçülür. Bronkodilatasyon testi pozitifliği bazal değere göre FEV<sub>1</sub>'de en az %12'lik veya 200 ml'lik artış olması olarak değerlendirilir (25). KOAH'lı hastalarda ise test çoğunlukla negatif sonuç vermeye birlikte bazı hastalarda sınırlı pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Bu tip karar verilemeyen hastalarda, hastanın klinik

de erlendirmesi ve tedavi altındayken uzun dönem takip sonuçları daha ön plana çıkar. Atak ile başvuran hastalarda testin yanıtıcı şekilde pozitif olabileceği unutulmamalıdır (26).

**1.7.g. Akciğer Grafisi ve Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT):** Açık büllöz hastalık yoksa KOAH'ta postero-anterior (PA) akciğer grafisi nadiren tanı konulmasına olanak sağlar; ancak bu yöntem alternatif tanıların değerlendirilmesi ve kalp yetersizliği gibi ek hastalıkların saptanması açısından yararlıdır. BT rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte KOAH tanısı konusunda kuşku varsa yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesi ayırıcı tanıda yararlı olabilir.

**1.7.h. Difüzyon Kapasitesi:** Karbonmonoksit (CO) difüzyon kapasitesi (DLCO) veya özellikle Avrupa'da kullanılan silyeni ekliyle CO transfer faktörü (TLCO), CO'nun alveoler kapillerdeki hemoglobine bağlanma hızını/oranını gösterir (27). Amfizem ağırlıklı KOAH'ta daha ön planda olmak üzere, genellikle KOAH'ın evresi kötüleştiği buna paralel bir düşüş gösterir.

**1.7.i. Arteriyel Kan Gazı Ölçümü:** Arteriyel KOAH'da hasta oda havası solurken arteriyel kan gazı (AKG) ölçümü önemlidir. Bu test  $FEV_1 < \%50$  (%beklenen) olan stabil hastalarda ya da solunum yetersizliği ya da sağ kalp yetersizliği düşündürülen klinik bulgular saptanan hastalara yapılmalıdır (25).

**1.7.j. Alfa 1 Antitripsin (AAT) Eksikliği Taraması:** Genç yaşta (< 45 yaş) KOAH gelişen beyaz ırktan hastalarda ya da aile öyküsünde KOAH bulunan hastalarda ek olarak AAT eksikliği olup olmadığını saptamak yararlı olabilir.

**1.7.k. Ayırıcı Tanı:** Astım, KOAH ile en çok karışan hastalıktır. Astım ile KOAH arasında bilinen farklılıklar yardımıyla hastaların birçoğunda tanı problemi yaşamamasına rağmen bazı hastalarda arada kalınabilir. Ayrıca KOAH'lı hastaların %5'inde KOAH ve astım birlikteliğinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu tip durumlarda hastanın uzun dönem tedavilere yanıtı testleri ve tedaviye yönelik sonuç kararlarının verilmesinde faydalıdır.

KOAH tanısında en sık problem oluşturan ikinci grup patoloji ise kalp yetmezlikleridir. Detaylı hastalık anamnezi, kalp yetmezliğine özel elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve fizik muayene bulguları ile

SFT'nin kalp yetmezlikli hastalarda normal ve ya normale yakın olması ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Bron ektazi de bir obstrüktif hastalık olmasına rağmen hastalığın erken yaşlarda başlaması, balgam ikayetinin çok ön planda olması, SFT bulgularının ileri vakalarda normal veya sınırda olması, anormal solunum seslerinin sadece bron ektazili alanlara lokalize olması ve çok spesifik yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRCT) bulguları ile KOAH'tan kolayca ayrılabilir. Bron iolitis obliteranslı olgularda da yine aynı şekilde hastalığın erken yaşlarda başlaması, sigara öyküsünün olmaması, altta çok kez romatizmal hastalık, toksik gaz maruziyeti veya birtakım immunosupresif ajanlar olmak üzere ilaç maruziyetinin olması ve atipik enfeksiyon öyküsünün olması ile KOAH'dan ayrılır. Bu tip hastalarda aynı zamanda bron iolitise özel BT bulguları da tanıya yardımcıdır. Ayrıca infertilite, bron ektazi, kısmi veya total situs inversus bulguları olanlarda da silier diskinezi ara tırlmalarının yapılması unutulmamalıdır (28).

### **1.8. KOAH'IN SİSTEMİK ETKİLERİ**

KOAH gelişiminde rol oynayan inflamasyon ve oksidatif stresin sadece hava yolunda değil, aynı zamanda periferel kanda da görüldüğü bilinmektedir. KOAH'lı hastalar ile sigara içicilerinde pulmoner mikro vasküler yatakta nötrofil sekestrasyonu artarak, oksidatif yükün gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin artmasına antioksidan kapasitenin azalması da etkilidir. Ayrıca hastaların plazma örneklerinde oksidatif strese ait belirteçlerde de artış saptanmaktadır. KOAH ile ilişkili birçok makalede oksidatif stres, dolaşan sitokin ve akut faz yanıt proteinlerinin düzeylerinde de değişiklik ya da dolaşan hücrelerin aktivasyon düzeylerinde de değişiklik bulunduğ bildirilmiştir. (14-16). KOAH'ın sistemik etkileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** KOAH'ın sistemik etkileri

---

**Sistemik inflamasyon**

- Oksidatif stres
- Aktive olmu inflamatu var hücreler (nötrofiller/lenfositler)
- Sitokin ve akut faz proteinlerin plazma düzeylerinde artı

**Nütrisyonel anormallikler**

- istirahat enerji harcamasında artı
- Anormal vücut kompozisyonu
- Anormal amino asit metabolizması

**skelet kas disfonksiyonu**

- skelet kas kaybı
- Anormal yapı/fonksiyon
- Egzersiz kısıtlanması

**Di er potansiyel sistemik etkiler**

- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri
  - Sinir sistemi üzerine etkileri
  - skelet sistemi üzerine etkileri
- 

**1.8.a. Sistemik nflamasyon**

nhale edilen çe itli zararlı gazlara (ço unlukla da sigara dumanı) ve partiküllere akci erlerin verdi i a ırı ve ya yetersiz inflamatuvar yanıtın, KOAH geli iminde anahtar rol oynadı ı kabul edilmektedir ( 29).

Akci erin bu zararlı partiküllere kar ı verdi i inflamatu var yanıt; nötrofil, makrofaj ve CD8+ T lenfosit sayısında artı , LTB<sub>4</sub>, IL-8 ve TNF- gibi proinflamatuvar sitokin konsantrasyonunda artı ve oksidatif strese ait delilleri içermektedir (14,15).

Benzer inflamatuvar de i ikliklerin hastaların sistemik dola ı mlarında da bulunabildi i gösterilmi tir. Bu durum KOAH'ın sistemik etkilerinin anlaşılabilmesinde anahtar rol oynamaktadır.

Sigara dumanının sistemik inflamasyona katkısı bulunmaktadır. Tek başına sigara dumanı KOAH olmaksızın koroner arter hastalığı gibi ekstrapulmoner hastalıklara yol açabilmektedir. Genç sigara içicileri, hatta pasif sigara içicilerinde de endotelial disfonksiyon gelişmektedir (30).

Akciğerlerdeki inflamasyon ve inflamatuvar olaylar, sistemik inflamasyonun önemli bir kaynağıdır. İnflamatuvar hücreler TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, Makrofaj inflamatuvar protein 1- $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) ve granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Bu proinflamatuvar sitokinler sistemik dolaşıma geçer ya da pulmoner dolaşım aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunurlar (14,15).

KOAH'lı hastaların periferel dolaşımında tanımlanan bazı anormalliklerin KOAH'ın sonucundan çok bir nedeni olabileceği düşünülmektedir (30).

Artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri KOAH'lı hastaların periferel dolaşımlarında; TNF- $\alpha$  ve reseptörleri (TNFR-55, TNFR-5), IL-6, IL-8, C-reaktif protein, Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, Fas ve Fas ligand gibi sitokin ve akut faz reaktan düzeylerinde artışı bildirilmiştir (31,32).

Bu anormallikler, klinik olarak stabil KOAH'lılarda görülse de genellikle hastalığın atakları sırasında daha belirgin olmaktadır. Ayrıca KOAH'lı hastalardan elde edilen monositlerin daha fazla TNF- $\alpha$  üretme yeteneği olduğu gösterilmiştir (14,15). Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda, TNF- $\alpha$  üretimi daha belirgin olmaktadır. Bu da kilo kaybının patogeneğinde periferel monositlerce artırılmış TNF- $\alpha$  üretiminin rolü olduğunu düşündürmektedir (30).

### **1.8.b. Nutrisyonel Anormallikler ve Kilo Kaybı**

Kronik bir hastalığı olanların ideal vücut ağırlıklarının %90'ından azına sahip olması durumunda beslenme yetersizliğinden bahsedilir. Nutrisyonel yetmezlik multifaktöryel olarak artan enerji ihtiyacının diyet alımı ile dengelenememesi sonucu gelişmektedir (33). Çeşitli çalışmalarda KOAH'lı hastalarda nutrisyonel anormalliklerin bulunduğu gösterilmiştir (14). KOAH'lı hastaların pek çoğu kötü beslenmekte ve bu durum da onların klinik durumlarını daha da kötüleştirmektedir (34). Vücut ağırlığının ideal kilonun %90'ının altında olması bir kriter olarak kabul

edilirse, KOAH'lı hastaların yaklaşık %20-50'sinin bu tanıma uydu u saptanmıştır. Bu nütrisyonel anormallikler içinde;

1. Kalori alımında de i me
2. Bazal metabolizma hızında de i me
3. Vücut kompozisyonunda de i me yer almaktadır (14).

Nütrisyonel anormalliklerin içinde en belirgin olanı hastalarda ortaya çıkan açıklanamayan kilo kaybıdır. Bu durum özellikle ciddi KOAH'lı ve solunum yetmezli i olan hastalarda (hastaların yaklaşık %50'sinde) daha yaygındır. Ancak hafif-orta iddetli KOAH'lı hastaların %10-15'inde de kilo kaybı görülmektedir (35,36).

KOAH'lı hastalarda geli en kilo kaybının bilinen en temel sebebi iskelet kas kitle kaybı olmakla birlikte ya kitesinin kaybı daha etkili bir faktördür (19). Klinik olarak anlamlı bir kilo kaybı olmasa da KOAH'lı hastalarda ya sız kitle, ya kitlesi ve kemik mineral içeri i gibi vücut kompozisyonlarında de i iklikler geli ebilmektedir. Vücut a ırlı ina kıyasla, ya sız vücut kitlesi (YVK)'nin vücut kitle kaybının belirlenmesinde daha ba arılı oldu u gösterilmiştir. YVK'nın kaybı hastaların solunum ve periferik kas fonksiyonlarını, egzersiz kapasitesini ve genel sa lık durumlarını negatif olarak etkilemektedir.

KOAH'lı hastalarda bulunan nütrisyonel anormallikler ifade edilirken malnütrisyon ve ka eksi terimleri geli iğüzel kullanılmaktadır. Ancak bu iki terim arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Malnütrisyon terimi: anormal diyet alımı ya da besinlerin anormal absorpsiyonu oldu u zaman kullanılırken, ka eksi terimi ise normal kalori alımına ra men nütrisyonel anormalliklerin bulunması olarak ifade edilmektedir. Çe itli çalı malar KOAH'lı hastalardaki kilo kaybının malnütrisyonla çok ka eksiye ba lı oldu unu göstermiştir (37). KOAH'lı hastaların kalori alımı malnütrisyonlu hastalarda görülen aksine normal, hatta normalden biraz daha artmıştır. Ayrıca metabolik hızları da malnütrisyonlu hastalardan farklı olarak artmıştır ve nütrisyonel deste e yanıtları da malnütrisyonlu hastalarda beklenen aksine sıklıkla kötüdür (14).

Bu nütrisyonel anormalliklerin nedenleri net de ildir. Enerji harcaması kronik olarak kalori alımını anlamlı ölçüde geçti inde nütrisyonel dengesizlik geli mektedir. KOAH'lı hastalarda kalori alımının yetersiz olması, ataklar dı nda kilo kaybını açıklamada yetersiz görülmektedir (38). Solunumla ili kili enerji tüketiminde artı , fonksiyonel ve metabolik kapasitenin bozulması ile ili kili negatif enerji dengeside kilo kaybında etkili olan di er mekanizmalar arasında yer almaktadır (37). Hastalarda görülen 'bazal metabolizma hızındaki artı n' sebebi ise net de ildir. Geleneksel olarak bu durum, hastalı n temel özelli i olan solunum i indeki artı a ba lı olarak, solunum kaslarının artımı oksijen tüketimi ( $VO_2$ ) ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarda solunum kasları dı nda iskelet kaslarının özellikle bacak kaslarının  $VO_2$ 'sinin de sa lıklı kontrol olgularına kıyasla daha yüksek oldu u gösterilmi tir. Bu durum solunum kasları dı ndaki kaslarda da biyoenerjitik anormallikler (bu anormallikle rde doku hipoksisi ve/veya sistemik inflamasyon temel rol oynamaktadır) bulundu una i aret etmektedir ( 38,37).

KOAH'lı hastalarda metabolizma hızındaki artı a, e itli meka nizmalar katkıda bulunmaktadır. Bronkodilatörler içinde yaygın olarak kullanılan -agonistler metabolizma hızını artırmaktadır. nflatuvar mediatörlerin düzeylerindeki artı ile metabolizma hızı arasında ili ki bulunmaktadır. Doku hipoksisi de metabolizma hızındaki artı a önemli katkı sa lamaktadır (39). Bu durum sadece KOAH'lı hastalarda de il, doku hipoksisine yol açan konjestif kalp yetmezli i gibi hastalıklarda da izlenmektedir. KOAH'da kilo kaybının insidansının hipokseminin derecesiyle ili kili olarak de i ti i bilinmektedir (40).

KOAH'lı hastalarda kilo kaybı, pulmoner disfonksiyon derecesini yansıtan  $FEV_1$  ve  $PaO_2$ 'den ba ımsız önemli bir faktördür (14,16,30).

KOAH' lı hastalarda iskelet kas kitle kaybı ile birlikte olu an kilo kaybı ve iskelet kas disfonksiyonu, nefes darlı nda artma ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi önemli sonuçlara yol açar (14). Ayrıca d k vücut a ırlı ı kötü prognoz ile birlikte dir (34). KOAH'da amfizemin yaygınlı ı kilo kaybının derecesiyle ili kili olabilir. Son 5 yıl içinde ba langıç vücut a ırlı ının %10'undan fazlasını kaybeden hastalarda maksimum ekspiryum ortası akım hızında azalma ( $FEF_{25-75}$ ) ve hava



yolu direncinde belirgin artma oldu u ve DLCO'deki azalmanın kilo kaybı ciddi olan bireylerde daha fazla oldu u gösterilmiştir (41).

KOAH'lı hastalarda kilo kaybı morbidite ve mortaliteye önemli ölçü de katkıda bulunur. Bu nedenle KOAH'lı hastalar yalnızca pulmoner disfonksiyonu i aret eden parametrelerle takip edilmemelidir. Ayrıca kilo kaybının düzeltilmesi KOAH'ın yeni tedavi prensipleri arasında yer almalıdır (30).

Malnütrisyonla e lik eden metabolik de i ikliklerle, inflamasyonun çe itli mediatörleri ve hormonlar arasında ili ki oldu u belirlenmiştir. Son yıllarda bu mediatörlerden; TNF- , IL-6 ve Ghrelin adlı hormonun KOAH'daki malnütrisyonadaki rolleri üzerinde çalı malar yo unla mıştır (42).

### **1.8.c. skelet Kas Disfonksiyonu ( KD)**

KOAH akci er fonksiyonlarında ya la birlikte patolojik oranlarda azalmayla karakterize bir hastalıktır. Bunun sonucu olarak KOAH'lı hastalar sıklıkla egzersiz intoleransı ve dispneden yakınırılar. Egzersiz intoleransı na, hava akımı obstrüksiyonuna sekonder geli en solunum i inde artmadan kaynaklanan dispnenin neden oldu u kabul edilmektedir. Ancak Killian ve ark .'ları ço u KOAH'lı hastanın egzersizi dispne hissinden çok, bacaklarda geli en yorgunluktan dolayı bıraktıklarını göstermişlerdir (43). Bu sonuç, KOAH'da solunum kasları dı ındaki iskelet kaslarının anormal oldu unu gösteren belki de ilk gözlemdir.

KD KOAH'ın sistemik etkileri içinde üzerinde belki de en çok çalı ılmış konu olsa da mekanizması halen tam olarak anla ılmamıştır. KD'nin geli mesinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Birincisi; net kas kitle kaybıdır ve intrinsek müsküler fenomen olarak adlandırılır. ikincisi ise; kalan kasların disfonksiyon ya da malfonksiyonudur. Kas malfonksiyonu; mitokondriyal anormallikler ve kontraktıl protein kaybı gibi intrinsek kas de i imlerine hem de hipoksi, hiperkapni, asidoz gibi eksternal de i imlere ikincil ortaya çıkabilmektedir (44).

### **1.8.d. Di er Sistemik Etkiler**

#### **1.8.d.1. Kardiyovasküler Etkiler**

KOAH'da kronik kor pulmonale (KKP) sık komplikasyondur. Bugün KKP'nin en iyi tanımı; akci erlerin yapı ve/veya fonksiyonlarını etkileyen

hastalıklardan kaynaklanan PH bulunur ve buna sekonder gelişen sağ ventrikül genişlemesi (hipertrofi ve/veya dilatasyonu) ve zamanla oluşan sağ ventrikül yetmezliidir (45). Olgularda kronik alveol hipoksisıyla ventilasyon (V)/perfüzyon (Q) oranının bozulması sonucunda AKG'de de i im ile PH oluşmaktadır. KOAH'da KKP insidansı, prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve gerçek KKP prevalansını tahmin etmek güçtür. EKO ile değerlendirme, KOAH'lı hastalardaki PH tespitinde, sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner arter basınçlarının değerlendirilmesinde tekrarlanabilir, noninvaziv, ucuz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle kullanılan bir yöntem olmaktadır (46,47). KOAH'lılarda yapılan otopsielerde hastaların %40'ndan fazlasında KKP varlığı gösterilmiştir. KKP prevalansı hipoksemi, hiperkapni, alveolar hava yolu obstrüksiyonuyla artmaktadır. FEV<sub>1</sub><1lt olanların %40'nda, FEV<sub>1</sub><0.6 lt olanların %70'inde PH olduğu bildirilmiştir (48,49).

KOAH seyri sırasında ileri dönemlerde PH ve sağ kalp yetmezliği tablosu ile seyreden KKP gelişmektedir (50).

#### **1.8.d.2. Sinir Sistemi Etkileri**

KOAH'da sinir sisteminin anormal olabileceğine dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. KOAH'lı hastalarda yüksek rakımda yaayanlarda izlendiği gibi beynin biyoenerjetik mekanizmasının de i ti i gösterilmiştir. Bu durumun bir adaptasyon mekanizması mı yoksa KOAH'ın di er bir sistemik bulgusu olarak mı gelişti i net değildir.

#### **1.8.d.3. Skelet Sistemi Üzerine Etkileri**

KOAH'lı hastalarda osteoporoz insidansı artmıştır. KOAH'da osteoporoz gelişiminde etkili faktörler içerisinde malnütrisyon, sedanter yaşam, sigara içimi, steroid kullanımı ve sistemik inflamasyon bulunmaktadır (51).

### **1.9.KOAH'DA SİTOKİNLER**

Sitokinler, genellikle 80 kilodaltondan daha küçük boyutlarda olan ve hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir. Sitokinlerin inflamasyonda önemli görevleri olup, kendilerine yüksek affinitesi bulunan yüzey reseptörleriyle görevlerini yaparlar. Sitokinler genellikle yakın hücrelere parakrin etkiler gösterirler

de köken aldıkları hücelere (otokrin) ve uzak organlara da (endokrin) etkide bulunmaktadırlar. Sitokinler etkileri bakımdan geni bir yelpazeye sahiptirler ve fonksiyonları birbirlerine geçi gösterebilir. Örne in birkaç sitokin aynı i i yapabilirken, bir fonksiyonunun gerçekte mesinde birçok sitokininin birden fazla rolü olabilir. Di er bir genel özellik olarak da, sitokinler bir ba ka sitokinin görevine sinerjistik ve antagonist etki gösterebilir (52,53).

KOAH'ın patolojisinde doku hasarı ve tamir sürecinin bulundu u bir kronik inflamatuvar süreç bulundu u için sitokinlerin burada rol oynaması sürpriz de ildir (52).

### **1.9.a. Sitokinlerin Sınıflandırılması**

Sitokinler ba lıca be kategoriye ayrılmı lardır:

1. Proinflamatuvar sitokinler
2. T-hücrelerinden salgılanan sitokinler = lenfokinler
3. Kemoatraktan sitokinler = kemokinler (eozinofiller, nötrofiller, T hücreleri ve monosit / makrofaj için)
4. Antiinflamatuvar sitokinler
5. Büyüme faktörleri (52).

nflamatuvar hücelerin migrasyonu ve aktivasyonu sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenir. KOAH'la ili kili ba lıca sitokinler IL -6, IL-8, TNF- ve IL-1 'dir (54).

Proinflamatuvar sitokinler olan; IL-1, TNF- ve IL-6 aynı zamanda endojen pirojendir. IL-1 kemik ili inden nötrofillerin salımını artırır ve IL -6, IL-8, GM-CSF, TNF- ile T-hücrelerin salımını ve sekresyonunu düzenleyen kemokinlerin (RANTES) yapımını artırır (53). Trombosit kökenli büyüme faktörleri ( PDGF), transforming growth factor- (TGF- ), epidermal growth factor (EGF) gibi büyüme faktörleri KOAH'lı hastalarda fibroblast ve havayolu düz kas hücresi ve matriks proteinleri gibi birçok yapısal hücre proliferasyonunu etkilemektedir (52).

KOAH'da sitokinlerin sınıflandırılması Tablo -4'de gösterilmi tir (52).

**Tablo 4.** KOAH’da sitokinler

<b>Kategori</b>	<b>Sitokinler</b>
Proinflamatuvar sitokinler	IL-1 , TNF- , IL-6
Lenfokinler	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
Kemokinler	
- Nötrofiller için	IL-8, IL-1,TNF, IL-17, GRO-
- Eozinofiller için	Eotaxin, RANTES, MCP-4, GM-CSF
- Monosit/Makrofaj için	MCP-1, MIP-1 , ANTES
-T hücreleri için	IL-16 (CD4+), MIP-1 , (CD8+)
Antiinflamatuvar sitokinler	STCP-1 (Th-2), RANTES, MCP-1
Büyüme faktörleri	IL-10, IL-1RA, IFN- TGF- , PDGF, EGF, IGF

IL: interlökin; GRO- : büyüme ile ili kili onkogen- ; TNF: Tümör nekrozis faktör; RANTES: T-hücresi salgılayan ve sekrete eden aktivitede düzenlenme; MCP: monosit kemoatraktan protein; GM-CSF: granülosit-makrofaj koloni-stümülan faktör; MIP-1 : makrofaj inflamatuvar proteini 1 ; STCP-1: T-hücrelerini aktive ve sekrete eden kemoatraktan protein-1; IL-1RA: nterlökin-1 reseptör antagonisti; IFN- : interferon gama; TGF- : transformize edilmi büyüme faktörü- ; PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktör; EGF: epidermal büyüme faktör; IGF: nsulin benzeri büyüme faktörü .

### **1.9.a.1. TNF-**

TNF- , makrofajlardan daha fazla olmak üzere, T hücreleri, mast ve epitel hücrelerinden salınmaktadır. IL-1, GM-CSF ve IFN- gibi sitokinler, monosit ve makrofajlardan TNF- salınımını artırır (53).

TNF- multi fonksiyonel bir sitokin olup, KOAH gibi kronik sistemik hastalıklardaki kilo kaybında önemli bir rol oynar ( 55).

TNF- , transkripsiyon faktörü nükleer faktör- B (NF- B)’yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH’lı hastaların balgam örneklerinde TNF- yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Özellikle kilo kaybı olan KOAH’lı hastalarda hem serum düzeyinin hem de periferal monositlerde üretimini arttı ı gösterilmi tir. Bu bulgu ciddi KOAH’da geli en ka ekside TNF- ’nın önemli bir mediatör oldu unu desteklemektedir ( 53,30).

TNF- sistemik inflamasyonda artar (28). Hipoksemi havayolu inflamasyonundan ba ımsız olarak TNF- aktivasyonunu artırabilir. Artımı TNF- düzeyi KOAH’lı hastalardaki sa kalp yetmezli i ile ili kili olabilir ( 56). Yapılan

çalı malarda kilo kaybı olan KOAH'lı hastalardaki TNF - düzeyi normal kilolu olan KOAH'lı hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (57).

### **1.9.a.2. IL-6**

IL-6 en fazla monosit/makrofajlar olmak üzere, T- hücreleri, B- hücreleri, fibroblast ve hava yolu epitel hücrelerinden kaynaklanır (52).

IL-6, IL-8 ile beraber adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar. Bu moleküller nötrofil ve eozinofillerin vasküler endotele ve solunum yolu epiteline adhezyonuna yol açarlar. GM-CSF, monositlerden IL-1 ve TNF- gibi sitokinlerin çoğunun sentezini ve salınmasını indükler (52,58).

Sigara içen kişilerin bron duvarında, balgamında makrofaj sayısının arttığı bilinmektedir. Epitel hücresi ve makrofajlar IL-6 serbestleştirirler. IL-6, hepatositlerde AAT ve fibrinojen yapımını artırır (59). IL-6 kas düzeyinde proteolitik enzimleri aktifleştirerek katabolizmayı aktive eder (60). KOAH'lı hastalarda IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır (42,61). KOAH ata lı sırasında da IL-6 artar ve plazma fibrinojeni de buna bağlı olarak yükselir (62).

### **1.10. HORMONLAR**

KOAH'lı hastalarda çe şitli hormonal yolların regülasyonu de ğerlidir. Dikkat en çok anabolik hormonlardaki azalma üzerinde toplanmıştır. Serum testosteron ve büyüme hormonu (GH) düzeyleri ile plazma leptin düzeyleri KOAH'lı hastalarda düşük seyretmektedir. Tüm bu hormonların kas kitlesi ve vücut a ırlılığının kontrolünde önemli rolleri bulunmaktadır. Bu hormonların düzeyindeki azalma anabolik yanıtın yetersizliğini yansıtmaktadır (30).

#### **1.10.a. Ghrelin**

Ghrelin, hipotalamustan ba ımsız olarak güçlü GH salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan amino asit yapısında bir hormondur (63). Ba lıca midenin oksintik bezlerinde bulunan özelle mi A-benzeri hücreler tarafından kan akımına salınır ancak daha düşük düzeylerde olmak üzere, vücudun di ğer birçok bölgesinden salındığı da gösterilmiştir. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi büyüme hormonu salgılatıcı hormon'dan (GHRH)

daha güçlüdür (64). GH ve IGF-I gibi mediatörleri anabolik hormon olup iskelet kası için esansiyeldir (65,66).

Ghrel'in kas yıkımını önleyici etkisi büyüme hormonuna ba lı olabilir. Son yapılan çalı malarda ghrel'in uygulanmasıyla GH üzerinden pozitif enerji dengesi, ya yıkımını azaltarak ve karbonhidrat kullanımını artırarak kilo alımını sa ladı ı gösterilmi tir. Ayrıca eksojen ghrel'in uygulanması ile PH, sa ventrikül hipertrofisi, pulmoner arterlerdeki remodeling, ve sol ventrikül disfon ksiyonunun azaldı ı rapor edilmi tir (67). Ghrel'in hormonunun birçok fonksiyonlara sahip oldu u, yapılan çalı malarda anla ılımlıdır (68). Ghrel'in düzeyinin ka ektik durumlarda arttı ı rapor edilmektedir (57).

Yapılan çalı malarda plazma ghrel'in düzeyleri body mass indeksi (BMI) dü ük hastalarda BMI normal olan hastalara ve sa lıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmı tır (69). Plazma ghrel'in düzeyinin BMI ile negatif korelasyon, artan TNF- ve IL-6 gibi katabolik faktör düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdi i rapor edilmi tir (69). Kilo kaybına neden olan hastalıklarda proinflamatuvar sitokinlerin artı ıyla beraber ghrel'in de kompensatuvar olarak arttı ı dü ünülmektedir (42,70). Buna kar ın bu hormonun KOAH patofizyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (71).

## **1.11. KOAH' DA TEDAV**

KOAH önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Risk faktörlerine yönelik önlemler KOAH tedavisinde önemli yer tutar.

### **1.11.a. Sigaranın Bırakılması**

Günümüzde KOAH'a yol açan etkenlerin ba nda sigara geldi inden sigara bıraktırma KOAH'lı hastaların takip ve tedavisinde öncelik ta ır. Sigara bıraktırma KOAH'ta FEV<sub>1</sub>'deki hızlı dü ü ü etkileyen en önemli tedavi yöntemidir .

### **1.11.b. A ıllar**

Grip a ısının KOAH'lı hastalarda ölüm ve a ır akut alevlenme riskini öne mli oranda azalttı ı konusunda yeterli kanıtlar mevcuttur. Grip a ısının her yıl tekrarlanması gerekir.

### **1.11.c. Farmakolojik Tedavi**

KOAH tedavisi ile ilgili birçok rehber hazırlanmıştır. Uluslararası olarak hazırlanan GOLD rehberi en fazla kabul gören kaynak olmuştur.

#### **Bronkodilatör İlaçlar**

KOAH'lı hastaların semptomatik tedavisinin temeli bronkodilatör ilaçlardır. Bronkodilatör ilaçlar hava yollarındaki düz kas tonusunu etkileyerek bronkodilatasyona ve hava akımında artışa neden olur. Günümüzde KOAH tedavisinde üç tip ilaç kullanılmaktadır. Bunlar:  $\beta_2$ -agonistler, antikolinergikler ve metilksantin türevleridir.

#### **Kortikosteroid Tedavisi**

KOAH'lı hastaların ancak %15-20'si kortikosteroidlerden klinik olarak yarar sağlar. Son yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroidlerin KOAH'da semptomları azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı ve alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir. Tedavide inhale kortikosteroidlerin ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin bir arada kullanımı sinerjistik etkilime nedeni ile her iki ajanın tek tek kullanımına göre daha üstündür (72,73)

#### **Mukolitik ve Antioksidan İlaçlar**

Ambroksol, erdosteine gibi mukolitikler ile antioksidan etkili N-asetilsistein ve benzeri ilaçların etkisi halen tartışmalıdır, bu nedenle rutin kullanımı önerilmez.

#### **Antibiyotikler**

Antibiyotikler sadece bakteriyel etkenlere bağlı KOAH akut alevlenmeleri için önerilir. Bunun dışında KOAH'lı hastaların tedavisinde düzenli ve/veya profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.

#### **Oksijen Tedavisi**

Oksijen tedavisi hipoksemik, ileri evre KOAH'lı hastalara uygulanır. Uzun süreli oksijen tedavisinin kronik solunum yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (74).

#### **1.11.d. Rehabilitasyon ve Beslenme Programları**

KOAH'lı hastalardaki semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini iyileştirmek, egzersiz kapasitesini artırmak ve ruhsal bozuklukları engellemek amacıyla rehabilitasyon programları uygulanmalıdır. Ayrıca kaslarda erime ve kilo kaybını önlemek için özel amaçlı beslenme programları uygulanabilir.

#### **1.11.e. Cerrahi Tedavi**

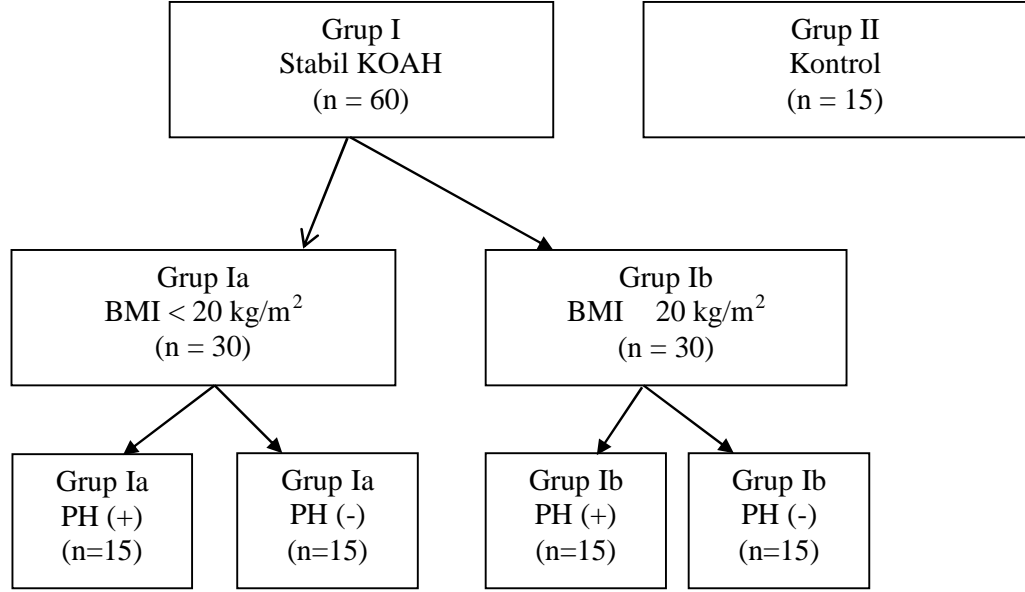
Akciğer hacmini azaltan cerrahi yöntemleri ile ileri evre KOAH'lı hastalarda havalandırma artışı olan akciğer bölümleri çıkartılabilir. Rezeksiyon sonucunda solunum kaslarının daha etkili basınç oluşturması ve akciğer elastik kapasitesinde kısmi düzelme ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak hastalık belirtilerinde ve solunum fonksiyonlarında az da olsa düzelme saptanabilir. Ayrıca ileri evre KOAH'lı hastalara akciğer transplantasyonu uygulanabilir.

Bu çalışmanın amacı; KOAH'lı olgularda serum ghrelin düzeylerinin belirlenmesi, ghrelinin proinflamatuvar sitokinlerle ilişkisinin değerlendirilmesi ve KOAH'da gözlenen PH gelişiminde rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı mamız Fırat Üniversitesi Hastanesi Gö üs Hastalıkları Klini i'ne ba vuran en az 3 ay stabil dönemdeki KOAH'lı olgularda yapıldı. Çalı ma Üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. KOAH tanısı GOLD Kriterleri göz önünde bulundurularak konuldu. Klini imize ba vuran KOAH'lı hastalardan BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> olan (grup Ia n=30) 15 PH (+) hasta ve 15 PH (-) hasta [grup Ia PH (+) ve grup Ia PH (-)] ve BMI ≥ 20 kg/m<sup>2</sup> olan (grup Ib n=30) 15 PH(+) hasta ve 15 PH (-) hasta [grup Ib PH (+) ve grup Ib PH (-)] olmak üzere toplam 60 KOAH'lı hasta çalı maya alındı. BMI'nin 20 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olması ka eksi olarak de erlendirildi (75). Çalı ma grupları ekil 1'de gösterilmi tir



**ekil 1.** Çalı ma grupları

Kontrol grubu (grup II); KOAH'lı hastalara uygun ya grubunda, herhangi bir hastalı ı olmayan, fizik muayenesi normal, sigara içm eyen ve BMI'si >20 olan 15 sa lıklı gönüllüden olu turuldu.

Çalı maya alınan tüm olgular çalı ma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Ba langıçta, olguların boy ve kiloları ölçülerek BMI'leri a ırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülünden hesaplandı. Daha sonra anamnez ve fizik muayenelerini içeren klinik de erlendirmeleri tamamlandı ve rutin kan tetkikleri, SFT, YVK ve EKO'ları yapıldı.

### **2.1. Arteryel Kan Gazı**

Çalı maya katılan tüm olguların oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348 . Biobak. Bayer Diagnostic, UK) ile çalı ıldı.

### **2.2. Solunum Fonksiyon Testi**

Çalı maya katılan tüm olguların SFT'leri ;Ultima medgraphics "Ultima CPX 790705-209" cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar de erlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derne i'nin tahmini de erlerine göre yorumlandı (76). Olguların FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC de erleri kaydedildi.

### **2.3. Ekokardiyografi**

KOAH'lı hastalarda PH varlı ı ve derecesi Doppler Ekokardiyografi (EKO) ile ölçüldü. Doppler EKO ile de erlendirmeler uzman kardiyolog tarafından Acuson Sequa 512 cihazı ile 3.5 MHz transducer kull anılarak yapıldı. Tüm hastalardan semi supin pozisyonda, apikal dört bo luk, parasternal kısa -uzun aks ve subkostal pozisyonlarda ekokardiografik görüntü alındı. Bu görüntülerden tüm ölçümler ile birlikte continue doppler ve renkli doppler tekni i ile triküspit yet mezli i de erlendirildi. Triküspit yetmezli i apikal 4 bo luk görüntüsünden continue doppler ile alınan regürjitan akımı, bernoulli denkleminde uyarlaması ile cihaz tara fından otomatik olarak saptandı (46,47).

$PRV - RA ( Sa \text{ atrium ile sa ventrikül arasındaki basınç farkı}) = 4(VTR)^2$  (Triküspit regürjitan akım hızı), bu de er üzerine tahmini sa atrium basıncı eklenecek (tahmini sa atrium basıncı 10 mmHg olarak alındı) sistolik pulmoner arter basıncı bulundu. Bu formüle göre hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncı 30 mmHg veya üzerinde ise ( 30mmHg) PH olarak kabul edildi (77-79).

#### **2.4. Serum IL-6, TNF- ve Ghrelin Düzeylerinin Ölçülmesi**

Tüm olgulardan kan örnekleri antekübital venden, aç karnına iken sabah 7<sup>00</sup>-8<sup>00</sup> arasında alınıp, +4 C° santrifüj edilip, -80 C° de saklandı. TNF- ve IL-6 enzim immünoassay yöntemiyle ölçüldü (80). Ghrelin düzeyi ise radioimmunoassay metoduyla ölçüldü (81).

#### **2.5. Kas Kütlesini Yansıtan Ya sız Vücut Kütlesinin Ölçülmesi**

Çalı maya katılan tüm olguların YVK'sı Single-freguency (50 kHz) biyoelektrik impedans analizatörü (Tanita Body Composition Analyzer, model TBF 300) ile ölçüldü.

#### **2.6. statistiksel Analiz**

Verilerin de erlendirilmesinde SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ekinde sunuldu.  $P<0.05$  de erleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında cinsiyet farkı  $\chi^2$  testi ile de erlendirildi. Gruplar arasındaki parametrelerin kar ıla tırılmasında Kruskal -Wallis testi, anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili kar ıla tırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

### 3. BULGULAR

KOAH'lı grupta (grup I) olguların 52'si (%87) erkek, 8'i (%13) kadın, ya ortalaması  $65.33 \pm 11.25$  ve kontrol grubunda olguların 10'u (%67) erkek, 5'i (%33) kadın olup ya ortalaması  $67.47 \pm 8.81$  idi. Grup I ile kontrol grubu arasında ya ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Grup I kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMI, YVK, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri grup I'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0.027$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Beklenildiği üzere grup I'de PaO<sub>2</sub> düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düştü ( $p=0.000$ ). Grup I'de serum aktif ghrelin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken ( $p=0.000$ ), TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.001$ ). Grup I ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.** Grup I ve kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Özellikler	Grup I (n=60)	Kontrol (n=15)	P
Ya (yıl)	$65,33 \pm 11.25$	$67.47 \pm 8.81$	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$23.12 \pm 6.39$	$26.64 \pm 4.27$	0.027
YVK (%)	$13.99 \pm 9.94$	$21 \pm 9.49$	0.010
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$56.68 \pm 10.63$	$84.33 \pm 2.25$	0.000
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$40.78 \pm 8.31$	$38.66 \pm 2.46$	AD
Ph	$7.40 \pm 0.03$	$7.40 \pm 0.01$	AD
FEV <sub>1</sub> (%)	$45.21 \pm 20.63$	$90.20 \pm 14.04$	0.000
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$55.91 \pm 10.38$	$80.26 \pm 7.62$	0.000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	$17.30 \pm 7.56$	$10.62 \pm 1.31$	0.000
IL-6 (pg/ml)	$13.16 \pm 9.04$	$5.97 \pm 4.16$	0.001
Aktif ghrelin (fmol/ml)	$6.96 \pm 2.99$	$12.13 \pm 4.51$	0.000
Total ghrelin (fmol/ml)	$123.68 \pm 38.29$	$129.67 \pm 35.77$	AD
Sigara öyküsü (pk/yıl)	$34.43 \pm 23.22$	-	
Hastalık süresi (yıl)	$5.11 \pm 5.57$	-	

AD; anlamlı değil

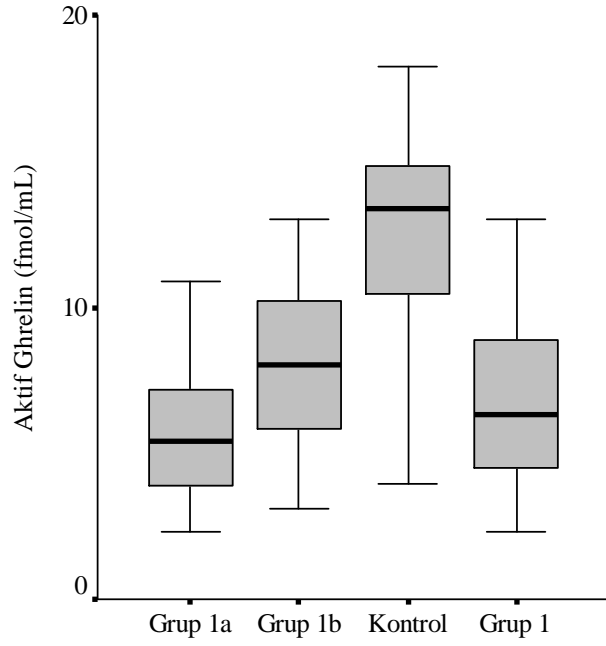
KOAH'lı hastalar BMI'lerine göre 2 alt gruba ayrılarak incelendiğinde; iki grup arasında ya, hastalık süresi, sigara öyküsü, SFT ve AKG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). BMI ve YVK değerleri grup Ia'da grup Ib'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Benzer şekilde serum aktif ghrelin düzeyi grup Ia'da grup

Ib'ye göre istatistiksel olarak anlamlı dü üktü (p=0.005). Serum IL-6 düzeyi ise grup Ia'da grup Ib'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.036). TNF- $\alpha$  düzeyi de grup Ia'da grup Ib ile kar ıla tırıldı nda daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı de ildi. Tablo 6'da grup Ia ve grup Ib'nin özellikleri verilmi tir.

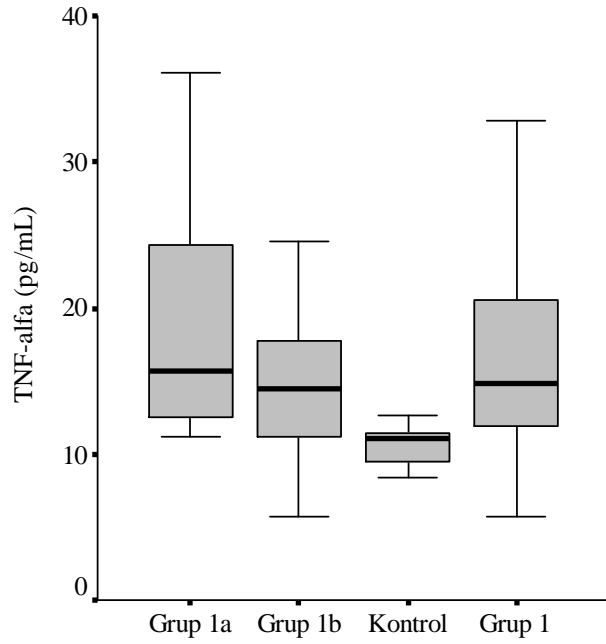
**Tablo 6.** Grup Ia ve Ib'nin demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Özellikler	Grup Ia (n=30)	Grup Ib (n=30)	p de eri
Ya (yıl)	65.47 $\pm$ 12.48	65.20 $\pm$ 10.08	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.81 $\pm$ 1.89	28.44 $\pm$ 4.61	0.000
YVK (%)	6.41 $\pm$ 3.29	21.57 $\pm$ 8.46	0.000
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55.60 $\pm$ 11.33	57.77 $\pm$ 9.97	AD
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.46 $\pm$ 5.75	42.11 $\pm$ 10.19	AD
Ph	7.41 $\pm$ 0.03	7.39 $\pm$ 0.03	AD
FEV <sub>1</sub> (%)	41.90 $\pm$ 20.90	48.53 $\pm$ 20.17	AD
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	53.96 $\pm$ 9.83	57.86 $\pm$ 10.71	AD
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	18.62 $\pm$ 7.71	15.99 $\pm$ 7.30	AD
IL-6 (pg/ml)	15.46 $\pm$ 9.29	10.87 $\pm$ 8.31	0.036
Aktif ghrelin (fmol/ml)	5.93 $\pm$ 2.83	7.99 $\pm$ 2.83	0.005
Total ghrelin (fmol/ml)	128.35 $\pm$ 30.11	119 $\pm$ 45.06	AD
Sigara öyküsü (pk/yıl)	32.56 $\pm$ 15.63	36.42 $\pm$ 29.46	AD
Hastalık süresi (yıl)	6 $\pm$ 6.69	4.23 $\pm$ 4.09	AD

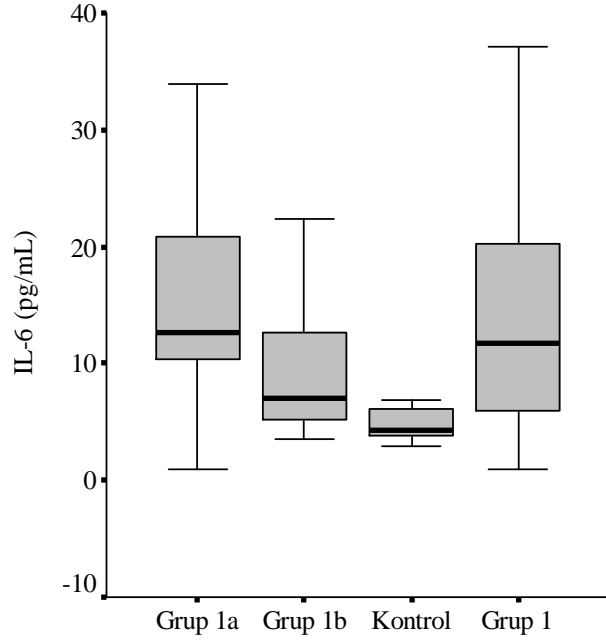
Grup Ia ve grup Ib kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda; her iki grupta da serum aktif ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı dü ük saptandı (p=0.000 grup Ia için, p=0.001 grup Ib için). TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri de hem grup Ia'da hem de grup Ib'de kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla grup Ia için; p=0.000, p=0.001; grup Ib için; p=0.003, p=0.007). Tüm gruplarda serum aktif ghrelin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ekil 2, 3, 4'de sunulmu tur.



**ekil 2.** Grup I, grup Ia, grup Ib ve sa lıklı kontrol grubunda serum aktif ghrelin düzeyleri



**ekil 3:** Grup I, grup Ia, grup Ib ve sa lıklı kontrol grubunda serum TNF- $\alpha$  düzeyleri



**ekil 4:** Grup I, grup Ia, grup Ib ve kontrol grubunda serum IL-6 düzeyleri

KOAH'lı PH (+) ve PH (-) olan tüm hastalar karışık olarak tırdıldı; ya, BMI, YVK de erleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ). FEV<sub>1</sub>, FEV/FVC, PaO<sub>2</sub> de erleri PH (+) KOAH'lı olgularda PH (-) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0.000$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Hastalık süresi ve sigara içme öyküsü ise PH (+) hastalarda PH (-)'lere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.035$ .). Tablo 7'de KOAH'lı PH (+) ve PH (-) hastaların özellikleri verilmiştir.

Serum aktif ghrelin ve TNF- $\alpha$  düzeyi PH (+) KOAH'lı hastalarda PH (-)'lere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla,  $p=0.007$ ,  $p=0.009$ ), IL-6 düzeyi ise PH (+) hastalarda PH (-) hastalara göre daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 7.** KOAH 'lı PH (+) ve PH (-) hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Özellikler	PH (+) KOAH (n=30)	PH (-) KOAH (n=30)	P de eri
Ya (yıl)	67.30 ± 10.40	63.37 ± 11.88	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.52 ± 6.64	23.73 ± 6.19	AD
YVK (%)	12.73 ± 9.23	15.26 ± 10.62	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	51.82 ± 8.85	61.55 ± 10.14	0.000
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42.04 ± 10.01	39.52 ± 6.09	AD
Ph	7.40 ± 0.04	7.40 ± 0.02	AD
FEV <sub>1</sub> (%)	34.70 ± 14.28	55.73 ± 20.82	0.000
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	52.20 ± 9.48	59.63 ± 10.03	0.005
TNF-α (pg/ml)	14.64 ± 5.80	19.97 ± 8.24	0.009
IL-6 (pg/ml)	14.11 ± 9.69	12.21 ± 8.41	AD
Aktif ghrelin (fmol/ml)	5.91 ± 2.59	8.01 ± 3.03	0.007
Total ghrelin (fmol/ml)	125.83 ± 45.05	121.5 ± 30.72	AD
Sigara içme süresi (pk/yıl)	41.20 ± 26.73	27.17 ± 16.29	0.035
Hastalık süresi (yıl)	6.60 ± 4.37	3.63 ± 6.28	0.000

BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> (grup Ia) olan KOAH'lı hastalar kendi aralarında PH (+) ve PH (-)'ler ekinde karşılaştırıldı; iki grup arasında yaş, hastalık süresi, sigara içme öyküsü, BMI ve YVK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). Grup Ia PH (+) hastalarda serum aktif ghrelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük (p=0.016), IL-6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı (p=0.001). Serum TNF-α düzeyi ise grup Ia PH (-) olgulara göre daha düşük düzeyde bulundu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 8'de grup Ia PH (+) ve grup Ia PH (-) hastaların özellikleri verilmiştir.



**Tablo 8.** Grup Ia PH (+) ve PH (-) hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Özellikler	Grup Ia PH (+) (n=15)	Grup Ia PH(-) (n=15)	P de eri
Ya (yıl)	66.47 ± 12.08	64.47 ± 13.21	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.21 ± 2.19	18.42 ± 1.35	AD
YVK (%)	5.88 ± 3.93	6.94± 2.54	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	50.22 ± 9.22	60.98 ± 10.90	0.012
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.97 ± 7.20	38.94 ± 4.02	AD
Ph	7.41 ± 0.04	7.40 ± 0.03	AD
FEV <sub>1</sub> (%)	31.93 ± 10.24	51.86 ± 24.23	0.029
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	49.86 ± 8.25	58.06 ± 9.80	0.016
TNF-α (pg/ml)	17.42 ± 6.59	19.82± 8.76	AD
IL-6 (pg/ml)	21.00 ± 8.48	9.92 ± 6.44	0.001
Aktif ghrelin (fmol/ml)	4.64 ± 1.79	7.22 ± 3.13	0.016
Total ghrelin (fmol/ml)	118.21 ± 32.31	138.49 ± 24.77	AD
Sigara içme süresi (pk/yıl)	37.06 ± 16.02	28.06 ± 14.35	AD
Hastalık süresi (yıl)	6.40 ± 4.46	5.60 ± 8.51	AD

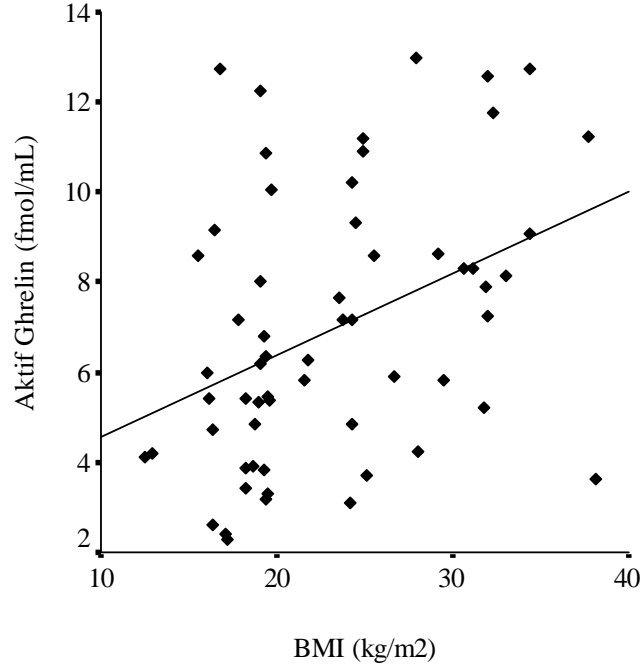
BMI  $\geq 20$  kg/m<sup>2</sup> (grup Ib) hastalar kendi aralarında PH (+) ve PH (-) olanlar ekinde kar ıla tırıldı nda; iki grup arasında ya , BMI, YVK, ve sigara öyküleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). Serum aktif ghrelin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p>0.05), TNF-α ve IL-6 düzeyleri grup Ib PH (+) olan grupta grup Ib PH (-) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı dü ük saptandı (sırasıyla p=0.002, p=0.015). Tablo-9’da grup Ib PH (+) ve grup Ib PH (-) hastaların özellikleri verilmi tir.

**Tablo 9.** Grup Ib PH (+) ve PH (-) hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

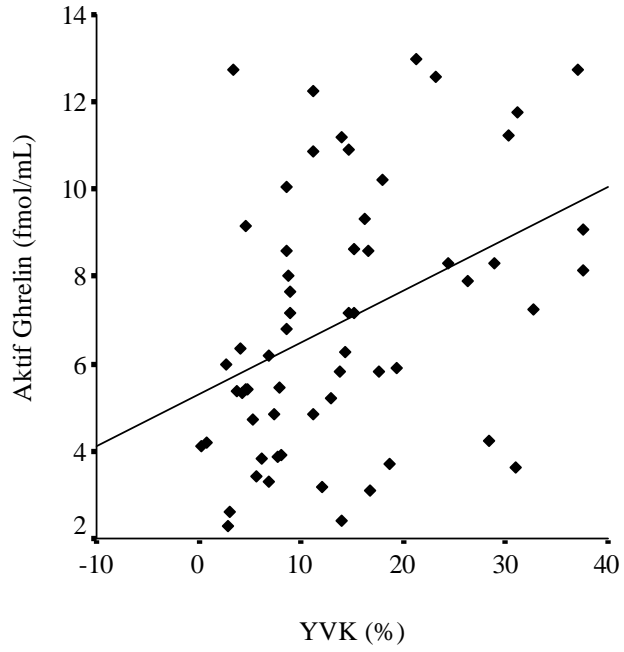
<b>Özellikler</b>	<b>Grup Ib PH(+)</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grup Ib PH(-)</b> <b>(n=15)</b>	<b>P de eri</b>
Ya (yıl)	68.13 ± 8.75	62.27 ± 10.74	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.82 ± 5.11	29.05 ± 4.14	AD
YVK (%)	19.58 ± 7.78	23.57 ± 8.89	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	53.42 ± 8.49	62.12 ± 9.66	0.009
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42.11 ± 12.10	40.10 ± 7.75	AD
Ph	7.39 ± 0.03	7.40 ± 0.02	AD
FEV <sub>1</sub> (%)	37.46 ± 17.35	59.60 ± 16.71	0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	54.53 ± 10.31	61.20 ± 10.36	AD
TNF-α (pg/ml)	11.85 ± 3.11	20.12 ± 8.00	0.002
IL-6 (pg/ml)	7.23 ± 4.60	14.50 ± 9.68	0.015
Aktif ghrelin (fmol/ml)	7.18 ± 2.70	8.79 ± 2.81	AD
Total ghrelin (fmol/ml)	133.45 ± 55,0	104.56 ± 26.91	AD
Sigara içme süresi (pk/yıl)	45.33 ± 34.45	26.15 ± 18.83	AD
Hastalık süresi (yıl)	6.80± 4.42	1.66 ± 0.97	0.000

Grup Ia PH(+) ile Grup Ib PH(+) hastaların ortalama PAB kar ıla tırıldı nda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, GrupIa PH(+) için = 59.93±16.14, GrupIb PH(+) için = 56.46±12.33, p>0.05).

KOAH'lı grupta serum aktif ghrelin düzeyi ile BMI (r = +0.389, p=0.002) ve YVK (r = +0.396, p = 0.002 ) de erleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( ekil 5 ve ekil 6).



**ekil 5:** KOAH'lı hastalarda serum aktif ghrelin düzeyleri ile BMI arasındaki korelasyon



**ekil 6:** KOAH'lı hastalarda serum aktif ghrelin düzeyleri ile YVK arasındaki korelasyon

#### 4. TARTI MA

KOAH'da geli en ka eksinin mekanizması hakkında az ey bilinmekte ve bu konuda inflamatuvar sitokinler üzerine yapılan çalı malar sürmektedir. Son yıllarda kilo kaybının ghrelin gibi hormonal mekanizmalarla kom panse edilmeye çalı ıldı ı dü ünülmekte olup; KOAH'da ghrelinin artıp-artmadı ı ve ghrelin seviyelerinin artan sitokinlerle ili kili olup olmadı ına dair sorulara cevap vermek için çalı malar bu yönde devam etmektedir. Çalı mamızda KOAH'lı hastalarda özellikle kilo kaybı olanlarda ghrelin hormonu daha dü ük düzeyde saptanmı olup ghrelin ile sitokinler arasında korelasyon saptanmamı tır.

KOAH'lı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin ara tırıldı ı çalı malarda farklı sonuçlar bildirilmi tir. Stankiewicz ve ark.'nın (82) yaptıkları çalı mada serumda ve bronkoalveoler lavajda TNF - ve IL-6 seviyelerinin KOAH'lı hastalarda sa lıklı ki ilere göre yüksek oldu u saptanmı tır. Wang ve ark.'nın (83) 20 stabil KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalı ma da da IL-6 düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamı ancak balgam TNF- düzeyleri ile nötrofil sayıları anlamlı ekilde yüksek olarak bulunmu tur ve TNF - ile nötrofillerin KOAH'ın patogenetik sürecinde önemli bir rol oynadı ı ifade edilmi tir. Deveci ve ark.'nın (84) 32 KOAH'lı hastada ve 18 sa lıklı kontrol grubunda yaptıkları çalı mada serum TNF- düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yük sek olarak rapor edilmi tir. Bu çalı maların sonuçlarıyla zıt olarak Vernoooy ve ark.'nın (85) çalı masında KOAH'lı hastaların balgam TNF- düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadı ı gözlenmi tir. IL-6 düzeylerinin de erlendirildi i di er çalı malarda (86,87) ise bronkoalveolar lavajda ve ekshale edilen havada IL-6 düzeylerinin KOAH'lı hastalarda arttı ı bildirilmi tir. IL-6 salınımının pulmoner fonksiyonlarla ili kili oldu u ve amfizem geli iminde önemli bir rol oynadı ı belirtilmi tir.

KOAH'da geli en ka eksinin mekanizmalarının ara tırıldı ı çalı maların ço unda sistemik inflamasyon en öncelikli konu olarak ele alınmı tır. mmün sistem inflamatuvar sitokinler, anoreksi ve ka eksinin geli iminde önemli rol oynayabilirler. nflamatuvar anoreksiyada özellikle TNF - , IL-6 ve IL-1 $\beta$  rol oynamaktadır (88-91). TNF- bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF)- B'nin salınımını artırarak hücrelerde protein yıkımına yol açabilir bu özellikle kas kaybının mekanizmasında önemlidir (91). Plazma TNF- düzeyleri bir çok ka ektik KOAH'lı

hastada ölçümü ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak KOAH'lı olgularda gelişen ka ekside inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve özellikle de TNF- $\alpha$ 'nın artan düzeylerine dikkat çekilmekte ve sitokinlerin geniş fizyolojik etkilerinin yanında immünolojik ve nutrisyonel fonksiyonlarında olduğu vurgulanmaktadır (91). Karada ve ark.'nın (92) çalışmasında KOAH'lı hastalar BMI'lerine göre düşük kilolu (BMI<21) ve normal-yüksek kilolu (BMI  $\geq$  21) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken düşük kilolu KOAH'lı hastalarda normal kilolu KOAH'lı hastalara göre TNF- $\alpha$  düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma sonunda düşük kilolu KOAH'lı hastalarda yükselen TNF- $\alpha$ 'nın KOAH'da gelişen ka eksinin önemli bir göstergesi olabileceği kanısına varılmıştır. Benzer şekilde Di Francia ve ark.'ları (93) 1994'de, KOAH'lı ka ektik ve normal kilolu hastalarda yaptıkları çalışmada ka ektik KOAH'lı hastalarda TNF- $\alpha$ 'yı normal kilolu KOAH'lı hastalara göre 10 kat daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda gelişen ka ekside TNF- $\alpha$ 'nın moleküler düzeyde etkisine ve geçici yüksekliğine dikkat çekilmesi ve kilo kaybının serum TNF- $\alpha$  gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan 5 yıl sonra Itoh ve ark.'nın ve Eid ve ark.'nın (42,94) çalışmalarında ka ektik KOAH'lı hastalarda TNF- $\alpha$  düzeyi nonka ektik KOAH'lı olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Aynı dönemde Takabate ve ark.'ları da (57) ka ektik KOAH'lı hastalarda TNF- $\alpha$  düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ka ektik ve nonka ektik KOAH'lı hastalar arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (91,95,96). Ayrıca yapılan çalışmalarda kısa süreli anti-TNF- $\alpha$  ajan tedavileri genel olarak KOAH'lı hastalarda etkisiz olarak bulunmuş ve KOAH'lı olgularda TNF- $\alpha$  polimorfizmi de saptanamamıştır (97). Ek olarak Bailey ve ark.'nın (98) 26 stabil KOAH'lı üzerinde yaptıkları çalışmada serum ve balgam TNF- $\alpha$  ile BMI arasında korelasyon izlenmezken KOAH'lı hastalarda serum TNF- $\alpha$  ile sigara öyküsü ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. IL-6 düzeyleri de ka ektik KOAH'lı

hastalarda kontrol grubuna göre hafifce artmış bulunmuş ve bu durum ka eksinin bir sebebi olmaktan daha çok ka eksiyile bir birliktelik olarak yorumlanmış tır.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda serum TNF- ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmış tır. İnflamasyonun göstergesi olarak artmış olduğunu düşünürüz bu sitokinlerin ka eksisi ile olan ilişkisini de belirlemek için, düşük kilolu KOAH'lı olgular ile normal kilolu KOAH'lı olguları karşılaştırdık; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen TNF- seviyelerinin düşük kilolu KOAH'lı olgularda daha yüksek düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir. Ka eksili KOAH'lı hastalarda IL-6 düzeyi ise normal kilolu KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da bize KOAH'da inflamasyona sekonder artan bu sitokinlerin, KOAH'lı olgularda gelişen kilo kaybında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de KOAH'da inflamasyona bağlı olarak artan sitokinlerin tek başına olmasa da çeşitli yollar üzerinden KOAH'da gelişen ka ekside çok yönlü etkisi olduğu ifade edilmektedir (99,100).

Bu sitokinlerin yanında çeşitli hormonların da KOAH'da gelişen ka eksisi üzerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yıng ve ark.'nın (101) 38 KOAH'lı, 24 aylık kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada, KOAH'lı hastalarda plazma TNF- , IL-6 ve ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca BMI'lerine göre de değerlendirildiğinde düşük kilolu KOAH'lı olgularda TNF- , IL-6 ve ghrelin düzeyleri normal kilolu KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada ghrelin düzeyi ile BMI ve FEV<sub>1</sub> arasında negatif korelasyon, TNF- ile pozitif korelasyon saptanmış olup, ka eksili KOAH'lı hastalardaki anabolik ve katabolik dengesizliğin kompensasyonuna yönelik plazma ghrelin düzeyinin artabileceği ve yükselen ghrelin düzeylerinin de anormal pulmoner fonksiyonlarla bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır. Itoh ve ark.'nın (42) 50 stabil KOAH'lı ve 13 aylık kontrol olguda yaptıkları çalışmada, KOAH'lı hastaların BMI'lerine göre 2'ye ayrılması ve plazma ghrelin, TNF- , IL-6 ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için 16 olgunun YVK'sına bakılmış tır. KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre ve düşük kilolu KOAH'lı hastalarda normal kilolulara göre serum ghrelin, TNF- , IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ayrıca ghrelin düzeyi ile BMI arasında negatif korelasyon gözlenirken ghrelin ile proinflamatuvar sitokinler

arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine bu çalışmada plazma ghrelin düzeylerinin residüel volüm (RV) ve RV/TLC arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; kaektik KOAH'lı hastalarda artmış ghrelin düzeyinin kaektinin derecesi ve bozulan pulmoner fonksiyonlarla ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. KOAH'lı hastalarda özellikle de kilo kaybı olanlarda plazma ghrelin düzeyinin arttığı ifade edilen bu çalışmaların aksine, Luo ve ark.'ları (70) tarafından yapılan ve KOAH tanısı olan 29 hasta ile 17 sağlıklı kontrol grubunun değerlendirildiği çalışmada, KOAH'lı grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, TNF- $\alpha$  düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada KOAH'lı grupta ghrelin düzeyleri ile BMI ve YVK arasında pozitif korelasyon, ghrelin düzeyleri ile TNF- $\alpha$  arasında negatif korelasyon saptanmış olup düşük ghrelin düzeylerinin KOAH'da yükselen inflamatuvar mediatörlerin baskılayıcı etkisine bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Deneysel bir çalışmada da ratlarda oluşturulan Romatoid Artrit'de ghrelin düzeyleri düşük olarak saptanmış ve ratlara IL-1 verilmesiyle serum ghrelin düzeyleri azalmıştır (102). Luo ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da KOAH'lı hastalarda serum ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sadece KOAH'lı olguları değerlendirdiğimizde, kaektik KOAH'lı olgularda serum ghrelin düzeyleri normal kilolu KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ve IL-6 seviyesi ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. TNF- $\alpha$  düzeyi de bu grupta yüksek saptanmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. KOAH'lı grupta serum ghrelin düzeyi ile BMI ve YVK arasında pozitif korelasyon saptanırken, ghrelin ile FEV<sub>1</sub> ve TNF- $\alpha$  arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Bu verilere göre KOAH'lı hastalarda genel olarak değerlendirdiğimizde serum ghrelin düzeyinin inflamatuvar markırlara zıt olarak azaldığını, özellikle kilo kaybı belirgin olan KOAH'lı olgularda serum ghrelinin düzeylerinin daha da düşük düzeylerde olduğunu gördük. Bu da bize azalmış serum ghrelininin KOAH'da gelişen kilo kaybının oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmüştür. KOAH sürecinde, azalan solunum fonksiyonları üzerine, diğer nedenlerin yanında kilo kaybının da etkili bir faktör olması beklenirken çalışmamızda BMI ve ghrelin ile FEV<sub>1</sub> arasında ilişki saptanmamıştır.

Serum ghrelin düzeyleri yalnızca proinflamatuar sitokinlerle belirlenemez. Harsch ve ark.'larının (103) çalışmasında plazma ghrelin ve leptin seviyeleri obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yüksek olarak saptanmış ayrıca aynı hastaların sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisinden sonra plazma ghrelin düzeyleri belirgin olarak azalmıştır. Bu da plazma ghrelin düzeylerinin yalnızca BMI ile de ilişim göstermediğini desteklemektedir. Nagaya ve ark.'ları (104) 2005 yılında yaptıkları çalışmada, kronik KOAH'lı hastalara 3 hafta parenteral human ghrelin tedavisi verilmesiyle BMI, YVK, kas gücü ve egzersiz kapasitesinde anlamlı artış oldu. Ayrıca, spirometrik olarak pulmoner fonksiyonlarda ve serum IL-6 ile TNF- $\alpha$  düzeylerinde ise de değişiklik saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada ghrelinin pulmoner fonksiyonlar üzerine belirgin etkisinin olmadığını ancak ghrelinin pulmoner kas ekstremiteleri üzerindeki etkilerinin araştırılması için yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğini kanıtlanmıştır.

Son on yıl içerisinde KOAH'lı hastalarda gözlenen PH'nin gelişiminde hipoksemi majör faktördür görüşü de yaygındır (80). Obezlerde yapılan bir çalışmada sağ ventrikül duvar kalınlığı ile serum ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (105). Sağ ventrikül hipertrofinin KOAH'da da sık görüldüğünü göz önüne alınırsa serum ghrelin düzeylerindeki azalmanın KOAH'daki endokrin ve kardiyovasküler sistem anormallikleriyle ilişkili olabilir. Son yıllarda KOAH'da ortaya çıkan kilo kaybı gibi sistemik etkilerin yanında PH'nin de sitokinler ve ghrelin ile olan ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Joppa ve ark.'nın (80) yaptıkları çalışmada 19 PH olan, 24 PH olmayan toplam 43 KOAH'lı hasta değerlendirilmiş olup ve PH olan KOAH'lı hastalarda PH olmayan KOAH'lılara göre serum TNF- $\alpha$  düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ancak IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada KOAH'daki PH'nin patogenezinde düşük dereceli sistemik inflamasyonun majör rolü olabileceğini kanıtlanmıştır. Klinik olarak in vitro yapılan çalışmalarda hipoksi ve sistemik inflamasyonun pulmoner damarlarda nitrik oksid (NO) üretiminde azalma ve endotelial disfonksiyon gibi benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (106). Bu durum normoksemik KOAH'lı hastalarda gelişen PH patogenezinin de açıklayabilir (81). Nitekim çeşitli çalışmalarda ileri derecedeki KOAH'lı hastaların pulmoner damarlarında ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerin hastalığın erken dönemlerinde de olduğu gösterilmiştir ve damar duvarlarında bulunan inflamatuvar mediatörlerin ve hücrelerin KOAH'da vasküler remodelingden sorumlu oldukları



kanısına varılmıştır (107). Shimizu ve ark.'larının (108) çalışmasında ghrelinin büyüme hormonundan bağımsız olarak endotelden NO salınımını ve endotelial disfonksiyonu arttırdığı öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda ghrelinin potent vazodilatör olduğu gösterilmiştir. Böylece ghrelinin en azından bir iletişim yolu ile vasküler tonusun regülasyonunda rol aldığı ortaya konulmuştur (109-111). Henriques-Coelho ve ark.'nın (68) deneysel PH olan ratlarda rat modelinde, ghrelin üretimini ve ghrelinin pulmoner-kardiyak etkilerini araştırdıkları çalışmada, PH olan ratlarda ghrelinin akciğerden üretiminin aynı kalmakla birlikte sağ ventrikülden olan üretiminde 20 kat artış bulmuşlardır. Eksojen ghrelin verilmesinin ise PH olan umunu, pulmoner arterlerdeki vasküler remodelingi, sağ ventrikül hipertrofisini ve sol ventrikül disfonksiyonunu azalttığı görülmüştür. Ayrıca ghrelinin kardiyak dokuda da üretildiği ve kardiyak afterloadu azaltmak, kardiyak outputu artırmak gibi yararlı etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir. Çalışmamızda BMI'lerine bakılmaksızın değerlendirildiğimizde, PH olan KOAH'lı hastalarda PH olmayan KOAH'lılara göre serum ghrelin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. IL-6 düzeyi ise yüksek olarak bulunmuş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. PH olan kağıtli KOAH'lı hastalarda PH olmayan kağıtli KOAH'lı gruba göre ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, IL-6 düzeyleri ise yüksek olarak saptanmıştır. TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Normal kilolu PH olan grupta PH olmayanlara göre ghrelin düzeyleri arasında ise fark saptanmamıştır. PH olan grupta IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri PH olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda PH olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında PH olan grupların tümünde PH olmayan gruplara göre PaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub> değerleri istatistiksel olarak düşük bulunması ek olarak KOAH'lı iki PH(+) grup arasında ortalama PAB değerleri arasında da fark olmaması bize ghrelinin PH gelişimine ekstra katkı sağlamadığını düşündürmüştür. Bu da hipokseminin PH gelişimindeki rolünü bir kez daha göstermiştir.

Ghrelinin farklı izoformları bulunmaktadır. Bu izoformlar oktanoil zinciri içerip içermemelerine göre iki ana gruba ayrılır. Oktanoil grubu içeren ghrelinin (aktif ghrelin) endokrin etkileri vardır. Buna karşın oktanoil grubu içermeyen (inaktif ghrelin) endokrin etkisi yoktur. Serumda aktif ghrelin total ghrelinin %20'sini oluşturmaktadır. Çalışmamızda aktif ve total ghrelin düzeyleri ölçülmüş, total ghrelin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup aktif ghrelin

düzeyleri kararlaştırılmamıştır. Yapılan literatür taramalarında KOAH'da ghrelinin değerlendirildiği çalışmalarda aktif-inaktif ve/veya total ghrelin olup olmadığı belirtilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki aktif ghrelin düzeyleri tam olarak diğer çalışmalarda karşılaştırılmamıştır.

Sonuç olarak KOAH'da gelişen kilo kaybında başta TNF- $\alpha$  ve IL-6 olmak üzere artmış proinflamatuar sitokinlerin ve azalmış serum ghrelin düzeylerinin katkısı olabilir. Ancak özellikle KOAH'ın sık görülen ve hastalığın morbidite ve mortalitesini belirgin etkileyen komplikasyonlarından olan PH'nin gelişiminde diğer faktörlerin yanında azalmış serum ghrelin düzeylerinin katkısının olmadığı düşünülmüştür. KOAH'lı hastalarda farklı düzeylerde tespit edilen ghrelin düzeylerinin ve ghrelinin KOAH'da gelişen kardiyo-pulmoner fonksiyonları üzerine olan etkisinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. KOAH'daki kilo kaybının mekanizmalarının anlaşılması, bu hastalardaki kilo kaybını önleyecek ve yaşam kalitesini artıracak çeşitli yeni tedavi yaklaşımları açısından faydalı olacaktır.

## 5. KAYNAKLA5.

1. Gobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National heart Lung and Blood Institute/ World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2005 Executive Summary 1-45.
2. Murray CJ, Lopez AD: Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-1442.
3. Murray CJ, Lopez AD: Regional patterns of disability - free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1347-1352.
4. Murray CJ, Lopez AD: Evidence-based healthpolicy-lessons from Global Burden of Disease Study. Science 1996; 274: 740-743.
5. Samurka o lu B. KOAH epidemiyoloji ve risk faktörleri. Saryal Bartu S, Acıcan T (editör). Kronik Obstrüktif Akci er Hastalı ı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006; 16-21.
7. Toraks Derne i Kronik Obstrüktif Akci er Hastalı ı Tanı ve Ted avi Rehberi. Toraks Dergisi 2000: 1;(ek 2): 1-25.
8. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover I, etal. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol 1998; 274: 1908-1913.
9. Yıldırım N. (editör). Akım-volüm halkası. Akci er Fonksiyon Testleri. stanbul Üniversitesi Cerrahpa a Tıp Fakültesi Gö üs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. stanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 41 -53.

10. Demir G, Acıcan T. KOAH'da klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. Saryal Bartu S, Acıcan T, (editorler). Güncel Bilgiler I 1 ında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 35 -48.
11. Calverly PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 8: 6-24.
12. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. The Journal of Infectious Disease 2004; 1: 59-70.
13. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 227-305.
14. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347 -360.
15. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. Thorax 2002; 57: 1067-1070.
16. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects of COPD. Chest 2002; 121: 127-130.
17. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine 2000; 343: 269-280.
18. Georgopoulos D, Anthonisen NR, Symptoms and sign of COPD. In: Cherniack NS, editor. Chronic obstructive pulmonary disease . Toronto, W.B. Saunders; 1999; 357-363.
19. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Franrtzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Respir Dis 1993; 147: 1151 -1156.
20. Calverly PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis 1996; 51: 5 -6.
21. Ketsen S, Chapman KR. Physician perceptions and managements of COPD. Chest 1993; 104: 254-258.

22. Loveridge B, West P, Krygger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 930-934.
23. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948 -968.
24. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-1325.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006; 32 -84.
26. Günen H. KOAH'da klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. Umut S, Erdinç E (editörler). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları*. Bursa: Türk Toraks Derneği Yayınları.. 2008: 83-92.
27. Hansel TT, Barnes PJ. Clinical aspects of COPD. In: Hansel TT, Barnes PJ (editors). *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: The Parthenon Publishing Group, 2004: 77 -115.
28. Günen H. Kronik obstruktif akciğer hastalığında klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. Umut S, Erdinç E, (editörler). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları*. Bursa, Türk Toraks Derneği Yayınları, 2008: 91 -92.
29. Barnes PJ, Shapiro SD, Paulwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672 -688.
30. Gülbay EB, Acıcan T. KOAH'ın sistemik etkileri. Saryal Bartu S, Acıcan T, (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 345-357.
31. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Eng J Med* 1996; 334: 150 -154.

32. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999; 130: 578 -581.
33. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease; the pulmonary cachexia syndrome. *Clin Chest Med* 1997; 18: 547 -556.
34. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-966.
35. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
36. Landho C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-1861.
37. Baarends EM, Schols AMWJ, Pannemans DLE, Westertept KR, Wouters EFM. Total free living energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 549 -554.
38. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21 ; 753-762.
39. Sridhar MK. Why do patients with emphysema lose weight? *Lancet* 1995; 345: 1190-1191.
40. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate in normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 882 -885.
41. Kelsen SG, Cordova FC. Nutritional Support in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. In: Cherniack NS, Altose MD, Homma I (editors). *Rehabilitation of the patient with respiratory disease*. New York: McGraw-Hill Companies, 1999: 401-415.

42. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, et al. Elevated Plasma Ghrelin Level in Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Res Crit Care Med* 2004; 170: 879 -882.
43. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH. Exercise capacity and ventilatory circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
44. Agusti AGN, Barbera JA. Chronic pulmonary disease: chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1994, 49: 924 -932.
45. Ekman I, Eksrand L, Schaufelger M. Pulmonary oedema - A life threatening disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6: 259 -264.
46. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, Yamaguchi K, Yamasa T, Hamabe S, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary disease. *Jpn Heart J* 2001; 42: 483 -493.
47. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S, Arias M, Barasch E., Kang SH. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001; 95: 96-100.
48. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, Andrea D, Minini M et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc echocardiogr* 2001; 14: 970 -976.
49. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350-355.
50. Karabıyıklı G. KOAH'da pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale. Bilgiç H., Karada M. (editörler) Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları. Bursa: Toraks Derneği Kitapları, 2008: 256 -268.
51. Eri B, Acıcan T. KOAH'da patogenezi ve inflamasyon. Saryal Bartu S, Acıcan T (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 21 -34.

52. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50-59.
53. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC (editors). *Asthma and COPD. Basic mechanisms and clinical management*. London. Academic Press; 2002: 260-271.
54. De Boer WI. Cytokines and therapy in COPD: a promising combination? *Chest* 2002; 121: 209-219.
55. Godoy DI, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Roger RM. Elevated TNF - production by peripheral blood monocytes of weight -losing COPD patients. *Am J Crit Care Med* 1996; 153: 633-637.
56. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-1219.
57. Takabatake N, Nakamura H, Minanilhaba O, Nage M, Inoue S, Kagaya S, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1314-1319.
58. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J* 2001; 15: 1169-1180.
59. Yıldırım N. KOAH'da enflamasyon ve izlem. Umut S, Yıldırım N, (editörler). *KOAH seminer notları*. İstanbul: 2002: 13-24.
60. Ebisui C, Tsujinaka T, Morimoto T, Kan K, Iijima S, Yano M, et al. Interleukin-6 induces proteolysis by activating intracellular proteases (cathepsins B and L, proteasome 9) in C2C12 myotubes. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89: 431-439.
61. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.



62. Wedziche JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Tromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
63. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
64. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Hiroshi I, Akihiro Y, Masaki H, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
65. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone deficient adults before and after growth hormone replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1671-1676.
66. Bark TH, McNurlan MA, Lang CH, Garlick PJ. Increased protein synthesis after acute IGF-I or insulin infusion is localized to muscle in mice. *Am J Physiol* 1998; 275: 118-123.
67. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
68. Henriques-Coelho T, Correia-Pinto J, Roncon-Albuquerque R Jr, Baptista MJ, Lourenco AP, Oliveira SM, et al. Endogenous production of ghrelin and beneficial effects of its exogenous administration in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2885-2890.
69. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 23: 2034-2038.
- 70 Luo FM, Liu XJ, Li SQ, Wang ZL, Yuan YM. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2005; 21: 793-798.

71. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, mazu M, Okumura H, Hosoda H, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 774–778.
72. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
73. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropim bromide *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
74. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
75. Veldee MS. Nutrition .In: Burtis CA, Ashwood ER,eds. *Tietz Textboo k of Clinical Chemistry*. 2. edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 1236-1274.
76. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 16.
77. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonal e in chronic obstructive pulmonary disease Part one. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833 –852.
78. Prichard JS. Pulmonary hypertension. In:Wetherall textbook of medicine. Wetherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, (editörs). Oxford: Oxford University Pres, 1996: 2505-2514.
79. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of t he european society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243 -2278.
80. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension *Chest* 2006; 130: 326 -333.

81. Aydın S, Geckil H, Zengin F, Ozercan I, Karata F, Ozkan Y, et al. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006; 27: 1286-1292.
82. Stankiwicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Plusa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with COPD and bronchial asthma. *Mediators inflammation* 2002; 11: 307-312.
83. Wang S, Xu F, Chen Y. Detection and significance of IL -8, 6, TNF-alpha in sputa from patients with COPD. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 465-467.
84. Deveci F, Ihan N, Erdem E. , Muz M.H. Plasma leptin concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005; 6: 139-144.
85. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Burman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with COPD: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-1224.
86. Song W, Zhao J, Li Z. IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with COPD. *Chin Med J (Eng)* 2001; 114: 1140-1142.
87. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ. High levels of IL -6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1299 - 1302.
88. Dantzer R. Cytokine induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 222-234.
89. Hart BL. Biological basis of the behaviour of sick animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1988; 12: 123-137.
90. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622-634.
91. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.

92. Karada F, Kirdar S, Karul A, Ceylan E. The value of C –reactive protein as a marker of systemic inflamamation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 104-108.
93. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor - levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-1455.
94. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414 -1418.
95. Yang Yi-meng, Sun Tie-ying and LIU Xin-min. The role of serum leptin and tumor nekrosis factor-alpha malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients *Chin Med J* 2006; 119: 628-633
96. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interle ukin 1 -511 single nükleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1059 -1064.
97. Van der Vaart H, Koeter GH, Postma DS, Kauffmann HF, Hacken NHT. First study of inxlimab treatmennt in patients with choronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 465-469.
98. Ba yi it , Yıldız F, Yıldırım E, Boyacı H, Ilgazlı A. Astımlı ve KOAH'lı hastalarda vücut kitle indeksi ile balgam ve serum TNF - düzeyi arasındaki ili ki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52: 256-261.
99. Van Helvoort HA, Heijdra Y, Thijs HMH, Vina J, Wanten GJA, Dekhuijzen PNR. Exercise –induced systemic effects in muscle - wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1543 -1552.
100. Solary E, Dubrez L, Eymin B. The role of apopitosis in the pathogenesis and treatment of diseases. *Eur Respir J* 1996; 9: 1293 -1305.
101. Ying BW, Song XB, Fan H, Wang LL, LI YS, Cheng H, Wen FQ. Plasma ghrelin levels and weight loss in Chinese Uygur patients with Choronic Obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2008; 36: 1371 -1377.

102. Otero M, Noguerias R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rat. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 89: 2136-2141.
103. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlin PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251 -257.
104. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1187-1191.
105. Tritos NA, Kissinger KV, Manning WJ, Danias PG. Association between ghrelin and cardiovascular indexes in healthy obese and lean men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 60-61.
106. Ziesche R, Petkov V, Williams J, Zakeri SM, Mosqöller W, Knöfler M, Block LH. Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in human pulmonary arterial tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12478-12483.
107. Falk JA, Martin UJ, Scharf S, Criner GJ. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema *Chest* 2007; 132: 1476 - 1484.
108. Shimizu Y, Nagaya N, Teranishi Y, Imazu M, Yamamoto H, Shokawa T, et al Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone -independent mechanisms in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 830 -835.
109. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1430-1435
110. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin -1. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 1146-1152.

111. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakaqawa E, Oya H, Kanqawa K.  
Vasodilatory effects of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. J  
Cardiovas Pharmacol 2002; 39: 779-783.

## 6.ÖZGEÇM

1974 yılında Tokat'ın Zile ilçesinde doğdum. İlk-orta ve lise öğrenimimi Zile'de tamamladım. 1992 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 1999 yılında mezun oldum. Mart 2000-Temmuz 2003 tarihleri arasında Zile İlçesi Özyurt Köyü Sağlık Ocağı ve 112 acil servisinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Temmuz 2003 ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD'de ara tırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen görevime devam etmekteyim. Orta derecede İngilizce bilmekteyim. Evli ve bir kız çocuğu annesiyim.