

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**STABİL VE ATAKTAKİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI (KOAİ) TANILI BİREYLERDE SİSTEMİK
İNFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER**

Dr. Sibel ARSLAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**STABİL VE ATAKTAKİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI (KOAH) TANILI BİREYLERDE SİSTEMİK
İNFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER**

Dr. Sibel ARSLAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2010

Etik Kurul Onay Tarihi: 07.04.2009

Sayısı: İAEK 8/1

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen değerli hocalarım; bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, sevgi dolu kalbi, mütevaziliği ve pozitif enerjisi ile bizlere örnek olan, tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Füsun Yıldız' a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı' ya, Sayın Doç. Dr. Haşim Boyacı' ya ve her zaman her konuda ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili ablamız Sayın Doç. Dr. İlknur Başyiğit' e;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Aysun Şengül' e, Dr. Kübra Gacar' a, Dr. Aslı Zembat Balaban' a, Dr. Aysel Karğı' ya, Dr. Gonca Örnek Doğru' a, Dr. Esra Kuşlu Uçar' a, Dr. Yusuf Taha Güllü' ye, Dr. Nesrin Turhan' a ve Dr. Tuğba Aşlı' ya;

Servis hemşire, sekreter ve personel ekibine, SFT teknisyenimiz Songül Kurt' a;

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime; her zaman sevgi, destek ve sabırla yanımda olan sevgili eşim Bülent' e ve canım kızım Deniz' e;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Sibel ARSLAN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
BULGULAR	44
TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	60
ÖZET	62
ABSTRACT	63
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

s-CRP: Serum C Reaktif Protein

ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)

FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

SFT: Solunum fonksiyon testi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BOLD: Burden of Lung Disease Initiative - Akciğer Hastalığı Yüğü Girişimi

DALY: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı

α -1 AAT: α -1 Antitripsin

BHR: Bronş hiperreaktivitesi

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

IL: İnterlökin

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

LTB₄: Lökotrien-B₄

CCL: CC-kemokin ligand

CCR: CC-kemokin reseptör

CXCL: CXC-kemokin ligand

IFN- γ : İnterferon gama

TGF- β : Transforming growth faktör beta

MMP: Matriks metalloproteaz

SLPI: Sekretuvar lökoproteinaz inhibitör

VKİ: Vücut kitle indeksi

TEE: Total enerji tüketimi

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim

ERS: European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği)

BTS: British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

AKG: Arter kan gazı

EKG: Elektrokardiyografi

AFY: Akut faz yanıtı

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

HbA₁C: Hemoglobin A₁C

BNP: Brain natriüretik peptit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: KOAH patogenezine katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler.....	17
Şekil 2: KOAH’da sistemik inflamasyon ve komorbiditeler.....	24
Şekil 3: Fibrinojenden pıhtı oluşumu mekanizması.....	39
Şekil 4: KOAH’lı bireylerdeki komorbidite sayıları.....	46
Şekil 5: Stabil dönem ve atakta CRP düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 6: Stabil dönemde ve atakta fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 7: Stabil dönem ve atakta kolesterol, trigliserit, HDL, VLDL, LDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 8: Stabil dönem ve atakta hemoglobin düzeyinin karşılaştırılması	49
Şekil 9: Stabil dönem ve atakta hematokrit düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Şekil 10: Stabil dönem ve atakta HbA ₁ C düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Şekil 11: Stabil dönem ve ataktaki açlık kan şekeri düzeyleri.....	51
Şekil 12: Stabil dönem ve atakta BNP düzeylerinin karşılaştırılması	51
Şekil 13: KOAH’lı bireyler ile kontrol grubunun kemik mineral dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması	52

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.....	6
Tablo 2: AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar.....	10
Tablo 3: KOAH'da patolojik değişiklikler	14
Tablo 4: KOAH'da inflamasyon	19
Tablo 5: KOAH'da atağa yol açan bazı etyolojik faktörler	30
Tablo 6: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Türk Toraks Derneği Ulusal Uzlaşım raporuna göre fonksiyonel yönden KOAH'ın sınıflandırılması.....	33
Tablo 7: Akut faz proteinleri	37
Tablo 8: KOAH'lı bireylerin demografik özellikleri.....	44
Tablo 9: KOAH'lı bireylerin vücut kitle indekslerine göre dağılımı	44
Tablo 10: Amfizem olanlar ile amfizem olmayanların vücut kitle indeksleri....	45
Tablo 11: KOAH'lı bireylerin evrelere göre dağılımı ve atak sıklığı	45
Tablo 12: Evrelere göre komorbidite sayıları	46
Tablo 13: Evrelere göre CRP, fibrinojen düzeyleri	48
Tablo 14: KOAH'lı bireylerden koroner arter hastalığı olanlar ile koroner arter hastalığı olmayanlarda fibrinojen düzeyi	48
Tablo 15: Kemik mineral dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması.....	52

STABİL VE ATAKTAKİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) TANILI BİREYLERDE SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KOMORBİDİTELER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu, akciğerlerde oluşan inflamatuvar yanıtın neden olduğu, ilerleyici hava akımı sınırlanması ve tekrarlayan ataklar ile karakterize bir hastalıktır (1).

KOAİ tüm dünyada önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde KOAİ dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde 4. sırada yer almaktadır ve önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi artışlar olacağı tahmin edilmektedir (2).

KOAİ akciğerde küçük ve büyük hava yollarını, akciğer parankimini, pulmoner vasküler yatağı etkilerken; kardiyovasküler sistemi, endokrin sistemi, böbrekleri, hematolojik sistemi de etkilemekte, hatta uykuda da birtakım değişikliklere sebep olmaktadır. Kısacası KOAİ bugün sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (3,4).

Sistemik inflamatuvar bir hastalık kabul edilen KOAİ belirtilerinin ortaya çıkmasında çeşitli inflamatuvar hücreler ve bunlardan salgılanan mediyatörler rol oynar. Öncelikle akciğerleri etkilese de KOAİ'daki inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları bulunmasından yola çıkarak bu çalışmada stabil dönem ve ataktaki hastalarda; inflamasyonu iyi kantite eden serum C reaktif protein (s-CRP) ve fibrinojenin inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini ve eşlik eden komorbiditeleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

2.1.1. Tanım

KOAH, başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan; tam olarak geri dönüşü olmayan, kısmen reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (5).

Amerikan Toraks Derneği (ATS) KOAH'ı kronik bronşit ve amfizeme bağlı progresif hava akımı kısıtlanması olarak tarif etmektedir. KOAH'lı olgularda kronik bronşit ve amfizemden biri veya çoğunlukla ikisi bir arada yer alır. Kronik bronşit klinik olarak tanımlanırken, amfizemin tanımı patolojik ve anatomik olarak yapılmaktadır (6). Kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl ve her yıl en az üç ay süre ile öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır ancak bu yakınmalara sebep olacak başka bir hastalık bulunmaması gerekir. Buradaki hava akımı kısıtlılığının temel nedeni çapları 3 mm'den küçük olan hava yollarının hastalığıdır. ATS küçük hava yolu hastalığını; terminal ve respiratuvar bronşiyollerde inflamasyon, hava yolu çapında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşiyal epitelde goblet hücre metaplazisinin mevcudiyeti olarak tanımlamıştır (6). Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (6).

KOAH daha çok uzun süredir sigara içen orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanmayla ilişkili bir dizi başka hastalık da

vardır (4). KOAH'ın kendisi de önemli akciğer dışı (sistemik) etkiler yaparak, ek hastalıklara yol açabilir (4). Dolayısıyla, KOAH tedavisi planlanırken ek hastalıklara ve bunların yaşam kalitesi üzerindeki etkisine özel bir dikkat gösterilmelidir. Kronik hava akımı kısıtlaması bulunan bütün hastalarda dikkatli bir ayırıcı tanı ve ek hastalıkların şiddetine ilişkin kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Prevelans, mortalite, morbidite

KOAH, toplum ve sağlık hizmeti sistemleri üzerine önemli bir etki gösteren, yüksek prevalansa sahip bir hastalıktır (7). KOAH'da semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti ve hatta varlığı arasında zayıf bir ilişki vardır. Hastalığın yavaş seyirli oluşu, akciğer fonksiyonlarında %50'ye varan kayıplar geliştikten sonra klinik semptomların ortaya çıkması, hastaların semptomlarına adapte olmaları, doktorların hastalık ve semptomları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve çoğu sağlık kuruluşunda spirometrenin bulunmaması hastalığın teşhisinde yetersizliğe neden olmaktadır (3). Hastalık klinik olarak belirgin hale gelip, hasta bir sağlık kurumuna başvurana kadar teşhis edilemediğinden; elde edilen prevalans ve morbidite verileri hastalığın toplumdaki gerçek yaygınlığını ve önemini yansıtmamaktadır (5). Havayolu obstrüksiyonu tanımlarındaki farklılıklar, prevalans tahminlerinde büyük değişikliklere neden olmaktadır (8). Havayolu obstrüksiyonu tanımında, postbronkodilatör FEV₁ (Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü), FVC (Zorlu vital kapasite) ve FEV₁/FVC ≤ %70 sabit oranının kullanılması genç erişkinlerde yanlış negatifliklere, 50 yaşın üzerindeki bireylerde yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (9,10,11). Bu durum, postbronkodilatör FEV₁/FVC değeri için sabit oran yerine normalin alt limiti kullanılması önerilerini getirmiştir (12,13). Ancak topluma dayalı çalışmalarla, daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (4).

KOAH, dünyanın her yerinde görülmesine rağmen tütün ürünlerinin kullanımının yoğun olduğu toplumlarda daha büyük sağlık sorunu oluşturmaktadır (14).

KOAH daha ziyade orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Erkeklerde daha fazla görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH'a neden olan faktörlere daha fazla maruz kalmalarıyla izah edilmektedir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasına paralel olarak morbidite ve mortalitede cinsiyete bağlı bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülebilir (15).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 600 milyon KOAH hastası bulunmaktadır ve her yıl 2,3-3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (16). KOAH, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) önde gelen 4. ölüm nedeni olmuştur. 1966-1986 yılları arasında yaşa göre düzenlenmiş KOAH nedenli ölüm hızları %7'lik bir artış göstermiştir. 1990 yılında tüm dünyada KOAH en sık görülen 6. ölüm sebebi iken 2020'de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir (17).

KOAH prevalansı erkeklerde 9,34/1000 ve kadınlarda 7,33/1000 olarak hesaplanmıştır (18). Ancak bu tahminler tüm yaş gruplarını içermekte ve ileri yaşlardaki gerçek KOAH prevalansını olduğundan daha düşük olarak öngörmektedir (6,19). ABD'de 1996 yılında 16 milyon KOAH hastası olduğu bildirilmiş, gerçek sayının ise 30-35 milyon olduğu tahmin edilmiştir. 1982-1997 yılları arasında KOAH hastalarında %41 artış olduğu bilinmektedir (5). Yapılan çalışmalar KOAH hastalarının sadece %25 kadarının bir sağlık kuruluşunca bilindiğini göstermektedir.

Son yıllarda KOAH'ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla Akciğer Hastalığı Yüku Girişimi (Burden of Lung Disease Initiative, BOLD) oluşturulmuştur. Güney Amerika'nın değişik ülkelerinde yapılan PLATINO çalışması ve BOLD grubunun Adana, Avusturya, İzlanda ve Polonya'da yaptığı çalışmalar daha önce sanılanın aksine KOAH prevalansının %10'ların üstünde olduğunu göstermektedir (20-24).

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. KOAH'ın prevalans, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgilerimiz, gelişmiş ülkelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bununla beraber ülkemizde yaklaşık 2,5-3 milyon kadar KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (3, 25). 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir (26). Aralık 2003-

Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında; bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları, Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 20 civarında olduğunu göstermektedir (21). Son verilere göre 2000 yılında 156.354 hasta bu grup hastalıklarla hastaneden taburcu edilmiş, 1.886 hasta kaybedilmiştir. Ancak bu sayılar bile KOAH'ın ülkemizdeki gerçek önemini göstermekten çok uzaktır (5).

Sağlık Bakanlığı ve DSÖ'nün 2000 yılında yürüttüğü bir çalışmada KOAH Türkiyedeki ölüm nedenleri içinde 3. sırada yer almaktadır. Bu tüm ölümlerin % 5,8'ini oluşturmaktadır. Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin % 7,8'i) kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin % 3,5'i). Bu veriler ülkemizde her yıl yaklaşık 26 bin kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir (6).

KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır (16). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY olması beklenmektedir.

Giderek bir pandemi halinde tüm dünyayı saran bu ciddi halk sağlığı sorunu, büyük ölçüde kronik tütün dumanı zehirlenmesi ile ilişkilidir. İleri yaşlarda ve tütün kullanıcılarında daha sık görülen hastalığın, çok yönlü ve ciddi bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri konakçıya ait faktörler ve çevresel maruziyetler olarak ayrılmıştır. KOAH için risk faktörleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri (5)

A. Çevresel faktörler	B. Konakçıya bağlı faktörler
1- Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara	1- Genetik faktörler Alfa-1 antitripsin eksikliği
2- Mesleki karşılaşmalar	2- Yaş
3- Hava kirliliği Dış ortam İç ortam	3- Cinsiyet
4- Sosyoekonomik faktörler	4- Hava yolu aşırı cevaplılığı
5- Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	5- Atopi
6- İnfeksiyonlar	6- Etnik faktörler
	7- Düşük doğum ağırlığı

A. Çevresel Faktörler

Sigara

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içimi sorumlu olup, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı bilinmektedir. KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (27).

Sigara içicilerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20'sinde KOAH gelişmektedir. Bu durum bazı sigara içicilerinin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir. Yapılan son çalışmalarda, kadınların sigara içiminin zararlı etkilerine karşı erkeklerden daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (28).

Sigaranın etkileri, sigara içme yoğunluğu [günde içilen sigara miktarı (paket) × sigara içme süresi (yıl)] ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde solunum sistemi semptomları ve solunum fonksiyon testi (SFT) anormallikleri daha sık, FEV₁'deki yıllık azalma daha hızlı, mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır (24). Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, yıllık FEV₁ kaybında azalma ve solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (27).

Pasif sigara içimi ile ilgili yapılan çalışmalarda anne-babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü ve akciğer fonksiyon testlerinde küçük fakat ölçülebilir düzeyde bozulma geliştiği bildirilmiştir (27).

Mesleki Karşılaşma

Mesleksi maruziyet KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yoğun ve uzun süreli karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığın, FEV₁ azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de eklenirse, KOAH gelişme riski belirgin olarak artar (5). Mesleki riskler arasında, kadmiyum, silika ve tozlarla karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır. Madenlerde, fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde çalışanlarda ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir (27).

Hava Kirliliği

Ev içi ve dış ortam kirliliği KOAH morbiditesini artıran risk faktörleri arasındadır. Büyük kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Ancak hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü, sigaraya göre oldukça azdır (5). Hangi spesifik ajanların zararlı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte 10 µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalmanın KOAH gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (29). Havada

nitrik oksit, karbonmonoksit, sülfürdioksit, duman ve radyoaktivite düzeyleri arttıkça atakla acil servislere başvurular artmaktadır. Sigara içiciliği ve hava kirliliği arasında da etkileşim olabilir (5).

Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass) akciğerler için irritan özelliğindedir. Bu yakıtlar nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler gibi maddelerin oluşumuna yol açarak KOAH gelişimine katkıda bulunabilirler (5).

Sosyoekonomik Durum

KOAH morbidite ve mortalitesinin eğitim ve gelir düzeyi düşük gruplarda daha yüksek olduğu ve bu kesimlerde KOAH tanısı ile hastaneye başvuruların 3 kat arttığı bildirilmiştir (30). Ayrıca bu gruptaki kadın ve erkeklerin akciğer fonksiyonlarının yüksek gelir grubundaki kadın ve erkeklerden daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (30). Nedeni tam olarak belli olmasa da bu durum, dış ve iç ortam hava kirliliği, bedensel işlerde çalışma, sigara içimi, beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları gibi faktörlerle bağlantılı olarak düşünülmektedir. Kötü yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (5).

Solunum Sistemi İnfeksiyonları

Solunum sistemi enfeksiyonlarının, KOAH patogenezinde ve hastalığın ilerlemesindeki rolü tartışmalıdır. Çocukluk döneminde özellikle de yaşamın ilk yıllarında geçirilen solunum yolu viral enfeksiyonlarının (adenovirüs, RSV), erişkin dönemde kronik solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyonlarında anormallik gelişmesine neden olabileceği gösterilmiştir (27).

Son yıllarda latent viral enfeksiyonların KOAH patogenezindeki önemi tartışılmaktadır. Adenovirüs enfeksiyonundan sonra latent adenoviral DNA'nın uzun yıllar akciğerde kalabileceği gösterilmiş ve bu durumun sigara içicilerinde havayolu inflamasyonunu arttırabileceği ve hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür (31).

Beslenme

Diyetle antioksidan özellikteki vitaminlerin (A,C,E vitaminleri) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınmasının KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Balıkyağından zengin diyetin KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır (27). Diyetlerine α -tokoferol ve β -karoten eklenen KOAH'lı bireylerin semptomlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı, fakat sebze ve meyvelerle alınan A ve E vitaminlerinin yararlı etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (32). Ancak, beslenmenin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemede güçlük vardır. Çünkü, şimdi veya geçmişte alınan diyet ile ilgili gerçek ve kapsamlı bilgi edinmek oldukça güçtür. Diyetin yaşamın hangi döneminde önemli rol oynadığı da bilinmemektedir (33).

B) Konakçıya Bağlı Faktörler

Genetik Faktörler

α -1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

Sigaranın, KOAH gelişmesinde major risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir (5). Kesin olarak kanıtlanmış tek genetik risk faktörü α -1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Konjenital α -1 antitripsin eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (33). Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğerler üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (5).

Karaciğerde hepatositlerden sentezlenen AAT'nin eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan pleomorfik bir gendeki mutasyona bağlıdır. Bu genin 75'ten fazla

alleli bilinmektedir. Normal AAT alleli M tipi olup, toplumun % 90-95'i homozigot PiMM özelliktedir. S alleli % 2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece % 1 oranında rastlanan PiZZ alleli amfizem gelişiminde halen, bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin % 95'inden fazlası bu fenotipik özelliğe sahiptir. Bu kişilerin yarısından fazlası akciğer hastalığından kaybedilmektedir. AAT'nin koruyucu etki sağlaması için normal serum düzeyinin (150-350 mg/dL) en az % 35'i kadar olması gerekir. PiZZ ve PiZ fenotipindeki kişilerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır (5).

Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Amfizem panasiner tiptedir ve genellikle akciğerin alt loblarında görülür. AAT tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve Pi tiplendirmesi ile doğrulanır (18). AAT eksikliğini düşündüren ve bu testlerin yapılmasını gerektiren klinik durumlar Tablo 2'de verilmiştir .

Tablo 2: AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar (5)
1-Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2-Elli yaşın altında başlayan KOAH
3-Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
4-Akciğer tabanlarında belirgin amfizem
5-Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım
6-Ailede AAT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7-Risk faktörü olmaksızın siroz

Ailevi ve Olası Genetik Risk Faktörler

KOAH gelişiminde ailevi ve genetik faktörlerin rolü tartışmalıdır. Evlerde yemek pişirmede kullanılan doğalgaz, ısınmada kullanılan odun sobaları, yetersiz havalandırılan evler ve solunum yolu infeksiyonlarının hastalığın ailevi geçişine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak ailevi geçişin genetik mekanizmaları henüz bilinmemektedir (27).

KOAH tanılı bireylerin akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşit insidansının yüksek olması, akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişki olması, genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyonun azalması, dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden benzerlik olması, genetik duyarlılığın KOAH gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogenezinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsızdır ve KOAH gelişmesi üzerinde etkili fonksiyonel genetik varyantlar (α -1 antitripsin eksikliği dışında) saptanamamıştır (34)

Cinsiyet, Irk

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, erkeklerde KOAH prevalans ve mortalitesinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın, cinsiyetler arasında hastalık gelişimi yönünden bir duyarlılık farkından mı, yoksa çevresel etkenlerle karşılaşmadaki farklılıktan mı kaynaklandığı çok iyi bilinmemektedir. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (27). Zira gelişmiş ülkelerde son yapılan çalışmalar, prevalansın her iki cinsiyette eşitlenmekte olduğunu göstermektedir (5). Ayrıca sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (28). KOAH'da mortalite oranlarının beyaz ırkta, diğer ırklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (5).

Düşük Doğum Ağırlığı

Akciğer gelişimi, gebelik süresince oluşan etkiler, doğum ağırlığı ve çocukluk çağındaki maruziyetlerle ilişkili bir süreçtir. Annelerin gebelikleri sırasında sigara içmesi fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların,

yetişkin dönemde düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları ve bu kişilerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (5).

Bronş Hiperreaktivitesi (BHR)

Atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığının KOAH için risk faktörü olduğu görüşü halen tartışmalıdır. “Hollanda hipotezi” olarak ileri sürülen bu görüş kesinlik kazanmamıştır. Buna göre KOAH’ın bazı ailelerde daha sık görülmesinden, atopiyi belirleyen genler sorumlu olabilir ve sigara içimi gibi dış kaynaklı bir faktörün etkisiyle de kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır (8). Ancak sigara içimi, IgE, deri testleri ve BHR ile semptomlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve bu konuda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (27).

2.1.4. PATOLOJİ

KOAH’daki patolojik tabloyu, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Buna ek olarak hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (35).

A. Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütesinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliklere yol açmaktadır. Epitelyal değişiklikler arasında; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış

meydana gelir. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosilyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur (4, 35, 36).

Yapılan son çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfositlerin ve makrofajların yoğun olduğu bir inflamasyon varlığı bildirilmiştir. CD8⁺ T lenfositlerin hakim olduğu inflamasyonda, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon bronş duvarında fibroblast birikimi ve fibrotik değişiklikler ile sonlanabilir, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açabilir (4,35).

B. Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, daralma ve bükülme gibi bulgular görülür (4,35).

C. Akciğer Parankimi

Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan amfizem KOAH'da akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir. Destruktif olay hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir (4).

D. Pulmoner Damarlar

KOAH'da uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı vakalarda diyafragma atrofisi de görülebilir (37).

Tablo 3: KOAH’da patolojik değişiklikler (38)

	Hücresel infiltrasyon	Yapısal değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve iç çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD8 T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (İç çapı<2mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD8T lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B Lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/ hafif ve alevlenmelerde)	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşiyoler fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (Solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD8 T lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Mediyal hipertrofi (daha az) Adventisyal inflamasyon

2.1.5. PATOGENEZ

KOAH’daki kronik inflamasyonun başlıca sorumlusu olan inflamatuvar hücreler, akciğerin farklı anatomik bölgelerinde farklı oranlarda bulunur.

İnflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar.

1. İnflamatuvar Hücreler ve Etkileri

Makrofajlar

Makrofaj sayısı; hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH inflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır (39).

Nötrofiller

KOAH'da nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar (39).

T lenfositler

KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8⁺ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4⁺ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur (39).

B Lenfositler

Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (39).

Eozinofiller

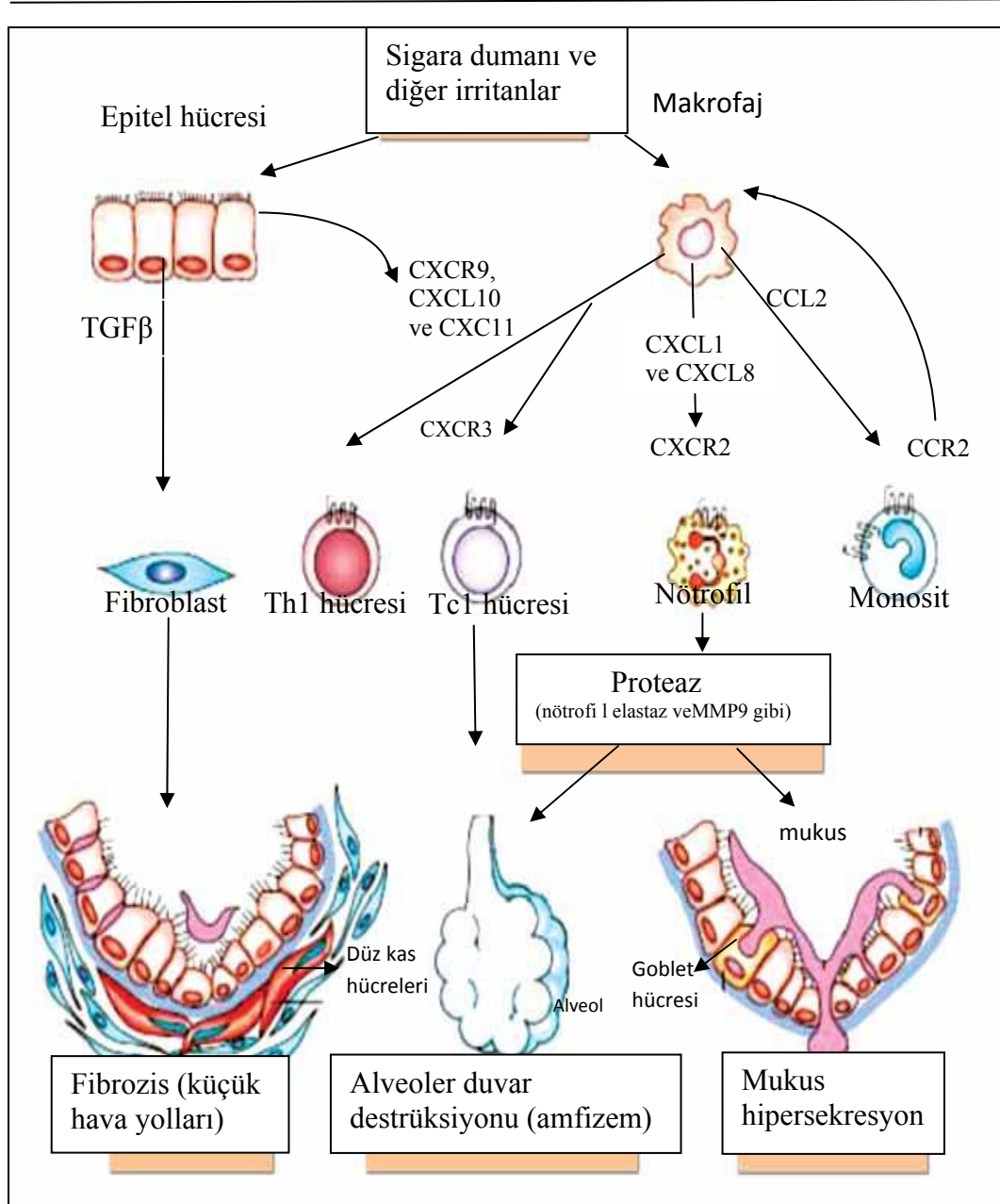
Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. İnflamatuvar hücrelerden makrofaj, nötrofil ve T lenfosit sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir (39).

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2), periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8) CCR2 reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur (Şekil 1).

2. Yapısal Hücreler

Hava yolu epiteli: Önemli bir sitokin kaynağı olan epitel, sigara dumanı ve iritanlarla aktive olur.

Fibroblastlar: Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matriks artışına ve fibroze neden olur (39).



Şekil 1: KOAH patogenezine katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler (39).

3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, 2) mukus hipersekresyonu yaparak, 3) antiproteazları inaktive ederek, 4) direkt proteazların etkinliğini arttırarak, 5) plazma eksudasyonuna neden olarak, 5) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu arttırarak, akciğer patogeneziine katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (39).

4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu ile proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu arttırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; α -1antitripsin, sekretuvar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörüdür (39).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteazlar, inflamatuvar hücre ve mediyatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (5).

2.1.6. KOAH'DA İNFLAMASYON

Tablo 4: KOAH'da inflamasyon	
1. Pulmoner inflamasyon	2. Sistemik inflamasyon
A - Santral ve periferik solunum yolları duvarında ve lümeninde	A - Çizgili kaslarda
B - Parankimde	B - Sistemik arter ve venlerde
C - Pulmoner damarlarda	C - Periferik kanda

2.1.6.1. KOAH'da pulmoner inflamasyon

KOAH gelişiminde en önemli nedenler; sigara içimi, zararlı gaz ve partiküllere maruz kalmaktır. KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonu, periferik ve santral hava yolları, akciğer parankimi hatta pulmoner arterlere kadar uzanan inflamasyona sekonder gelişen hücresel ve yapısal değişikliklere bağlıdır. Bugün için belirgin hava yolu obstrüksiyonu olmaksızın sigara içiminin tüm trakeabronşiyal ağaç ve diğer sistemlerde inflamasyona neden olduğu kabul edilmektedir (40). Sigara içimi ile birlikte ilk olarak sigara dumanındaki zararlı partiküllere bağlı direkt akciğer dokusu harabiyeti ve termal hasar ortaya çıkar. Daha sonra alveoler makrofajların, nötrofillerin direkt aktivasyonu sonucu oksidan-antioksidan, proteaz-antiproteaz dengenin bozulması ve 'inflamasyon' ile patogenezi süreci devam eder. Sigara içenlerin santral hava yolu duvarında CD8⁺ lenfositler ve makrofajlar, lümeninde ise daha çok nötrofiller artar. Periferik hava yollarında ise mononükleer hücreler ve makrofaj kümeleri hakimdir. Nötrofiller ayrıca mukus hipersekresyonuna neden olan

bronşiyal bezlerde de artmaktadır. Epitel hücreleri yanı sıra eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler, B lenfositler de bu inflamasyonda rol alır (41).

Oksidan-antioksidan sistemdeki dengenin bozulması sigaranın akciğer hasarlanması ile ilgili en bilinen etkisidir. Sigara içimi, antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açar, yüksek konsantrasyonda reaktif oksijen radikallerinin salınımına neden olur. Artmış reaktif oksijen radikalleri; lipid peroksidasyonu, nötrofil sekestrasyonu, antiproteazların inaktivasyonu, stresle ilgili genlerin transkripsiyonuna, aynı zamanda hava yolu epitel hücreleri, alveollerde ciddi hasarlanma ve yıkıma, sistemik dolaşıma taşması ile de akciğer dışı etkilerin ortaya çıkmasına ve TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β (interlökin 1 beta) gibi sitokinlerin salınımına neden olur (42). TNF- α 'nın inflamatuvar süreçte; lökositler ve epitel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış, diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, anjiogenezi tetikleme gibi birçok düzeyde fonksiyonu bulunur. İnflamatuvar yanıtı sınırlayan inhibitör sitokinler; IL-10, TGF- β , IL-11 ve IL-1 reseptör antagonistidir. Normal fizyolojik koşullarda, antiproteazlar proteazlar ile denge halindedir. Sigara dumanı, akciğer dokusunda bazı antiproteazları inaktive etme kapasitesine sahiptir. Böylece normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Ancak, ekstrasellüler matriksin parçalanmasına neden olan mekanizmalar bugün için tam olarak anlaşılmış değildir. Serin proteazlar (örn. nötrofil elastaz) ve metalloproteinazlar (örn. matrix metalloproteinaz) amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadırlar (43). İnflamatuvar hücreler tarafından proteolitik enzimlerin salınımı proteaz/antiproteaz dengesizliğine neden olmaktadır. Hastalığın ilerlemesi, akciğerlerde inflamasyonun yoğunlaşmasına neden olur.

Kronik inflamasyonda alveoler septalarda yeniden yapılanma, intersitisyel kalınlaşma, makrofaj ve fibroblastlarda artış saptanır. Kronik inflamasyonda mukozal fibroblastlar, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β sorumlu tutulmaktadır. TGF- β , hücresel proliferasyonu, ekstrasellüler matriksi sentez ve diferansiyasyonunu, kollajen ve fibroblast artışını sağlar. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (41).

2.1.6.2. KOAH'da Sistemik İnflamasyon

KOAH'lı olgularda periferik kan nötrofillerinde ve lenfositlerinde artış saptanır. Bu aktivasyon sitotoksik cevapların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca sigara içimine bağlı olarak aktive olan makrofajlardan periferik kana MCP-1 gibi monositik kemokinler salınır. Monositlerin akciğerlerle birlikte anormal inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak koroner arterlerde de biriktiği, ateroskleroza neden olduğu ve KOAH'lı olgularda bu durumların sık görüldüğü düşünülmektedir (41). Stabil KOAH'lı olguların dolaşımdaki nötrofillerinde reaktif oksijen radikallerinin ve adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (44). KOAH'da lenfosit fonksiyonları daha az incelenmesine rağmen, pulmoner inflamasyonda CD4/CD8 T lenfosit oranının karakteristik olarak azaldığı bilinmektedir. Ancak bu değişimin sistemik dolaşımdaki etkilerine dair bilgiler henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan bir çalışmada KOAH'lı olgular ve sağlıklı kontroller arasında lenfosit sayıları açısından önemli değişiklikler saptanmıştır (45). Sistemik inflamasyonda birçok sitokin yer alıyor gibi görülsede, özellikle TNF- α üzerinde yoğunlaşmıştır. TNF- α , değişik mekanizmalar ile kasları ve diyafragmatik direnci etkileyebilmekte, KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu tutulmaktadır. KOAH'lı olguların periferik kanında eriyebilir TNF- α reseptörleri de saptanmıştır (41). TNF- α 'nın kobaylara kronik olarak uygulanması ile kaslardaki miyofibriler aktiviteyi değiştirdiği, protein içeriğinin, miyozin ağır zincirlerinin kaybına neden olduğu gösterilmiştir (41). Sistemik inflamasyonun bir komponenti olarak akut faz reaktanı ve bazı sirkulatuvar sitokinlerin düzeyleri artar. KOAH'lı olgularda, artmış istirahat enerji kullanımına ve kas erimesine neden olan CRP ve lipopolisakkarit bağlayan proteinin arttığı gösterilmiştir. KOAH'daki nutrisyonel tedavi başarısının, inflamasyon derecesi ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, geniş populasyon çalışmalarında sigara içiminden bağımsız olarak, fibrinojen düzeyleri ile akciğer fonksiyonları arasında ters bir ilişki saptanmıştır (41).

KOAH'daki sistemik inflamasyon kökenini açıklayan birkaç bağımsız mekanizma öne sürülmüştür. Sigara içiminin, hava yolu obstrüksiyonu olmaksızın da kardiyovasküler olaylar gibi diğer sistemlere ait patolojiler geliştirmesi nedeniyle, dolaşımdaki inflamasyon yükünden sigara sorumlu tutulabilir. Bu bağlamda sigara

içenlerde sistemik oksidatif stres ve periferik vasküler endotelial disfonksiyon söz konusudur. İkinci olası mekanizma olarak, sistemik inflamasyonun bir komponenti şeklinde pulmoner inflamasyon gelişiminden söz edilmektedir. Hafif ve orta KOAH'lı olgularda balgam ve plazma eriyebilir TNF- α , IL-8 düzeylerinin korelasyon göstermesi, pulmoner inflamasyonun sistemik sirkülasyona yansımaları şeklinde yorumlanması gerektiğini düşündürmüştür. Böylece pulmoner ve sistemik inflamasyonun ayrı ayrı regüle edildiği düşüncesi ortaya atılmıştır (41). Sistemik inflamasyon gelişimindeki üçüncü mekanizmanın hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda, hipoksinin makrofajlardan sitokin üretimini artırdığı, sistemik hipokseminin de TNF sistem aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, makrofaj ve nötrofil akümülyasyonuna, sitokinlerin salınımına neden olur. Özellikle alveoler makrofajların, hipoksi ile ilişkili akciğer hasarlanmasında temel rolü oynadığı ve inflamasyonu tetiklediği vurgulanmaktadır (40). KOAH gelişiminde kritik nokta; inflamasyonun fizyolojik kendi kendini sınırlayan bir formundan, persistan ve geri dönüşümsüz kronik bir sürece dönüşmesidir. KOAH, birçok sistemi etkileyen kompleks bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (41).

Sistemik inflamasyon, iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir (38, 39).

2.1.7. KOAH VE KOMORBİDİTELER

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir (46).

Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner

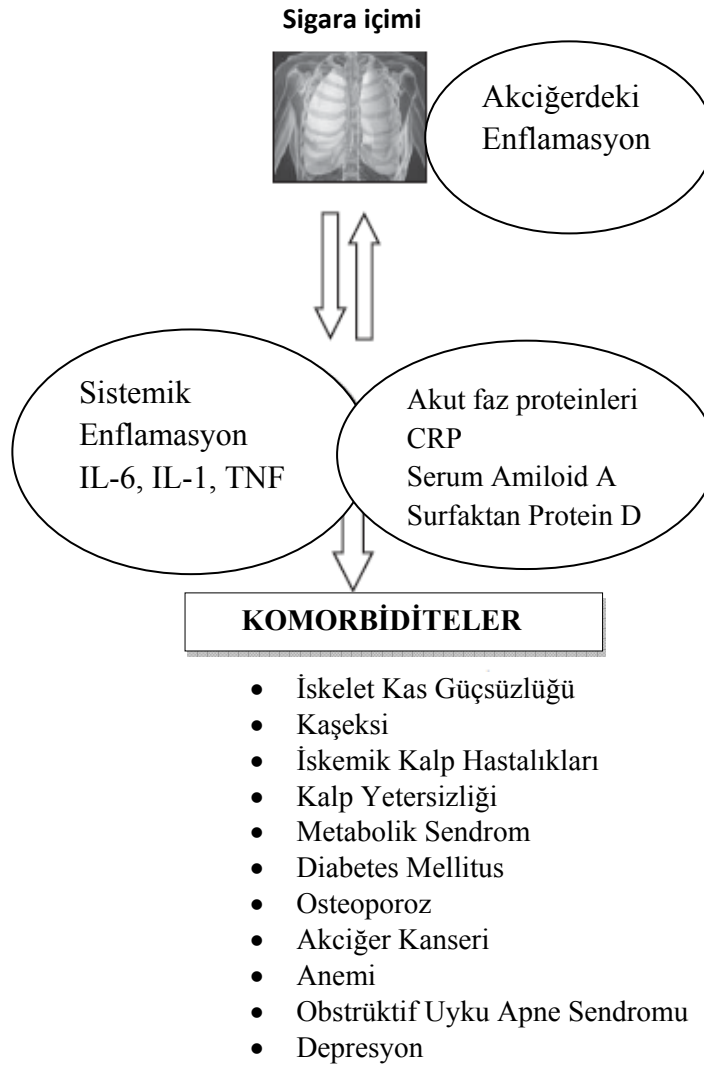
hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glomokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir (39, 47).

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açmakta ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olmaktadır. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilir. Serin proteazlar (nötrofil elastaz) ve metalloproteinazlar, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir.

Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik inflamasyon'dur. İkinci görüşün temeli birçok organda etkilenime neden olan sistemik inflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. Bu görüşe göre tedavi, sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır (48).

Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda CRP, fibrinojen, serum Amiloid A, Sürfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabilceği de bildirilmiştir (49-51).

Komorbiditeler ve inflamasyon ilişkisi Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: KOAH’da sistemik inflamasyon ve komorbiditeler (39)

1. İskelet Kas Güçsüzlüğü

İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH’ın en sık saptanan önemli sistemik etkilerinden birisidir ve sıklıkla yağsız vücut kütlelerinde kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH’da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH’lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Bu durum, erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden, sistemik inflamasyonun yanı sıra uzamış immobilizasyon,

kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı da sorumlu tutulmaktadır. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (52). Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla çok sayıda ölçüm yöntemi (izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında elektromiyografik ölçüm vb.) kullanılmaktadır. Ancak pratik olarak subjektif yorgunluk algılamasının değerlendirilmesi için; egzersiz sırasında Borg ve Görsel Analog Skalası tercih edilir. Kas güçsüzlüğünün tedavisi; pulmoner rehabilitasyon programlarında uygulanan egzersiz eğitimi ile kasların oksidatif kapasitesi ve dayanıklılığının artırılmasıdır (39).

2. KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek Tedavisi

KOAH'lı olgularda malnütrisyon ve kaşeksi % 26-47 oranında görülür. KOAH'daki kas erimesi ve istemsiz kilo kaybı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini etkileyen ve mortalitenin önemli göstergesi olan bulgulardır. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir, hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. 25 kg/m² altında vücut kitle indeksi olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. KOAH'lı olgularda kilo kaybından çok 'kaşeksi' teriminin kullanılması daha uygundur. Çünkü yağsız vücut kitlesinde kayıp ve protein yıkımı söz konusudur. KOAH'lı olgularda nütrisyonel değerlendirmenin amacı; beslenme durumu bozuk ve beslenme ile ilgili sorunları olan olguların saptanmasıdır. Nütrisyonel değerlendirme; klinik veriler, vücut bileşimi verileri ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (39).

a) Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirme: Nütrisyon durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için; ağırlık ve besin alımı değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve nütrisyon gereksinimleri klinik olarak ve anketlerle değerlendirilebilir. Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferin, serum prealbümin, total demir bağlama kapasitesi ve serum kolesterol

düzeylerinin araştırılmasıyla, biyokimyasal olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon belirlenebilmektedir (39).

b) Vücut Bileşimi Verilerinin Değerlendirilmesi: Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), total vücut yağı ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksine göre ideal kilosunun altında ($< 21 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunda ($21-25 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunun üzerinde ($25-30 \text{ kg/m}^2$) ve obez (30 kg/m^2) olarak sınıflandırılabilir. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun % 10'undan fazlasının ya da son bir ayda % 5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (39).

KOAH'lı olgularda, istirahat enerji tüketiminin ve/veya istirahat dışı enerji tüketiminin artışına bağlı olarak total enerji tüketimi (TEE) artmıştır. İstirahat enerji tüketimi beklenenin %15-20 üzerine çıkar. KOAH'da TEE'nin artışında; yetersiz kalori alımı yanı sıra, çabuk gelişen dispne nedeni ile çiğneme ve yutmada güçlük, sindirim sisteminde bozukluk, iştahsızlık, hastaların dispne korkusu nedeni ile gıda alımını kısıtlamaları, kullanılan ilaçlara bağlı peptik ülser gelişimi, mekanik ventilasyon gibi birçok neden yer alabilir (39).

c) Vücut Kompozisyon Anormalliklerinin Tedavisi: KOAH'lı olgularda enerji dengesini korumada önemli bir basamak, enerji tüketimini azaltmaktır. Ancak güncel kılavuzlara göre fonksiyonel kısıtlamayı azaltan ve aktif yaşamı koruyan temel yaklaşım, pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz programlarıdır. Vücut ağırlığının ve yağ kitlesinin eksikliklerinin giderilmesi ya da korunmasında kalori desteği yapılmalıdır. Beslenme bozukluğu olan KOAH'lı olgularda, protein yıkım hızı normal olmasına rağmen kas protein sentezi azalmış olabilir. Bu nedenle, protein sentezinin tetiklenmesi amacı ile anabolik steroidler, kreatin ve büyüme hormonu replasman tedavileri denenmiş ve yararlar bildirilmiştir. Ancak rutin tedavide önerilmemektedir (39).

3. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı ile, sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır (39). Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cins ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı saptanmıştır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı vurgulanmıştır. FEV₁'deki her % 10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi % 28 ve fatal olmayan koroner patolojileri % 20 oranında arttırmıştır (53). Hastalık evresi arttıkça, inflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır (54).

KOAH'da sigara içimi sonucu ortaya çıkan endotelial hasar, hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik inflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz değişiminde bozulmaya neden olduğundan ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatörler önerilmemektedir (39).

4. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus

KOAH'daki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını da yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile, diabetes mellitusun yaklaşık 1.5 kat arttığı bildirilmektedir (55).

5. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. DSÖ'ne göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır.

KOAH'lı olgularda osteoporoz prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (56). KOAH'da osteoporozun sık görülmesinin en önemli nedenleri; yaşlılık, sigara, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur. Sigara içimine bağlı olarak KOAH'lı olgularda kemik mineralizasyonunu etkileyen osteokalsin, parathormon gibi hormonlarda sağlıklılara göre farklılıklar saptanabilir (39).

KOAH'ın; büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tiroid hormonları, hipotalamik-pituiter-gonadal aks ve testosteron üzerine etkileri vardır. Bu değişiklikler özellikle kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gelişmesinde etkilidir. Kas erimesi ve osteoporoz gelişiminde, azalmış anabolik hormonların etkili olduğu düşünülmektedir (39).

6. Akciğer Kanseri

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış inflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiogenezisi uyarabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir (39).

7. Anemi

Erişkinlerde hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL (hematokrit < % 39), kadınlarda <12 g/dL (hematokrit < % 36) olması anemi olarak kabul edilir. Özellikle ciddi hastalığı olan olgularda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı

saptanırken, polisiteminin % 6 civarında olduğu bildirilmektedir (57). Anemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (58).

8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. OSAS olan olgulara, diabetes mellitus ve metabolik sendrom da sık olarak eşlik etmektedir (59).

9. Depresyon

Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar. KOAH'lı olgularda % 10-80 oranında depresif semptomlar saptanmaktadır (39).

KOAH'da Komorbidite ve Ekonomik Yük

Yaşam süresinin uzaması; tüm dünyada kronik hastalıkların artışı ile birlikte, aynı bireyde birden çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum, büyük bir ekonomik ve sosyal yüke yol açar. Güncel bir çalışmada, KOAH'lı olguların yaklaşık % 24'ünde birden fazla hastalığın eşlik ettiği ve sağlık harcamalarını % 33 oranında arttırdığı saptanmıştır. KOAH'lı olguların hastaneye başvuru ve ölüm nedenlerinin, solunumsal problemlerden çok komorbid durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (39).

2.1.8. KOAH ATAK

Atakta Tanı ve Hastalığın Şiddetini Değerlendirme

KOAH'da atakların tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup, özgül bir tanı yöntemi yoktur. Güncel rehberler KOAH atağını 'hastalığın doğal seyirinde ortaya çıkan, hastanın başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde, günlük olağan değişimlerin ötesinde meydana gelen ve tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin düzeyde olan akut olaylar' olarak tanımlamıştır (39). KOAH hastalarının büyük bölümü her yıl ortalama 1-2 atak geçirmekte (ağır KOAH' lılarda ortalama 3.43/yıl), atak sayısı havayolu obstrüksiyon düzeyiyle ilişkili olarak artmaktadır (60, 61).

KOAH ataklarında; % 50-70 trakeobronşiyal infeksiyonlar (bakteriyel etkenler % 40-50, viral etkenler % 30-40, atipik bakteriyel etkenler % 5-10), % 10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, % 30'unda etyoloji belirlenmemektedir (39) (Tablo 5).

Tablo 5: KOAH'da atağa yol açan bazı etyolojik faktörler (62).

Primer	Sekonder
Trakeobronşiyal ifeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">Bakteriler (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae gibi)Viruslar (Rhinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus, respiratory syncytial virus) Çevresel maruziyetler <ul style="list-style-type: none">İç ve dış hava kirliliği Tedaviye uyumsuzluk	<ul style="list-style-type: none">PnömoniPulmoner emboliPnömotoraksKot kırıkları/ göğüs travmasıSedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımıSağ ve/ veya sol kalp yetmezliği ya da aritmilerUzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar

KOAH atağında hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde; önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları ve fizik muayene bulguları, spirometrik ve laboratuvar incelemeleri önemlidir.

A) Öykü ve fizik muayene

Yaşam aktivitelerinin temel alınması önemlidir. Son zamanda aldığı tedavilerin düzeninin sorulması kadar, uyku kalitesi ve yemek alışkanlığı da sorgulanmalıdır. Öksürük, balgam miktarı ve rengi, dispne, günlük aktivite kısıtlanması atağın ağırlığının belirlenmesinde yardımcı olur. Öksürük ve balgam atak infeksiyon kaynaklı olmadığı zaman değişmeyebilir (63, 64).

KOAH'lı bireyler, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle % 30'un altındadır (17). Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir.

KOAH'da bazen atak dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir, hastaların bekletilmeden hastaneye ulaştırılması gerekir (65).

KOAH'lı bireylerde fizik bulgular hava akım kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. İncelemeyle ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Akseuvar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir (66).

Ciddi KOAH'da görülen diğer bulgular; inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler

solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır, ronküs duyulabilir.

KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve trikuspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur. Sağ ventrikül yetersizliğinde juguler venöz distansiyon ve hepatomegali görülebilir. Hepatojügüler reflü pozitifliği olabilir.

B) Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri KOAH'da genel olarak tanı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır.

KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile doğrulanması konusunda ortak görüş söz konusudur. Ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermaye çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV₁) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV₁/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH' lı hastalarda hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < 0,70 şeklinde tanımlanır. Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (67). FEV₁/FVC'nin erken obstrüksiyonun göstergesi olduğu konusunda görüş birliği olmasına karşın, sınırın ne olduğu konusunda ortak görüş yoktur.

Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi ile ERS, predikte değerler erkekte % 88, kadında % 89'undan daha düşük bir FEV₁/FVC saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirirken; GOLD, postbronkodilatör FEV₁/ FVC oranının % 70'in altında olmasını kriter olarak almıştır (27).

KOAH ile ilgili en son yayımlanan konsensus olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV₁'in predikte değerler % 80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV₁/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının

göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV₁'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV₁/FVC oranının % 70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (27). Bugüne kadar yayımlanan değişik konsensüslerle göre KOAH'ın sınıflandırılmasında çok ciddi farklılıklar vardır (Tablo 6).

Tablo 6: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Türk Toraks Derneği (TTD) Ulusal Uzlaşım raporuna göre fonksiyonel yünden KOAH'ın sınıflandırılması (27)

Evre	ATS ¹ (1995) FEV ₁ %	ERS ² (1995) FEV ₁ %	BTS ³ (1997) FEV ₁ %	GOLD ⁴ (2006) FEV ₁ %	TTD Ulusal Uzlaşım Raporu (2000) FEV ₁ %
I (Hafif)	>50	70	60-80	>80	>70
II (Orta)	35-49	50-69	40-59	50-79	50-70
III (Ağır)	<35	<50	<40	30-49	35-50
IV (Çok ağır)				<30	<35

1-American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği),

2- European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği),

3- British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

4-GOLD

C) Arter kan gazları (AKG)

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD, FEV₁ < %40 olan olgularda AKG ölçümünü önermektedir. Ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitorizasyonu atakların prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır (68).

D) Radyolojik yöntemler

PA (postero-anterior) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Ancak ilk değerlendirmede ve ayırıcı tanıda yararlıdır (39).

E) Hemogram

KOAH'da arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO₂: 55 mmHg'nın altındaki olgularda, dokulara yetersiz oksijen verilimi nedeniyle eritrositozis gelişebilir. Kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak genellikle normokrom normositer tipte anemi görülür (69). KOAH'lı hastalarda enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositöz gözlemlenebilir. Hipoksemik hastalarda, trombosit fonksiyonlarında anormallik de izlenebilir. Trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin, hipoksemik KOAH'lılarda hiperkoagulabilite ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (70).

F) Biyokimya

İleri derecede hipoksemi ve hiperkapni renal kan akımında azalmaya, tuz ve su retansiyonuna neden olur. Hiperkapnik hastalarda respiratuvar asidozun tamponlanması için NaHCO₃ reabsorpsiyonu ve H⁺ iyonlarının tübüler sekresyonu artmıştır. Plazma arginin vazopressin düzeyleri de aşırı şekilde artmış olabilir. Bütün bu faktörler su ve tuz retansiyonu sonucunda hiponatremiye neden olur. KOAH'lılarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu da hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da tedavide diüretik veya beta-agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Hipokalemi, ciddi kardiyak aritmilere ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur. Akut solunum yetmezliğinde hipofosfatemi gelişimi de önem taşır. Solunum yorulma eğilimini artırır. Bu da özellikle mekanik ventilatörden ayırma aşamasında zorluklara neden olur. Oral fosfat alımının az olması, fosfat bağlayan antiasit kullanımı, alkol

bağımlılığı gibi nedenlerle hipofosfatemi gelişebilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olur. Hipomagnezemi en sık diüretik kullanımı sonucu gelişir (70).

G) Elektrokardiyografi (EKG)

Belirgin obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastaların yaklaşık % 75'inde EKG değişiklikleri görülür. Diyafragmanın hiperinflasyona bağlı olarak düzleşmesi nedeniyle kalp vertikal konum alır, longitudinal aksında saat yönünde rotasyon olur. P dalgası DI'de bifazik olabilir. İleri dereceli olgularda p pulmonale görülebilir ($p > 2,5$ mm). QRS aksı sağa kaymıştır, genellikle $+ 90^\circ$ nin altındadır. R/S oranı V5'e kadar I' in altındadır. Transisyonel zon sola kaymıştır, düşük voltaj görülebilir. Kor pulmonaleli olgularda sağ ventrikül hipertrofisi bulguları (sağ aks $> + 110^\circ$, V1' de R/S oranı > 1 , V6' da R/S oranı < 1) görülebilir (3). Atakta, sağ ventrikül yüklenme bulguları, aritmiler ve iskemi bulguları değerlendirilmelidir.

H) Balgam incelemesi

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır. Atak dönemlerinde balgam pürülan hale gelir. Bu dönemde nötrofiller artar. Gram boyama ile mikroorganizmalar gösterilebilir. KOAH ataklarından genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* sorumludur. Rutin balgam kültürüne gerek yoktur. Gram boyamada bilinmeyen bir bakteri görüldüğünde, gram-negatif basil veya stafilokok benzeri bakteriler yaygın olarak izlendiğinde, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü olduğunda, şiddetli KOAH veya pnömoni varlığında bu inceleme yapılabilir (71).

Sonuç olarak, atakla başvuran KOAH'lı bireylerin ataklarının şiddetini belirleyecek öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri dikkatle yapılmalıdır. Artmış solunum sayısı, belirgin siyanoz, yardımcı solunum kas kullanımı ve kor pulmonale bulguları ağır bir atağı gösterecektir.

2.2. AKUT FAZ YANITI (AFY)

Bakteriyel, daha az oranda viral infeksiyonlar, travma, malign neoplazmlar, yanıklar, doku infarktları, immunolojik ve inflamatuvar olaylar, yoğun egzersiz ve doğum akut faz yanıtına neden olan uyarılardır (72). Gizli infeksiyonu ya da romatoid artrit, Crohn hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalığı olanlarda da akut faz değişikliklerine rastlanabilir. Akut faz değişiklikleri sessiz hastalık veya bazı kanserlerin (renal cell karsinom ve hodgkin hastalığı gibi) belirtisi de olabilir. Hastalığın lokalize veya jeneralize doğasından bağımsız olarak, akut faz yanıtı genel bir konakçı reaksiyonudur (73).

AFY, başlıca karaciğer protein sentezindeki metabolik değişiklikleri içermesiyle birlikte, diğer organ sistemlerinde de hematolojik (lökositoz, trombositoz, eritropoeziste azalma), endokrinolojik, nörolojik ve immunolojik disfonksiyonlara neden olan değişiklikler meydana getirir. Bu değişiklikler, infeksiyon veya yaralanmayı takiben saatler (8 ile 12 saat) veya günler içinde meydana geldiğinden "akut" olarak isimlendirilmiştir. Ancak bazı akut faz değişiklikleri kronik hastalık göstergesi de olabilir. Akut yanıtta oluşan hepatik proteinler sağlıklı bireylerde oluşmaz. CRP bir akut faz yanıtı göstergesidir ve hastalık belirteci olarak kullanılabilir (73).

Akut faz karaciğer proteinleri, glikoproteinler ve globulinlerin plazmada artması, eritrosit sedimentasyon hızının artışına yol açar. Karaciğer tarafından üretilen birçok proteinlerin seviyelerinde artış olmasına rağmen, hepatik albumin sentezi azalır. Glukoneogenez artar, enerji tüketimi ve kas yıkımı olur. Bu da kilo kaybına yol açar.

Olgunlaşmamış dolaşan nötrofillerle karakterize lökositoz sıktır. Yeterli demir depolarına rağmen anemi gelişir. Bu TNF'nin hematopoez üzerinde supresif etkisinden dolayıdır. Hipergamaglobulinemi, akut faz yanıtının bir komponentidir ve IL-6 tarafından düzenlenir. IL-6 aynı zamanda hepatik akut faz proteinleri sentezini de indükler, B lenfosit gelişmesi ve farklılaşması için potenttir.

2.2.1. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında fibrinojen, CRP, haptoglobulin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Tablo 7). Bu akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılırlar. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin, transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denir (73). Akut faz proteinlerinden seruloplazmin, inflamatuvar uyarıyla % 50 artarken, CRP binlerce kat yükselebilir. Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP testleri kullanılmaktadır. ESR ve CRP tamamen normal sınırlarda olan kişilerde, önemli iltihabi hastalık genellikle yoktur (73).

Tablo 7: Akut faz proteinleri

(+) Akut Faz Proteinleri	
CRP	Ferritin
Fibrinojen	Fibronektin
Kompleman (C3, C4)	Fosfolipaz A2
SAA(serum amiloid A)	Plazminojen aktivator inhibitörü
Haptoglobulin	α 2-Makroglobulin
α 1-Asit glikoprotein	Hemopeksin
α 1-Proteaz inhibitörü	Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü
C1-esteraz inhibitör	İnter- α proteaz inhibitörü
Seruloplazmin	Mannoz bağlayan protein
C4b-Bağlayan protein	Lipopolisakkarit bağlayan protein
(-) Akut Faz Proteinleri	
Albumin	Transtiretin
Transferrin	α 2-HS glikoprotein

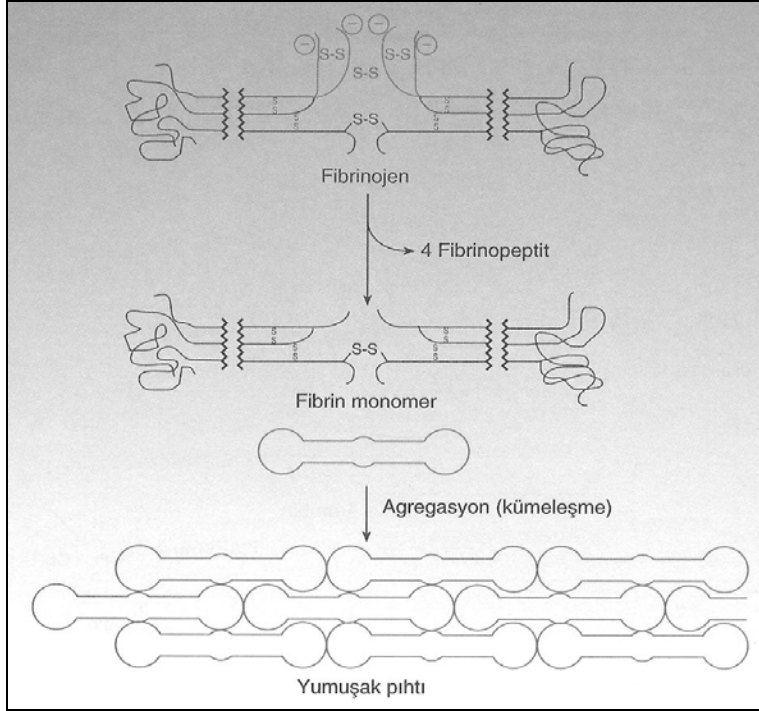
2.2.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, çoğunlukla inflamasyona ve/veya doku hasarına cevap olarak sentezlenen bir akut faz proteindir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Kandaki CRP düzeyi, sistemik inflamasyonun iyi bir yansıması olarak gösterilir (77). Yapılan birçok çalışmada KOAH hastalarında, dolaşımdaki CRP ile FEV₁ değeri ters orantılı olarak bulunmuştur, dolayısıyla CRP, hastalığın ağırlığının sistemik bir göstergesi olarak gösterilebilir (75-77).

CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (78). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir (72). CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. CRP'de mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz, açlık ve toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (79). Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Bakteriyel infeksiyonlarda verilen antibakteriyel tedavinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadır.

2.2.1.2. Fibrinojen

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı (340,000) bir proteindir ve plazmada 100-700 mg/dl arasında bulunur. Fibrinojen heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşmaktadır.



Şekil 3: Fibrinojenden pıhtı oluşumu mekanizması

Fibrinojen karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki konsantrasyonu azalır. Patolojik durumlarda kapillerlerin geçirgenliği arttığında , fibrinojen doku sıvısına sızar ve pıhtılaşma süreci başlar. Trombin proteolitik kapasitesi olan protein yapısında bir enzimdir. Trombin her fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidleri ayırır ve bunun sonucunda fibrin monomeri oluşur. Birçok fibrin monomer molekülleri polimerizasyona uğrayarak pıhtı retikulumunu oluşturur (79). Bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörü olan fibrinojen, hepatositlerden IL-6 stimülasyonu ile büyük miktarlarda kan dolaşımına salınır. Bu nedenle fibrinojenin, devam eden havayolu inflamasyonu ve akciğer doku harabiyetini ölçmede noninvazif ölçüm olabileceğini iddia eden çalışmalar vardır (80).

Akut faz proteini olması nedeniyle geçici fibrinojen düzeyi yüksekliği; travma, postoperatif, miyokard infarktı ve infeksiyon durumlarında görülür. Ayrıca kanser, stres, oral kontraseptif kullanımının fibrinojen düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (81-83). Yapılan çalışmalarda fibrinojen düzeyinin yaşın ilerlemesiyle arttığı, yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (81-83). Artmış plazma fibrinojeni, vasküler endotelial inflamasyon sonucu oluşan arterial ya da venöz trombüs riskini artırır. Endotel inflamasyonu sonucunda insandaki major prokoagulan sitokin olan IL-6 ile IL-1 β gibi sitokinlerin ve fibrinojen sentezini arttıran TNF- α 'nın yapımı artar (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Nisan 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, GOLD (4) kriterlerine göre KOAH tanısı almış ve yine aynı rehberine göre atak düşünülerek Göğüs Hastalıkları servisine yatırışı yapılan 42 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almış
- Aşağıdaki atak ve stabil dönem kriterlerine uygun KOAH hastaları

Atak kriterleri:

Hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile birlikte veya birlikte olmaksızın nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış gibi semptomların bir veya birden fazlasının bir arada bulunması atak kriteri olarak kabul edildi.

Stabil dönem kriterleri:

Ataktan 3-4 hafta sonra, atak döneminde mevcut olan semptomların gerilediği, hastalığın doğal seyirinde ortaya çıkan, hastanın başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde, günlük olağan değişimlerin izlendiği dönem stabil dönem olarak değerlendirildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 40 yaşın altında ,
- Sigara öyküsü olmayan ya da 10 paket-yıldan daha az sigara öyküsü,
- CRP de yüksekliğe yol açabilecek idrar yolu enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyon ve absesi, diş absesi vb. durumu olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. Çalışma Planı

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Proje No: 2009/ 64, İAEK: 8/1). Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara, çalışma

süresince yapılacak işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve onamları alındı.

Çalışmaya alınan tüm KOAH'lı bireylerin yaş, boy, kilo sigara kullanım süreleri sorgulandı. Olgularda CRP, fibrinojen, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, hemogram, açlık kan şekeri seviyesi, HbA_{1C} (Hemoglobin A_{1C}), BNP (Brain Natriüretik Peptit) düzeyleri çalışıldı. SFT yapıldı. Kemik mineral dansitometri tetkiki yapıldı.

s-CRP düzeyi; İmmage 800 immünochemistry system (Beckman Coulter) nefelometre cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Fibrinojen ölçümü; Sta-r cihazı ile koagülometrik yöntemle çalışıldı.

Lipit profili ve açlık kan glikozu Abbot aero set otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Hemogram; Cell-dyn 3700 cihazında çalışıldı.

HbA_{1C}; Shimadzu cihazında High Performans Likit Cromotografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı.

BNP; Axsym cihazı ile makro-ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Olguların vücut kitle indeksleri kilo/(boy)² (kg/m²) formülü ile hesaplandı.

Günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl) olarak değerlendirildi.

Solunum fonksiyon testleri, daha önceden nasıl yapılacağı anlatılmış olan hasta grubuna, 90° dik oturur konumda iken ZAN pulmonary safe body box spirometre cihazı kullanılarak yapıldı. SFT, ATS kriterlerine uygun olarak teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi, elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV₁ değerleri seçildi.

Hastaların kemik mineral dansitometrileri Norland XR36 cihazı ile, dual enerji x-ray absorpsimetri (DEXA) metodu ile lumbal 1-4 vertebra ve sol femur boynu çekilerek değerlendirildi. Bu metoda göre osteopenide T skoru -1 ile -2,5 aralığında ise osteopeni, < -2,5 ise osteoporoz kabul edildi (85,86). Kemik mineral dansitometri sadece stabil dönemde (ataktan sonra genel durumu düzelen) hastalara ya da stabil dönemdeki kontrollerde çekildi. Kemik mineral dansitometri sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla, KOAH'ı olmayan, kortikosteroid kullanım öyküsü olmayan

sağlıklı gönüllü 2'si kadın (% 5,6), 34'ü erkek (% 94,4) toplam 36 kişiye kemik mineral dansitometri çekildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken stabil ve ataktaki hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Osteoporoz araştırılan KOAH'lı hastalar ile kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunu cinsiyet, osteoporoz ve osteopeni varlığı açısından karşılaştırmak amacıyla Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41' i erkek (% 97.6), 1' i kadın (% 2,4) olmak üzere toplam 42 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 63.4 ± 10.2 olarak bulundu (min:45, max:82). Atak döneminde değerlendirilen hastalardan 4' ü stabil dönemde kontrole gelmeyi kabul etmedi. Atakta değerlendirilen 1 hasta taburcu olduktan 2 hafta sonra ex oldu. Hastalardan 1' inde hem atak hem de stabil dönemde HbA₁C çalışılmasına rağmen muhtemelen hemoglobin yapısının anormal olması nedeniyle laboratuvarдан rakamsal sonuç alınamadı; hasta talasemi ön tanısı ile hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Stabil dönemde değerlendirilen hastalardan 2' si kemik mineral dansitometri çektirmeyi kabul etmedi. Hastaların demografik özellikleri tablo 8, evrelere göre dağılımı ve atak sıklığı tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 8: KOAH'lı bireylerin demografik özellikleri

n	42
Yaş (yıl)	63.4 ± 10.2 (min:45, max:82)
Sigara (p-yıl)	48.0 ± 17.7 (min:15, max:90)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	24 ± 4.2 (min:18.3, max:32.8)

Vücut kitle indeksleri (VKİ) 18.3 ile 32.8 kg/m² arasında, ortalama 24 ± 4.2 kg/m² saptandı. VKİ'ne göre hastaların dağılımı Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: KOAH'lı bireylerin vücut kitle indekslerine göre dağılımı

VKİ	<21 kg/m ² (ideal kilosunun altında)	21-25 kg/m ² (ideal kilosunda)	25-30 kg/m ² (ideal kilosunun üzerinde)	30 kg/m ² (obez)
Hasta sayısı	14 hasta (9' u amfizem)	12 hasta (8' i amfizem)	10 hasta (4' ü amfizem)	6 hasta

Radyolojik görüntülemesi bulunan 37 hastanın 21'inde amfizem olduğu görüldü. Amfizem tespit edilen hastaların VKİ, amfizem olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.05$), (Tablo 10).

Tablo 10: Amfizem olanlar ile amfizem olmayanların vücut kitle indeksleri

	Amfizem olan (n : 21)	Amfizem olmayan (n : 16)	p*
VKİ (Ort±SD)	20.9 ± 2.55	26.3 ± 4.75	0.05

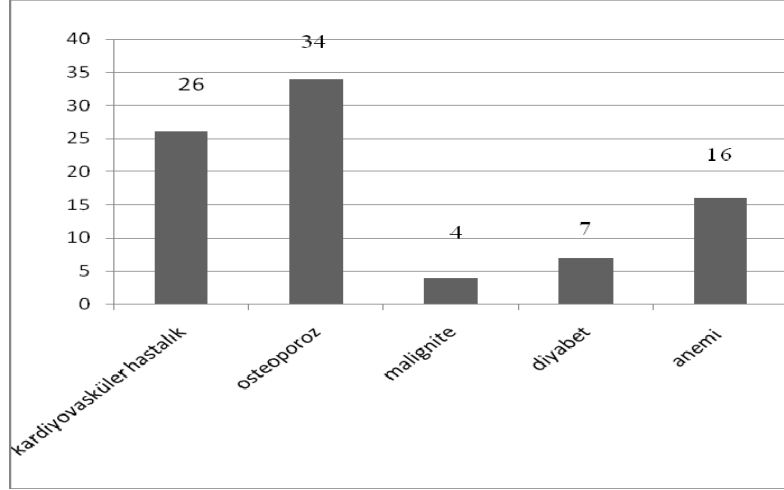
Çalışmamızdaki KOAH tanılı bireylerin GOLD evrelemesine göre 14'ü (% 33.3) evre 2; 11'i (% 26.1) evre 3; 17'si (%40.5) ise evre 4'de yer almaktaydı (Tablo 11).

Atak sıklığı yılda 1-12 (ortalama 3.24/ yıl) arasında değişiyordu. Hastalık evresi arttıkça geçirilen atakların sıklığında artış olmasına karşın, 3 evre birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 11). Ancak evre 4'deki hastaların atak sıklığı evre 2 ve evre 3 ile karşılaştırıldığında, evre 4'deki hastalarda atak sıklığının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.04$, $p=0.06$). Evre 2 ve evre 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tablo 11: KOAH'lı bireylerin evrelere göre dağılımı ve atak sıklığı

	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p
n (%)	14 (%33.3)	11 (%26.1)	17 (%40.5)	
Atak sıklığı (Ort±SD)	2.57 ± 2.80	2.20 ± 1.13	4.76 ± 4.38	0,30

Çalışmamızdaki KOAH'lı bireylerdeki komorbidite sayısı 1-6 arasında (ortanca 2) değişiyordu. En sık osteoporoz (34 hastada) ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının (hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, aritmi) eşlik ettiğini görüldü (Şekil 4).



Şekil 4: KOAH' lı bireylerdeki komorbidite sayıları

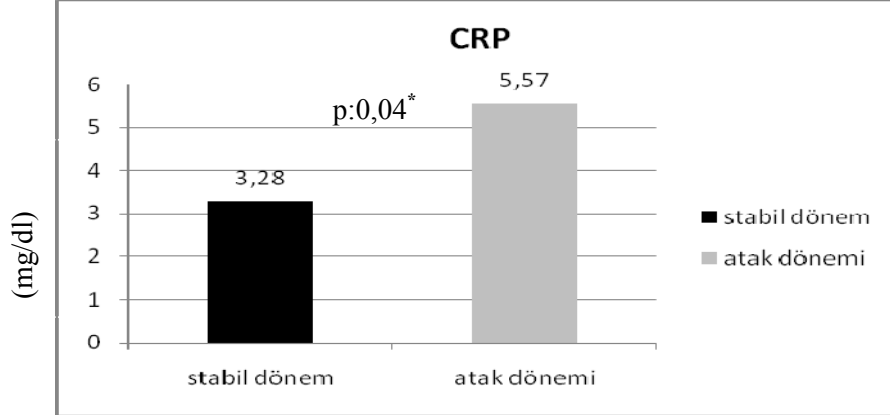
Evrelere göre komorbidite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Evrelere göre komorbidite sayıları

	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p
n (%)	14 (%33.3)	11 (%26.1)	17 (%40.5)	
Komorbidite sayısı (Ortanca)	2	2	2	0.43

Çalışmaya alınan KOAH'lı bireylerin ataktaki CRP düzeyi, stabil dönemdeki CRP düzeyinden yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.043$), (Şekil 5). Ayrıca stabil dönemdeki CRP düzeyi de laboratuvarın normal değer aralığından yüksekti (CRP için normal değer aralığı: 0-0.5 mg/dl).

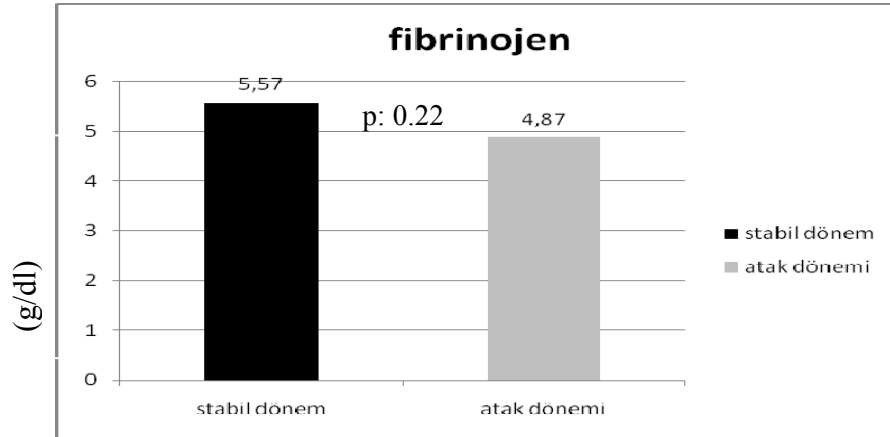
Evreler arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 13).



Şekil 5: Stabil dönem ve atakta CRP düzeylerinin karşılaştırılması.

Hem atakta hem de stabil dönemde fibrinojen düzeyi laboratuvarın normal değer aralığından (fibrinojenin laboratuvar normal değer aralığı: 2.00-4.00 g/L) yüksek olmakla birlikte ataktaki fibrinojen düzeyi ile stabil dönemdeki fibrinojen düzeyi karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.228$), (Şekil 6).

Evrelere göre fibrinojen düzeyi karşılaştırıldığında, evreler arasında fibrinojen düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği görüldü. (Tablo 13).



Şekil 6: Stabil dönem ve atakta fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 13: Evrelere göre CRP, fibrinojen düzeyleri

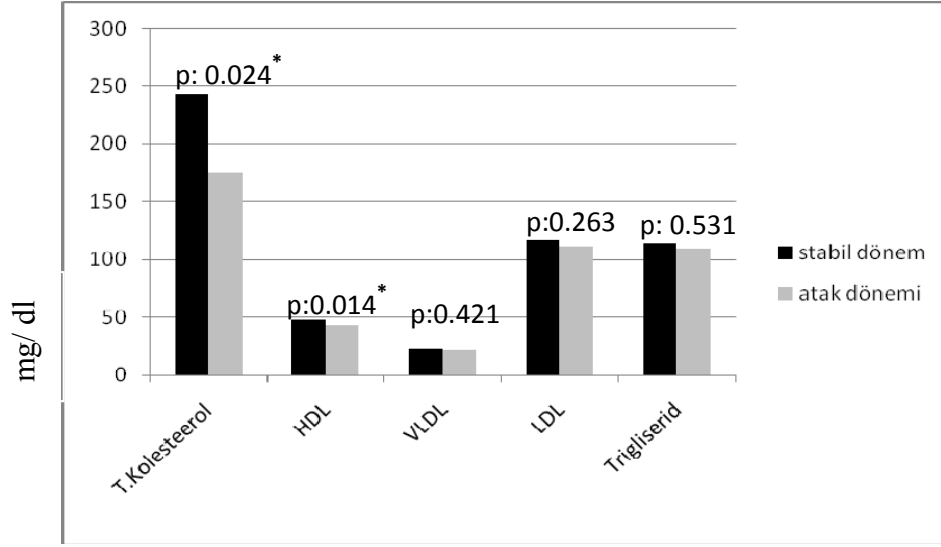
	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p
Fibrinojen atak (g/L)	4.79±1.16	4,84±1.09	4.94 ±1.60	0.63
CRP atak (mg/dl)	3.57±4.20	3,83±3.77	8,34±12.9	0.95

KOAH'lı bireylerden koroner arter hastalığı olanlar ile koroner arter hastalığı olmayanların fibrinojen düzeyi karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı olanlarda fibrinojen düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.03), (Tablo 14).

Tablo 14: KOAH'lı bireylerden koroner arter hastalığı olanlar ile koroner arter hastalığı olmayanlarda fibrinojen düzeyinin karşılaştırılması

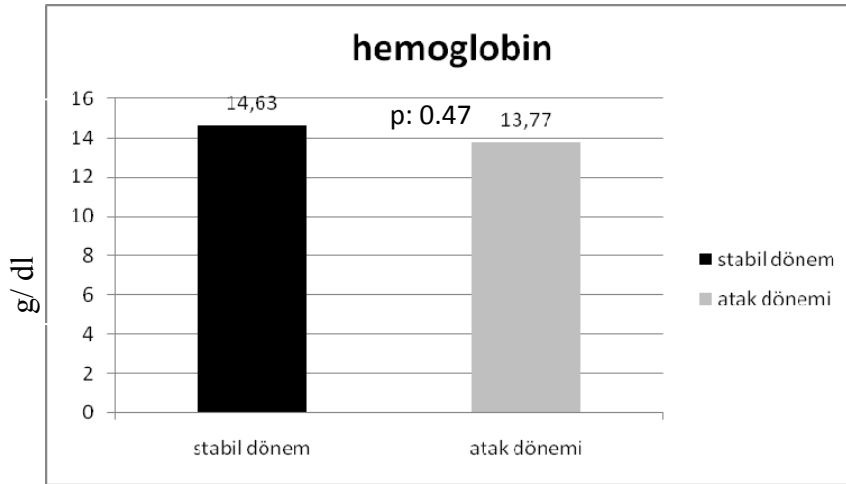
	Koroner arter hastalığı olan (n:6)	Koroner arter hastalığı olmayan (n: 35)	p*
Fibrinojen (g/L) (Ort±SD)	7.21± 2.06	5.46 ± 1.58	0.03

Atakta ve stabil dönemde total kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, HDL düzeyi karşılaştırıldığında; stabil dönemdeki total kolesterol ve HDL düzeyinin ataktakinden yüksek olduğu saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.024). VLDL, LDL, trigliserit düzeyleri arasında atak ve stabil dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0.05), (Şekil 7).

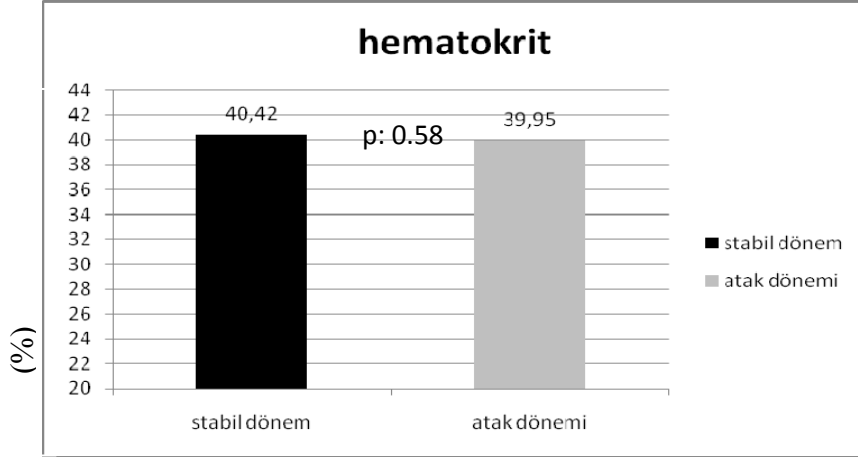


Şekil 7: Stabil dönem ve atakta kolesterol, trigliserit, HDL, VLDL, LDL düzeylerinin karşılaştırılması.

Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri açısından atak ve stabil dönem dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.47$, $p=0.588$), (Şekil 8, 9).

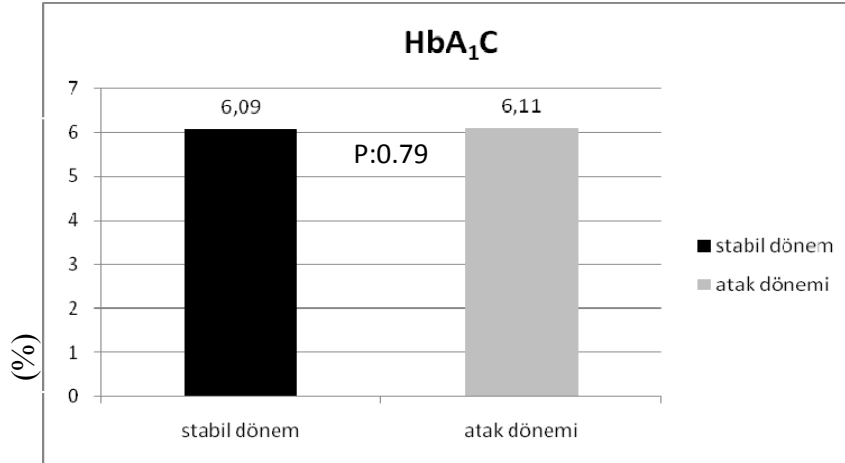


Şekil 8: Stabil dönem ve atakta hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması.

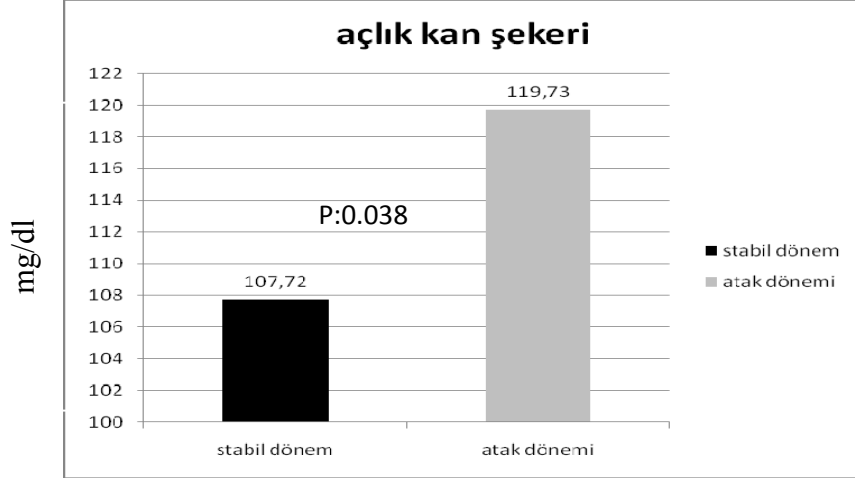


Şekil 9: Stabil dönem ve atakta hematokrit düzeylerinin karşılaştırılması.

Diyabet tanılı 7 hastanın HbA₁C düzeylerinin % 6.0' dan yüksek olduğu görüldü (HbA₁C'nin laboratuvar normal değer aralığı < %6.0). HbA₁C atakta, stabil dönemdekine göre yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.79), (Şekil 10). Hastaların ataktaki açlık kan şekeri düzeyi stabil dönemdeki açlık kan şekeri düzeyinden yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.038), (Şekil 11).

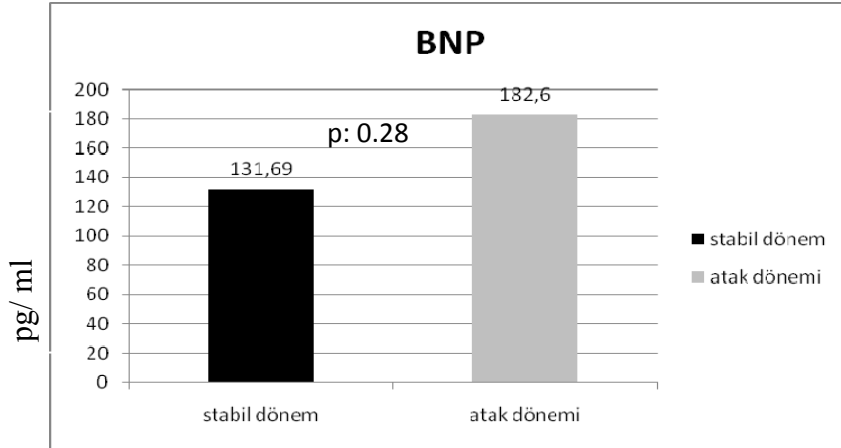


Şekil 10: Stabil dönem ve atakta HbA₁C düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11: Stabil dönem ve atakta açlık kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması

BNP atakta, stabil dönemdekine göre yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.28$), (Şekil 12). Kalp yetmezliği olan hastaların BNP düzeyi yüksek saptandı.



Şekil 12: Stabil dönem ve atakta BNP düzeylerinin karşılaştırılması

Kemik mineral dansitometri çekilen KOAH'lı bireyler ile kontrol grubundaki kişilerin cinsiyet, yaş ve sayıları benzerdi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 60.2 ± 8.7 (min:45, max:85) idi. KOAH hastaları ve kontrol grubunun sonuçları Tablo 15'de karşılaştırıldı.

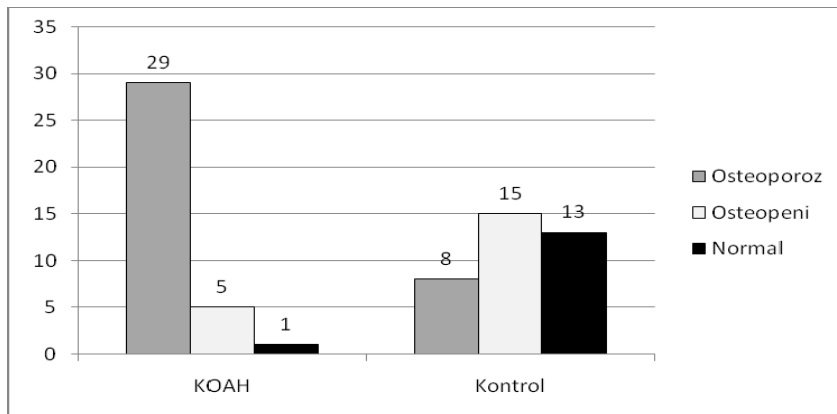
Tablo 15: Kemik mineral dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

	KOAH (Ort±SD) n: 35	Kontrol grubu (Ort±SD) n: 36	p
Yaş (yıl)	63.4±10.2 (min:45,max:82)	60.2±8.7 (min:45,max:85)	0.13
Osteoporoz	29 (%82)	8 (%22,2)	0.00*
Osteopeni	5 (%14,3)	15 (%41,7)	
Normal	1 (%2,9)	13 (%36,1)	

KOAH grubunun kemik mineral dansitometri sonuçlarına bakıldığında hastaların 29'unda (% 82) osteoporoz, 5'inde (% 14,3) osteopeni saptandı. Sadece 1 (% 2,9) hastanın kemik mineral dansitometri sonucu normal değerlendirildi.

Kontrol grubuna bakıldığında 8 kişide (% 22,2) osteoporoz, 15 kişide (% 41,7) osteopeni saptanırken, 13 kişinin (% 36,1) kemik mineral dansitometri sonucu normal değerlendirildi.

KOAH'lı bireylerdeki osteoporoz ya da osteoporoz+osteopeni oranı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p=0.00), (Tablo 15, Şekil 13).



Şekil 13: KOAH'lı bireyler ile kontrol grubunun kemik mineral dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

KOAH' ın sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünölmekle birlikte bu ilişkinin mekanizması açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Ancak bunu açıklamaya çalışan 2 farklı görüş vardır. Birincisi, sistemik etkilerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımı sonucu oluştuğu, ikincisi ise multipl organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin KOAH olduğudur (48).

KOAH erkekler arasında yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (27, 48, 87).

Çalışmamızdaki KOAH'lıların da yaş ortalaması 63 ± 10 olup, % 97.6' sı erkekti ve bu oranların literatür ile uyumlu olduğü göröldü (20, 88, 89).

Çalışmamıza katılan KOAH'lı bireylerin sigara kullanım süreleri ortalama 48.04 ± 17.72 paket-yıldı (15 ile 90 paket-yıl arasında değışiyordu). Çalışmamızda sadece 1 kadın hasta vardı ve onun da 50 p-yıl sigara kullanım öyküsü vardı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğü bildirilmiştir (90,91). Çalışmamızda tek kadın hasta bulunduğundan, cinsiyet ile sigara kullanımı ya da cinsiyet ile KOAH arasındaki ilişki değeriendirilemedi.

KOAH'lı bireyler değışik fenotiplerde farklı VKİ profili göstermektedir. Amfizem olanların, amfizem olmayanlara göre VKİ'nin düşük olduğü bilinmektedir (92-95). Bizim çalışmamızda da VKİ'nin amfizem olanlarda, amfizem olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğü göröldü.

KOAH'lı bireylerin büyük bölümü her yıl ortalama 1-2 alevlenme geçirmekte, alevlenme sayısı havayolu obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili olarak artmaktadır (ağır KOAH' lılarda ortalama 3.43/yıl) (60,61). Yapılan bir çalışmada ortalama yıllık atak sayısının 1 ile 4 arasında olduğünü gösterilmiştir (96). Yentürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yıllık atak sayısını 1 ile 8 arasında değışiyor bulmuş ancak

ortalama atak sayısını 2 olarak bildirmişler (97). Bizim çalışmamızda ise ortalama atak sayısının 3,24/ yıl bulundu ve atak sayısının 1-12/ yıl arasında değiştiği görüldü.

Fan ve Wijnhoven çalışmalarında KOAH' lı bireylerde FEV₁ düzeyinin, atak sıklığını etkileyen önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (98,99). Esteban, FEV₁ değerleri ile atak nedenli hastanede yatış sayı ve süresini, KOAH'da mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptamıştır (100). FEV₁'i düşük olan olguların kardiyovasküler mortalite açısından risk altında olduğu bildirilmektedir. Sigara içen 5924 olgu 18 yıl boyunca izlenmiş ve FEV₁ düzeyi en düşük olan gruptaki olgularda kardiyovasküler mortalitenin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (101). Hole ve arkadaşları düşük FEV₁ değerlerine sahip olanlardaki iskemik kalp hastalıklarına bağlı mortaliteyi erkeklerde %26, kadınlarda %24 olarak bildirmiştir (102). Bu çalışmalara göre; sigara içimi, hipertansiyon, total kolesterol gibi kardiyovasküler olaylar açısından major risk faktörleri dışlandığında dahi düşük FEV₁ değerinin, semptom olmasa da, kardiyovasküler mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ve hızlı FEV₁ kaybı olan olgularda, bu riskin daha fazla arttığını söyleyebiliriz. Çalışmamıza katılan evre 4'deki hastaların FEV₁ % beklenen düzeyi ortalama %24,47±4,59 idi. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da, FEV₁'i düşük (evre 4) hastaların atak sıklığı fazlaydı. Sık atak geçiren, FEV₁'i %30'un altında olan ve kardiyovasküler komorbiditeleri bulunan 3 hastanın çalışma süresi içerisinde ex olması, FEV₁ düzeyi ile mortalite ilişkisini desteklemekle birlikte, bu sayının değerlendirme yapabilmek için yeterli olmadığı düşünülmüştür.

ABD'nin New Mexico eyaletinde yapılan, 200 KOAH'lı hasta ve aynı sayıdaki kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada, tıbbi kayıtların kullanılması yöntemi ile belirlenen komorbiditeler içinde koroner arter hastalığı (% 22), kalp yetmezliği (% 13,5), lokal malign kanser (% 18), majör nörolojik hastalık (% 14) ve ülser veya gastrit (% 32) prevalansı KOAH'lılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (103).

İtalya'da pulmoner rehabilitasyon programına alınan 2962 KOAH'lı hastada hastaların kendi ifadelerine dayanarak komorbiditelerin araştırıldığı başka bir çalışmada, en sık saptanan komorbiditeler hipertansiyon (% 38,4), kalp yetmezliği (% 14,7), diyabet (% 14,4), koroner arter hastalığı (% 9,3), dislipidemi (% 9,1) ve osteoporoz (% 6,6) olarak saptanmıştır (104).

Ülkemizde 406 KOAH hastasında, hastalardan edinilen bilgilerle komorbiditeleri araştıran diğer bir çalışmadaki en sık komorbid hastalıklar hipertansiyon (% 22), koroner arter hastalığı (% 8,9), diyabetes mellitus (% 7,4), kanser (% 6,4), kalp yetmezliği (% 4,9) ve serebrovasküler hastalık (% 2) olarak bulunmuştur (105).

Çalışmamızdaki tüm hastalarda diyabet, hipertansiyon, anemi, osteoporoz, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi komorbid durumlardan bir ya da birkaç tanesinin KOAH'a eşlik ettiği görüldü. Hastalık oranlarına baktığımızda literatürle benzer şekildeydi. KOAH'lıların % 61,9'unda en az bir kardiyovasküler hastalık (hastaların %35,7'inde hipertansiyon, %14,3'ünde koroner arter hastalığı, %14,3'ünde aritmi, %11,9'unda kalp yetmezliği), %14,3'ünde diyabetes mellitus, %2,4'ünde akciğer kanseri %7,1'inde akciğer dışı malignite eşlik ettiği görüldü. Yaptığımız tetkiklerde hastaların %38'inde anemi, %69'unda osteoporoz tespit edildi.

Çalışmamızda osteoporoz tespit edilen hasta sayısının literatüre göre fazla olduğu görüldü. Bunun sebebinin, yukarıdaki çalışmalarda komorbiditeler değerlendirilirken hastaların kendi ifadeleri veya tıbbi kayıtlarının incelenmesinin temel alınması, bizim çalışmamızda ise hastaların hepsine kemik mineral dansitometri yapılarak ve aynı yaş grubundaki kontroller ile karşılaştırılarak osteoporoz tanısının konması olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki KOAH'lı tek kadın hastada osteoporoz görüldü ve vücut kitle indeksi obezite ile uyumlu değerlendirildi. Erkek hastalarda görülen diğer komorbiditelerin kadın hastada olmaması, kadın hasta sayısının azlığından ya da erkek ve kadınların risk faktörlerine maruziyetteki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Ancak çalışmada sadece bir kadın hasta olduğundan kadın ve erkek KOAH'lılarda komorbiditeler karşılaştırılamamıştır.

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olaylar sonucunda artmış olan sitokinlerin (başlıca IL-6'nın) etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. CRP ve fibrinojen önemli akut faz proteinlerinden olup sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanabileceğimiz belirteçlerdendir (73,75-77).

CRP, inflamasyon ve doku hasarına cevap olarak öncelikle karaciğer hücrelerinden sentezlenen bir akut faz proteindir. KOAH atak ve stabil dönemde

CRP düzeyindeki artış doğrudan KOAH'la ve KOAH'a eşlik eden sistemik inflamasyonla bağlantılı ve aynı zamanda sigara kullanımına sekonder gelişen bir durumdur. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında KOAH hastalarında sistemik inflamasyon belirteci olarak CRP genelde yüksek bulunmaktadır (74,106).

Stockley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, atak dönemindeki KOAH hastalarında CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu sistemik etkinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (107). Bizim çalışmada da, CRP düzeyi atak sırasında stabil dönemdekine göre daha yüksek tespit edildi.

Valipour ve arkadaşları atakta ve stabil durumdaki KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık ve sistemik inflamasyon konusunda prognostik önemde bir biomarker olan VEGF'nin (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) dolaşımdaki seviyelerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada; hastaneye KOAH atağı ile kabul edilen 30 hastada akciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı analizi ile VEGF, IL-6, TNF-alfa, CRP ve fibrinojen'in dolaşımdaki seviyelerine bakmışlar ve bu sonuçları, stabil KOAH'lı 30 hasta ve 30 normal akciğer fonksiyonu olan kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Ataktaki KOAH hastalarının stabil KOAH'lılar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dolaşımda daha yüksek VEGF ($p<0.001$), CRP ($p<0.01$), fibrinojen ($p<0.05$) değerlerine sahip oldukları görülmüştür (108).

Koutsokera ve arkadaşlarının KOAH ataktan iyileşme sırasında meydana gelen klinik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri değerlendirmek amacıyla KOAH atak tanısı ile hastanede yatan 30 hastada yaptıkları bir çalışmada; 0. gün (geliş günü), 3, 10 ve 40. günlerde, CRP, serum amiloid-A, TNF-alfa, IL-6 ve fibrinojen değerleri ölçülerek, günler içinde değişimleri ve klinik iyileşmeleri değerlendirilmiş; CRP ve IL-6 düzeylerinin 3. günde ($p<0.05$), fibrinojenin 40. günde azaldığı görülmüştür (109).

Bizde ataktan 3-4 hafta sonra stabil döneme giren hastaların CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğunu tespit ettik ($p=0.043$).

CRP ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili çalışmalar vardır. Kelly ve arkadaşlarının, Yasuda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda KOAH hastalarında CRP ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna

varılmıştır (110, 111). Bizim çalışmamızda da, hastalık ağırlığı ile CRP düzeyinin farklı olmadığı bulunmuştur.

Fibrinojen, pozitif akut faz reaktanı, aynı zamanda kan pıhtılaşma faktörlerinden biridir. KOAH'lı hastalarda kronik makrofaj stimülasyonu ile makrofajlardan salınan IL-6, karaciğerde fibrinojen sentezini artırır, bu da hiperfibrinojenemiye neden olur. Fibrinojen düzeyi yaşla paralel olarak artar ve yaş fibrinojen düzeyini etkileyen en önemli faktördür (80,81). Sigara içimi ise fibrinojen düzeyini etkileyen ikinci önemli faktördür. Genel olarak sigaranın fibrinojen düzeyini arttırmada inflamatuvar reaksiyonu indükleyici etkisi olduğu kabul edilse de, yapılan çalışmalarda epitelyal hasarın, fibrin yıkımının azalmasının ve trombosit aktivasyonunun da katkısı olduğu gösterilmiştir (112,113).

Literatüre baktığımızda Koutsokera (109) ve arkadaşları, Valipour (108) ve arkadaşları, Wedzicha ve arkadaşları (114) KOAH atakta stabil döneme göre fibrinojen düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda atakta değerlendirilen KOAH'lılarda fibrinojen düzeyi 4.87 ± 1.32 (g/l) olarak bulundu. Hastaların ataktan en az 3-4 hafta sonraki stabil dönemdeki fibrinojen düzeyi 5.30 ± 1.81 (g/l) olarak saptandı. Hem atakta hem stabil dönemde fibrinojen düzeyi laboratuvar normal değer üst sınırından yüksek olmakla birlikte ataktaki fibrinojen düzeyi ile stabil dönemdeki fibrinojen düzeyi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Koutsokera ve arkadaşlarının çalışmalarında, fibrinojenin atak sonrası 40. günde azalmaya başladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar bu süreden önce değerlendirildiğinden, atak ve stabil dönem arasında fibrinojen düzeyi açısından fark bulunamamış olabileceği düşünülmektedir.

KOAH'daki sistemik inflamasyonun iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (40). Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan fibrinojen yüksekliğinin KOAH'a eşlik eden bu komorbiditelerde artma göstermesi beklenmektedir.

Çalışmamızda atak ve stabil dönem arasında fark görülmemekle beraber, koroner arter hastalığı eşlik eden hastaların fibrinojen düzeyinin, literatürle uyumlu olarak koroner arter hastalığı bulunmayanlara göre yüksek ($p=0,03$) olduğu bulunmuştur(112,113,115).

Yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalardaki anemi prevalansı % 13 bulunmuş, kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak genellikle normokrom normositer tipte olduğu bildirilmiştir (69). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da KOAH'lı hastalarda özellikle ağır hastalığı olanlarda anemi sıklığı % 13-30 oranında, polisitemi sıklığı ise % 6 civarında bulunmuştur (69, 116, 117).

İlk kez uzun süreli oksijen tedavisi önerilen 2524 KOAH hastasından oluşan veri tabanı kohortunda, Chambellan ve arkadaşları >% 54'lük hematokrit seviyesiyle tanımlanan polisitemiye (hastaların % 8.4'u) göre daha yüksek oranda, erkeklerde % 12.6 ve kadınlarda % 8.2'lik anemi prevalansı bulunduğunu yayınlamışlardır (118).

Çalışmamızdaki hastaların 16'sında (% 38) anemi tespit edilmiş, hiçbir hastada polisitemi izlenmemiştir. Similowski ve arkadaşları yaptığı çalışmada anemi ile KOAH mortalitesi arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (58). Bizim çalışmamızda da ex olan 2 hastada anemi varlığı dikkat çekmiştir, ancak yalnızca 2 hasta sonucu ile anemi-mortalite ilişkisinin desteklenebilmesi mümkün değildir. Bununla birlikte, anemi ile mortalite ve prognoz arasında bir ilişkinin bulunabileceği hipotezi KOAH hastalarında aneminin yakın gelecekte yoğun araştırma konusu olması gerektiğini göstermektedir.

KOAH'daki sistemik inflamasyon, diyabet ile de ilişkili bulunmuştur. Geniş populasyon çalışmalarında KOAH'lı hastalarda diyabet prevalansının % 12,7 olduğu ve hafif evrede bile diyabet sıklığının arttığı gösterilmiştir (119). Diyabetin akciğer fonksiyonlarında azalma ile bağlantılı olduğu ve obeziteye eşlik ettiğinde KOAH'ın şiddetini daha çok arttığı gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda, hastaların %14,4'ünde diyabet tespit edildi ve diyabetli hastaların çoğunluğunun vücut kitle indekslerinin ideal kilonun üzerinde olduğu görüldü. Hastaların ataktaki açlık kan şekeri düzeyi stabil dönemdeki açlık kan şekeri düzeyinden yüksek saptandı (p= 0.038). Literatürde gösterildiği gibi, bu kan şekeri yüksekliğinin KOAH alevlenmesine bağlı olabileceği gibi daha düşük oranda da atak tedavisi sırasında kullanılan sistemik kortikosteroidlere bağlı olabileceği düşünüldü (121).

KOAH hastaları ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı ve sistemik inflamasyon gibi nedenlerle osteoporoza yatkınlık

taşımaktadır. Birçok çalışmada, KOAH'lı hastalarda hafif evrede bile kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansının yüksekliği dikkati çekmiştir (122-126).

Bishoff ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede, KOAH hastalarında % 35-72 oranında osteopeni, % 36-60 oranında osteoporoz görüldüğü belirtilmiştir (86).

6112 hastanın dahil edildiği TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasında KOAH'lı bireylerin % 70'inde osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır (127).

Yapılan kesitsel bir çalışmada ise yaşları 50-70 arasında olan ağır KOAH'lılarda postmenopozal dönem, kalsiyum kullanımı, böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidi gibi diğer osteoporoz sebepleri dışlandıktan sonra osteoporoz prevalansı % 44,8 olarak bulunmuştur (128).

Karadağ ve arkadaşlarının ayaktan takip edilen hafif derecede KOAH'lı bireylerle sağlıklıların karşılaştırıldığı çalışmasında, osteoporoz prevalansı açısından fark saptanamamıştır (129). Ancak bu çalışmada sağlıklılar arasındaki osteoporoz oranı diğer çalışmalardaki sağlıklılar arasında saptanan osteoporoz oranından daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda KOAH'lı bireylerde osteoporoz oranları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunun sebebinin hastalarımızın çoğunun FEV₁ % 30'un altında olan ve bu nedenle daha immobil olan, yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanan ve sık atak nedeniyle sistemik kortikosteroid alan bireyler olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuş ve KOAH'la osteoporoz birlikteliğinin sık görüldüğünü desteklemiştir. Ayrıca KOAH'daki osteoporozun bileşenlerini değerlendirmek için longitudinal izleme ve osteoporoz tedavisinin etkilerini değerlendirmek için sadece KOAH hastalarında yapılan randomize plasebo-kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu da düşünülmektedir.

KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece komorbid hastalıkların, KOAH'ın erken evresinde tanı almaları ve komorbiditeleri de düşünerek tedavi planlanması sağlanacaktır.

6. SONUÇ

KOAH, çeşitli inflamasyon hücrelerinin ve aracılarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikli olarak akciğerleri etkilese de KOAH'daki inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları da bulunmaktadır. KOAH olgularında semptomlar henüz ortaya çıkmadan, inflamasyon ve hava yolu hasarı başlamaktadır. Ataklarda ise, var olan inflamasyon daha da artmaktadır. Ataklar KOAH'lı olgularda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli klinik durumdur. KOAH atakları ile kardiyovasküler hastalıktan ölüm arasında ilişki tanımlanmıştır.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalardaki CRP düzeyleri literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak atakta, stabil dönemdekine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmış, ayrıca stabil dönem olguların ortalama CRP düzeyinin laboratuvarın normal değer üst sınırından yüksek olduğu görülmüştür.

KOAH'lı hastalarda atakta ve stabil dönemde bakılan CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmasından yola çıkarak; CRP'nin KOAH alevlenmesini ve inflamasyonu yansıtmada kolay, ucuz, noninvaziv, güvenilir bir yöntem olduğu ve tedavi etkinliğini değerlendirmede de fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastalarda atak ve stabil dönemdeki fibrinojen seviyeleri karşılaştırıldığında iki grubun arasında anlamlı fark bulunamamakla birlikte sonuçlarımız KOAH'lı hastalarda hiperfibrinojenemi varlığını destekler yönde bulunmuştur. Konu ile ilgili literatürde de benzer ve çelişkili sonuçlar mevcuttur.

KOAH atağında fibrinojen ve diğer akut faz reaktanları ile yapılacak ileri çalışmalar, KOAH patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KOAH hastalarında osteoporoz ve osteopeni oranının belirgin yüksek olduğu görülmüş ($p=0.00$) ve sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak KOAH'la osteoporoz birlikteliğinin sık olduğunu desteklemiştir. Osteoporoz, KOAH'lı hastalarda mortalite ve morbidite değişikliklerine yol açtığı için koruyucu önlemlerin planlanması genel sağlık politikası içinde kabul edilmelidir. Bu açıdan, osteoporoz açısından riskli grubun belirlenmesi, koruyucu ve tedavi edici önlemler alınması bu yönüyle önemlidir.

Çalışmamızda hastaların % 38'inde anemi tespit edilmiş ve bu verilerin genel olarak KOAH'daki anemi prevalansını kesinleştirmek ve eşli kontrol popülasyonlarındakinden daha yüksek olup olmadığını belirlemek için yeterli olamayacağı kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte, bu sonuçlar KOAH hastalarında aneminin yakın gelecekte yoğun araştırma konusu olması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza aldığımız hastaların komorbid durumları değerlendirildiğinde hastalarımızın hepsinde bir ya da birkaç tane komorbid hastalığın eşlik ettiği görülmüştür. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir.

Komorbiditeler KOAH'ın tedavisini zorlaştıracağından dikkatle değerlendirilmeleri gerekir. KOAH'daki inflamasyonun tedavi edilmesi aynı zamanda sistemik inflamasyonu ve onunla ilişkili komorbiditeleri de tedavi edebilir.

KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece komorbid hastalıkların, KOAH'ın erken evresinde tanı almaları ve komorbiditeleri de düşünerek tedavi planlanması sağlanacaktır. Böylece KOAH'ın komorbiditeler nedeniyle kötüye gidişinin önlenmesi mümkün olacaktır.

7. ÖZET

AMAÇ: KOAH komorbiditelerle seyreden, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda stabil dönem ve ataktaki hastalarda, inflamasyonu iyi kantite eden serum CRP ve fibrinojenin inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini ve KOAH komorbidite ilişkisini göstermeyi amaçladık. **METOD:** Çalışmaya Nisan 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almış ve yine aynı rehberlere göre atak düşünülerek Göğüs Hastalıkları servisine yatışı yapılan 42 hasta alındı. Hastaların atakta ve stabil dönemde CRP, fibrinojen, hemogram, açlık kan şekeri düzeyleri çalışıldı. Kemik mineral dansitometri yapılarak, KOAH'lı olmayan ve kortikosteroid kullanım öyküsü olmayan, aynı yaş grubundaki kişilerlerin kemik mineral dansitometri sonuçları ile karşılaştırıldı. **BULGULAR:** Çalışmaya alınan KOAH'lı bireylerin CRP düzeyi atakta, stabil dönemdekine göre yüksek saptandı ($p=0.043$). Hem atakta hem de stabil dönemde fibrinojen düzeyi laboratuvarın normal değer aralığından yüksek olmakla birlikte, ataktaki fibrinojen düzeyi ile stabil dönemdeki fibrinojen düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.228$). KOAH'lı hastalardan koroner arter hastalığı olanlarda fibrinojen düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.03$). Hastaların ataktaki açlık kan şekeri düzeyi stabil dönemdeki açlık kan şekeri düzeyinden yüksek saptandı ($p= 0.038$). KOAH'lı bireylerdeki osteoporoz ya da osteoporoz+osteopeni oranı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı ($p=0.00$). Çalışmamızdaki KOAH'lı bireylerdeki komorbidite sayısı 1-6 arasında değişiyordu. En sık osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıklarının ve aneminin eşlik ettiğini görüldü. **SONUÇ:** KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece komorbid hastalıkların, KOAH'ın erken evresinde tanı almaları ve komorbiditeleri de düşünerek tedavi planlanması sağlanacaktır.

Anahtar kelimeler: KOAH, CRP, fibrinojen, osteoporoz, anemi, açlık kan şekeri.

8.ABSTRACT

AIM: COPD is considered to be a systemic inflammatory disease which is characterized with comorbidities. In our study in patients with stable and exacerbation periods we aimed the availability of the serum CRP and fibrinogen which can quantify inflammation well as a marker of inflammation in COPD and displaying the relationship between COPD and comorbidity. **METHOD:** Between April 2009 and April 2010; 42 patients, who admitted Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital emergency department and Chest Diseases outpatient clinic and diagnosed as COPD according to GOLD guidelines, and still to the same guidelines in mind thought exacerbation and hospitalized to the Chest Diseases Clinic, are included to the studying exacerbation and stable period of the patients; CRP, fibrinogen, complete blood count, fasting blood glucose levels were determined. By bone mineral densitometry, without COPD and without a history of corticosteroid use, bone mineral density compared with those who are the same age group. **RESULTS:** CRP levels in the study of individuals with COPD exacerbation, with respect to stable period were higher than the control group ($p=0.043$). Both in the exacerbation and stable period in the laboratory's normal value range of fibrinogen levels are higher, but stable periods' respiratory fibrinogen levels and fibrinogen levels did not differ significantly ($p=0.228$). Fibrinogen levels were higher in COPD patients with coronary artery disease ($p=0.03$). Patients' fasting blood glucose level in exacerbation were higher than in stable period ($p=0.038$). Osteoporosis, osteoporosis+osteopenia ratio in individuals with COPD was significantly higher than the control group ($p=0.00$). Comorbidity number in our study in individuals with COPD ranged between 1-6. The most common accompanying diseases were osteoporosis, cardiovascular system diseases and anemia. **CONCLUSION:** The increasing prevalence of COPD and comorbid diseases and because of the social burden of these diseases has required a different approach. In COPD and comorbid illnesses, a multidisciplinary approach should be considered. Thus, comorbid

diseases, and comorbidities of COPD at an early stage to take diagnostic treatment planning, thinking will be provided.

Key words: COPD, CRP, Fibrinogen, Osteoporosis, Anemia, Fasting blood glucose

9. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Pauwels RA. National and international guidelines for COPD. The need for evidence. *Chest* 2000; **117**:20-22.
2. World health report. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. Yıldırım N. Fizyopatoloji. Umut S, Erdiñç E, eds. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları, 2000; 6-45.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health 2003.
5. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Bartu Saryal S, Acıcan T(eds). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:9-20.
6. Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Program ve Özetleri İzmir 2006:137-139.
7. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; **274**:740-743.
8. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; **30**:232-239.
9. Hnizdo E, Glindemeyer HW, Petsonk EL. Case definitions for COPD. *Journal of COPD* 2006; **3**:1-6.
10. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV₁/FVC ratio of %70 misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; **130**:200-236.
11. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; **22**(2):268-273.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5): 948-968.
13. Hankinsons JL, Odencrantz JR. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**:179-187.

14. Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. Fishman AP (editor). Pulmonary Disease and Disorder. New York: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 659-681.
15. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji. Tatlıcıoğlu T (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Güneş Kitapevi, 1996: 4-8.
16. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**:1498-1504.
17. American Thoracic Society. Standards of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:77-120
18. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 125.
19. Highlights from COPD; Clearing the air. Paris 26-29 May 1999.
20. Menezes AM, Perezes-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**:1875-1881.
21. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue): A543.
22. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, Buist AS. COPD prevalence in Salzburg, Austria: Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131**:29-36.
23. Benediktsdóttir B, Gudmundsson G, Jörundsdóttir KB, Vollmer W, Gíslason T. Prevalence of COPD in Iceland (BOLD study). *Laeknabladid* 2007; **93(6)**: 471-477.
24. Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, Vollmer WM, Skucha W, Harat R, Pajak A, Gasowski J, Frey J, Nastalek P. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region- results from the BOLD Study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2007; **117 (9)**: 402-409.

25. Demir T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epidemiyoloji ve etiyolojik Faktörler. Umut S (editor). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları-3. İstanbul 2001: 9-10.
26. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; **24**:3-18.
27. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Yıldırım N. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2005.
28. Gold DR, Wang MPH, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; **335**:931-937.
29. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp Monograph* 1998; **3**: 41-72.
30. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: result from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; **13(5)**: 1109-1114.
31. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; **7**: 216-220.
32. Rautalahti M, Virtamo J, Haukka J, et al. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**:1447-1452.
33. Wiederman HP, Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med* 1996; **2**:155-160.
34. Silverman EK, Palmer LJ, Barth M, Brown A, Drazen JM, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Campbell EJ, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; **70**:1229-1239.
35. O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**: 41-66.
36. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**:1067-1083.
37. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of COPD. ERS Monograph, 1998; 92-101

38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Update 2008, chapter 4: 24-30
39. Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2010
40. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; **2(1)**: 26-33.
41. KOAH özel sayı, *Sendrom*, Logos tıp yayıncılığı: 2008.
42. Oudijk EJ, Lammers JW and Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(Suppl.46):5-13.
43. Turino GM, James P. The origins of a concept: the protease-antiprotease imbalance hypothesis. *Chest* 2002; **122**:1058-1060.
44. Noguera A, Busquets X et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**:1664-1668.
45. J.W. De Jong, B. Van Belt-Gritter, Goëter. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* 1997; **91**; 67-76.
46. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; **2**: 17-21.
47. Barnes P.J, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; **33**: 1165-1185.
48. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; **7**: 70-79.
49. Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; **133**: 1336-1343.
50. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **177**: 269-278.

51. Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; **26**: 97-102.
52. Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; **62**: 115-120.
53. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 333-339.
54. Gürgün A, Gürgün C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler sistem. *Tuberk Toraks* 2008; **56**: 464-471.
55. Poulain M, Douchet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; **5**: 35-41.
56. Karapolat H, Eyigör S, Gürgün A, ve ark. Erkek KOAH hastalarında osteoporozun değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2007; **13**: 70-74.
57. Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**: 923-929.
58. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic diseases in COPD. *Eur Respir J* 2006; **6**: 390-396.
59. McNicholas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**: 692-700.
60. Miravittles M, Mayordomo C, Artes M, Sanchez-Aquedo L, Nicolau F, Sequ JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; **93**:173-179.
61. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; **57**:847-852.
62. The NICE clinical guideline on chronic obstructive pulmonary disease. <http://guidance.nice.org.UK>

63. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, ve ark. ERS-Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; **8(8)**: 1398-1420.
64. Celli BR. Standards for the optimal management of COPD. *Chest* 1998; **113**: 283-287.
65. Van Ede L, Vzermans CJ, Brauwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; **54**: 688-692.
66. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation. *JAMA* 1995; **273**: 313-319.
67. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
68. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; **10**: 1285-1291.
69. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; **127**: 825-829.
70. Toraks Derneği. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Cavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000.
71. Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC, ve ark. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; **13**: 839-843.
72. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). Fever basic mechanisms and management 2nd (Eds). Philadelphia: Lipincott Raven, 1997: 165-176.
73. Dinarello CA. The acute phase response. Cecil Textbook of Medicine. 1992 ; **286**: 1571-1573.
74. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; **59**: 574-580.

75. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002; **155**:842-848.
76. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, et al. The value of C-reactive protein as a marker off systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Inter Med.* 2008; **19**:104-108.
77. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; **19**: 189-199.
78. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest*1993; **91**:1351-1357.
79. Arthur C. Guyton, Hemostasis and blood coagulation, Textbook of Medical Physiology. 1991: 392.
80. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; **340**: 448-454.
81. Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinojen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinojen concentration. *Eur J Epidem* 2001;**17**: 953-958.
82. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality infarction. *Fibrinolysis* 1991;**5**:105-108.
83. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1990;**11**: 444.
84. Mendall MA, Palet P, Asante MA, et al. Relation of serum heart disease cytokine concentrations to cardiovascular risk factors. *Heart* 1997; **78**: 273-277.
85. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2003; **22**: 64-75.
86. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;**121**:609-620.
87. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim (www.toraks.org.tr/sub/KOAH)
88. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and

- prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**: 532-555.
89. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**: 523-532.
90. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; **7**: 1056-1061.
91. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 2152-2158.
92. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF et al. Nutrition status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993; **103**: 1362-1368.
93. Schols AMVJ, Wouters EFM. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; **21**: 753-762.
94. Driver AG, McAlevy MT, Smith JL. Nutritional assesment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982; **82**: 568-571.
95. Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rew Respir Dis* 1981; **124**: 376-381.
96. Wedzicha JA. Exacerbations. *Chest* 2002; **121**:136-141.
97. Yentürk E, Alkan N. Akut atak nedeniyle hospitalize edilen KOAH olgularının özellikleri ve yatış süresini etkileyen faktörler. *Akciğer* 2007; **13**: 16-21.
98. Fan VS, Curtis R, Tu SP, McDonell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest* 2002; **122**: 429-436.
99. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, et al. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD: pulmonary function and health-related quality of life. *Chest* 2001; **119**:1034-1042.

100. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008; **11**:1829-1834.
101. Beaty TH, Newhill CA, Cohen BH, et al: Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; **38**:703-710.
102. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al: Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; **313**: 711-715.
103. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;**160**: 2653-2658.
104. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri L M, Clini E M. Role of comorbidities in a cohort of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; **63**:487-492.
105. Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks* 2004; **52**: 52-55.
106. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Thorax* 2006; **61**: 23-28.
107. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001; **117**:1638-1645.
108. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science* 2008; **115**: 225-232.
109. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med* 2009; **103(6)**: 919-926.
110. Kelly M, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Pathophysiology of COPD. *Thorax* 2002;**57**:563-564.

- 111.** Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med* 1998; **92**: 993-999.
- 112.** Scarabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the fibrinogen locus in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis Thromb* 1993; **13**: 886-891.
- 113.** De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996; **121**:185-191.
- 114.** Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; **84**:210-215.
- 115.** Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**: 1368-1377.
- 116.** John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006; **111**: 365-370.
- 117.** Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsers M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 1123-1130.
- 118.** Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long term oxygen therapy. *Chest* 2005; **128**:1201-1208.
- 119.** Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; **32**: 962-969.
- 120.** Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; **294**:716-724.
- 121.** Archer JRH, Baker EH. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. *Respir Med* 2009; **5**: 67-74.

122. Jorgensen NR, Schwarz P, Rye N. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; **14**: 122-127.
123. Tschopp O, Boehler A, Speich R, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant* 2002; **2**: 167-172.
124. Mineo TC, Ambrogi V, Mineo D, et al. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest* 2005; **127**: 1960-1966.
125. Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; **122(6)**: 1949-1955.
126. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in COPD. *Respir Med* 2000; **94**: 1079-1084.
127. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 775-789.
128. Jørgensen N.R, Schwarza P, Holmeb Ğ, Henriksenc B.M, Petersend L.J. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross sectional study. *Respir Med* 2007; **10**: 177-185.
129. Karadag F, Cildag O, Yürekli Y, et al. Should COPD patients be routinely evaluated for bone mineral density? *J Bone Miner Metab* 2003; **21**: 242-246.