

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KOAH'LI HASTALARDA İNHALER STEROİDLERİN VE TEOFİLİNİN  
SİSTEMİK İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşe PALA

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

2008

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KOAH'LI HASTALARDA İNHALER STEROİDLERİN VE TEOFİLİNİN  
SİSTEMİK İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşe PALA

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Haşim BOYACI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2008

Etik Kurul Onay Tarihi: 17.07.2008

Sayısı: AEK 17/11

## TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca her konuda destek ve ilgilerini gördüğüm değerli hocalarım; sevgi ve Őekfat dolu yüreğiyle Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Füsun Yıldız'a, değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, tez danıŐmanlıęımı yapan ilgi ve emeğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. HaŐım Boyacı'ya, her sıkıntımızda baŐını ağrıttığımız bizden hiç bıkmayan sevgili ablamız Sayın Doç. Dr. İlknur BaŐyięit'e, ihtisasım süresince desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Meryem Bakır'a, Dr. Serap BarıŐ'a, Dr. Aysun Őengül'e, Dr. Kübra Gacar'a, Dr. Sibel Arslan'a, Dr. Aslı Zembat ve Dr. Aysel Kargı'ya; servis hemŐire ve personel ekibine, özverili çalıŐmalarıyla hep güleryüzlü olan SFT teknisyenimiz Songül Kurt'a ve poliklinik sekreterimiz Aylin BaŐkaya'ya sonsuz teŐekkürler...

Hayatımın her aŐamasında alın teri, desteği ve imzası olan canım annem, babam ve kardeŐlerime; eŐimin ailesine, anlayıŐ destek ve katkılarından dolayı sevgili eŐim Furkan'a ve canım oğlum Berk'e kalbimin derinliklerinden sonsuz teŐekkürler...

Dr. Ayşe Pala

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	5
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	7
TABLolar DİZİNİ .....	8
AMAÇ VE KAPSAM .....	9
GENEL BİLGİLER .....	11
GEREÇ VE YÖNTEM .....	56
BULGULAR .....	58
TARTIŞMA .....	65
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	70
ÖZET .....	71
ABSTRACT .....	72
KAYNAKLAR .....	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
GOLD	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına Karşı Global Girişim
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
AAT	: Alfa-1 antitripsin
IL-8	: İnterlökin-8
IL-6	: İnterlökin-6
TNF- alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
LTB4	: Lökotrien B4
NF-κB	: Nükleik faktör kapa B
NO	: Nitrik oksit
MMP	: Matrix metalloprotein
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
MPO	: Myeloperoksidaz
ECM	: Extraselüler matrix
ECP	: Eozinofil katyonik protein
EPO	: Eozinofil peroksidaz
GM-CSF	: Granulosit makrofaj-koloni stimülasyon faktörü
PMN	: Polimorf nüveli lökosit
CRP	: C-reaktif protein
SP-D	: Surfactan protein D
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
DLCO	: Difüzyon kapasitesi
FVC	: Zorlu vital kapasite
FEV1	: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye
PEF	: Zirve ekspiratuvar akım
VC	: Vital kapasite
AKG	: Arter kan gazı
İKS	: İnhaler kortikosteroid

TEO : Teofilin  
BD : Bronkodilatör  
ÖDİ : Ölçülü doz inhaler  
KTİ : Kuru toz inhaler  
USOT : Uzun süreli oksijen tedavisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 1 : KOAH patogenezi	20
Şekil 2 : Sigara dumanına maruziyet ve akciğerlerde inflamatuvar hücre göçü	22
Şekil 3 : KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler	23
Şekil 4 : KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler	27
Şekil 5 : KOAH' ta fizyopatolojik değişimler	32
Şekil 6 : Tedavi öncesi ve sonrası FEV <sub>1</sub> değerleri	59
Şekil 7 : Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyleri	61
Şekil 8 : İnhale steroid (İKS) kullananlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin seviyeleri	62
Şekil 9 : Teofilin (TEO) kullananlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin seviyeleri	63

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1 : KOAH' ta risk faktörleri	14
Tablo 2 : AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar	15
Tablo 3 : KOAH ile astım arasındaki farklılıklar	41
Tablo 4 : Şiddetine göre KOAH sınıflaması	42
Tablo 5 : GOLD 2006 önerilerine göre KOAH evrelerinde tedavi	45
Tablo 6 : Stabil KOAH' ta kısa ve uzun etkili $\beta_2$ -agonistlerin günlük dozları	47
Tablo 7 : Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	58
Tablo 8 : Tedavi öncesi ve sonrası spirometrik değerler	59
Tablo 9 : Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyleri	61
Tablo 10 : İKS kullananlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin seviyeleri	62
Tablo 11 : TEO kullananlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin seviyeleri	63



## KOAH'LI HASTALARDA İNHALER STEROİDLERİN VE TEOFİLİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ

### 1. AMAÇ VE KAPSAM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH' ın tipik özelliği olan hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere karşı akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir (1) .

Birçok inflamatuvar hücre, sitokin ve enzimin KOAH' ın değişik aşamalarında yer aldığı gösterilmesiyle, hastalığın patofizyolojisinde inflamasyonun yeri ve önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Bu konudaki gelişmeler aynı zamanda hastalığın tedavisine yönelik yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına da yardımcı olmaktadır (2,3). Son yıllarda KOAH patogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan birçok çalışma ile nötrofilik bir inflamasyonun varlığı ortaya konulmuş (4); ve KOAH' ın tanı ve takibinde bir çok inflamasyon belirteci önem kazanmıştır (2).

KOAH' da nötrofilik inflamasyonda majör rol oynayan sitokinlerin başında IL-8, TNF-alfa ve LTB4 gelmektedir (5). Atak sırasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerde meydana gelen değişikliklerin çeşitli çalışmalarda önemi vurgulanmaktadır (6,7).

KOAH' da inflamasyonun gösterilmesinde bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş biyopsisi, bronş lavajı, indükte balgam örnekleri gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Patogenezde inflamasyonun öneminin gösterilmesi antiinflamatuvar ajanların KOAH tedavisinde de faydalı olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmakla birlikte; astım tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve kullanılmakta olan en önemli antiinflamatuvar ilaç olan, inhale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH tedavisindeki rolü konusunda tartışmalar vardır. Ancak son yıllarda İKS' lerin KOAH' ta semptomları azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı ve alevlenme sayısını

azalttığını gösteren çalışmalar artmaktadır (8). Teofilin de, KOAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir ajandır. Astımda antiinflamatuvar etkinliği iyi bilinen teofilinin, KOAH'da da düşük dozlarda uygulandığında benzer etkileri gösterdiği bilinmektedir (9).

Bu çalışmada amacımız astımlı hastaların tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan ve KOAH' ın tedavisinde yakın zamanda kullanıma girmiş olan inhale kortikosteroidlerin KOAH tedavisindeki etkinliğini, sistemik inflamasyon üzerine etkilerini araştırmaktı. Bunun için İKS'lerin IL-6, TNF - alfa, LTB4 ve C- reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkilerini araştırdık ve yine KOAH tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan teofilin ile karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

#### 2.1. TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı terimi, kronik hava akımı kısıtlanması ile seyreden ve sık rastlanan klinik bir durumu tanımlamaktadır (9). 2006 yılında güncelleştirilen GOLD rehberine göre KOAH, akciğerlerin zararlı gaz ve partiküllere, özellikle sigara dumanına karşı oluşmuş akciğerlerde hava yollarını, interstisyumu ve damar yatağını etkileyen anormal inflamatuvar cevapla karakterize sistemik bir hastalıktır. Akciğer tutulumu ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Ekstra pulmoner tutulum bulguları hastalığın şiddetini ve prognozunu etkiler. Şiddeti ve sıklığı artan ataklar hastalığın önemli özelliklerindedir. KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (10).

KOAH, uzun yıllardır bilinen bir hastalıktır ve tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, hastalığın sıklığını ve nedenlerini belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1998 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD) programı oluşturulmuş ve tüm dünyada KOAH konusundaki duyarlılığı artırmak, tedaviyi ve korumayı iyileştirmek amaçlanmıştır.

KOAH tanımı yapıldığında iki hastalık anlaşılmaktadır. Bunlar kronik bronşit ve amfizemdir. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir. Kronik bronşit, klinik terim olarak, kronik öksürük ve balgam yapabilecek bütün nedenler dışlandıktan sonra birbirini izleyen en az iki yıl boyunca, her yıl en az üç ay boyunca devam eden öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiyolün distalinde kalan anatomik yapıların fibrozis olmaksızın alveol duvar harabiyeti ile birlikte, anormal ve kalıcı olarak genişlemesi şeklinde ifade edilmektedir (9).

KOAH'ta anormal inflamatuvar yanıtın bulunduğu, ilerleyici karaktere sahip kronik bir hava akımı sınırlanması vardır. Kronik hava akımı kısıtlanması hem küçük

hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozisten (küçük hava yolu hastalığı) hem de parankimdeki (amfizem) patolojilerden kaynaklanmaktadır (10).

Geçmiş yıllarda bu iki patolojiyi düşündüren farklı klinik görünüm dikkati çektiğinden, KOAH'lıları blue-bloater (mavi şişman) ve pink-puffer (pembe-üfleleyen) olarak iki gruba ayırma eğilimi vardı. Ancak KOAH'lı hastaların çok azında bu ayırım seçilebilmekte, bronşit ve amfizem değişen oranlarda bir karışım göstererek sözü edilen klinik görünümün her olguda ortaya çıkmamasına neden olmaktadır (9).

## **2.2.EPİDEMİYOLOJİ**

### **2.2.1. Mortalite**

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda (Global Burden of Disease Study), 1990 'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020' de üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmektedir. Bu mortalite artışına sigara içme salgınının giderek yayılması ve ülkelerin çoğunda demografik yapının değişmesi yol açmaktadır (11).

### **2.2.2. Morbidite ve Prevalans**

KOAH'ta semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti ve hatta varlığı arasında zayıf bir ilişki vardır. Bu nedenle hastaların büyük bir kısmının teşhis edilmesi güçleşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası' nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33 olarak bildirilmiştir (11).

Hastalık 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. Nitekim ABD’ de 2002 yılında KOAH’ tan ölen kadınların sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir (13).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı 1997’de 203/100000’dir. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansının %13.6 olduğu bildirilmiştir (14). Mevcut veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH’lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir. Aralık 2003- Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının %20 olduğunu göstermektedir.

KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (Disability Adjusted Life Year: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır. DSÖ verilerine göre KOAH, tüm dünyada sakatlığa göre düzeltilmiş yıl (DALY) kayıplarının önde gelen nedenleri arasında 1990 yılında onikinci sırada yer alırken, 2020 yılında iskemik kalp hastalığı, major depresyon, trafik kazaları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra önde gelen beşinci hastalık olacağı öngörülmektedir (11,15).

### **2.3. RİSK FAKTÖRLERİ**

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar, sigara içimi, mesleki/çevresel toz ve dumana maruz kalma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir.

Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Tablo 1). Tüm bu risk faktörlerinin, bireysel genetik duyarlılık ve yaşanan/çalışılan çevrenin karşılıklı etkileşimi çerçevesinde işlev gördüklerine inanılmaktadır (16,17).

**Tablo 1:** KOAH' ta risk faktörleri

<b>KOAH'ta risk faktörleri</b>	
<b>Çevresel faktörler</b>	<b>Konakçı ile ilgili faktörler</b>
Sigara içimi	Genetik ( AAT eksikliği)
Mesleki temas	Bronş hiperreaktivitesi
İç ve dış ortam hava kirliliği	Etnik faktörler
Tekrarlayan bronkopulmoner infeksiyonlar	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler	Aile öyküsü
Diyetle ilgili faktörler	
- Yüksek tuzlu diyet	
- Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
- Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	

### **2.3.1. Konakçıya Bağlı Faktörler**

#### **2.3.1.1. Genetik Faktörler**

KOAH' ta genetik ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir ilişki olduğu ve birden çok genin olaya karıştığı sanılmaktadır. KOAH patogenezinde rol alan genler antiproteolitik, sigara kullanım sonucu oluşan inflamatuvar yanıt ve mukosilyer klirens ile ilgili genlerdir.

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. Kesin olarak kanıtlanmış tek genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir (18).

AAT eksikliği ilk kez 30 yıl önce isveçli biyokimyager Carl-Bertil Laurell tarafından tanımlanmıştır.

Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT temel olarak karaciğerden, aynı zamanda da alveoler makrofajlar tarafından sentez edilen bir akut faz proteinidir

ve nötrofil elastazın akciğerler üzerine yıkıcı etkisini engelleyen temel maddedir. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (18).

AAT eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan pleomorfik bir gendeki mutasyona bağlıdır. Bu genin 82'den fazla fenotipi vardır ve elektroforetik ortamdaki özelliklerine göre; F (hızlı), M (orta hızlı), S (yavaş hızlı), Z (çok yavaş hızlı) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu enzim eksikliğine en sık sebep olan mutasyonlar "Z" ve "S" mutasyonlarıdır. Toplumun % 90-95 'i normal fenotipik özelliğe (PİMM) sahiptir. S fenotipi %2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece %1 oranında rastlanan PiZZ ya da PiZ-null fenotiplerine sahip olan bireylerde ATT hepatositlerin dışına çıkamamaktadır. Bunun sonucunda enzimin kandaki düzeyi belirgin bir şekilde düşmekte ve dolayısıyla akciğerin nötrofil elastaza karşı korunması da zayıflamaktadır. Ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin %95'inden fazlası bu fenotipik özelliğe sahiptir. AAT'nin koruyucu etki sağlaması için normal serum düzeyinin (150-300 mg/ml) en az %35'i kadar olması gerekir. PiZZ ve PiZ fenotipindeki kişilerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır (19).

Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Amfizem panasiner tiptedir ve genellikle akciğerin alt loblarında görülür. AAT eksikliğini düşündüren klinik durumlar Tablo 2'de verilmiştir (12).

**Tablo 2: AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar**

1. Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
3. Elli yaşın altında başlayan KOAH
4. Bazal amfizem görünümü
5. Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım
6. Ailede AAT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7. Risk faktörü olmaksızın siroz

### **2.3.1.2. Bronş Hiperreaktivitesi (BHR)**

Atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığının KOAH için risk faktörü olduğu görüşü halen tartışmalıdır. BHR' nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörü mü olduğunu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak BHR' nin mi geliştiğini belirlemek güçtür. Yapılan birçok çalışmada BHR varlığı ile FEV<sub>1</sub>' deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Geniş kapsamlı kohort çalışmalarda hava yolu aşırı duyarlılığının FEV<sub>1</sub> değerindeki hızlı düşüş için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

İlk kez 1961 yılında ortaya atılan "Hollanda hipotezi" inde öksürük, balgam ve dispne ile karakterize olan kronik nonspesifik akciğer hastalığının gelişimi için hava yolu aşırı duyarlılığının ve atopinin risk faktörü oldukları ileri sürülmüştür. (12).

### **2.3.1.3. Akciğer Gelişimi**

Akciğer gelişimi, gebelik sırasındaki süreçlerle, doğum ağırlığı ve çocukluk çağındaki maruziyetlerle ilişkili bir süreçtir. İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnutrisyon gibi olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar. Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların, yetişkin dönemde düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları ve bu kişilerde KOAH'a bağlı ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

## **2.3.2. Çevresel Faktörler**

### **2.3.2.1. Sigara**

Tüm risk faktörleri içinde KOAH gelişiminde en önemli role sahip olanı sigara içimidir. Yapılan çalışmalarda KOAH gelişimi ve sigara içiciliği arasında ilişki herhangi bir kuşkuyla yer bırakmayacak şekilde kanıtlanmıştır. Sigara içenlerde solunum sistemi semptomları, solunum fonksiyon test anormallikleri daha sık, FEV<sub>1</sub>'deki yıllık azalma daha hızlı, mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır.



KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içimi sorumludur. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, herhangi bir kuşkuya yer bırakmayacak açıklıkta gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile yıllık FEV<sub>1</sub>'deki azalma hızı arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir (9).

Pasif sigara içimi sigara içmeyen bir kişinin, başkasının içtiği sigara dumanı ile karşılaşması, çevresel tütün dumanı ile karşılaşma olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anne babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğu bildirilmiştir (22).

Sigaranın etkileri, sigara içme yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, yıllık FEV<sub>1</sub> kaybında azalma ve solunum semptomlarında iyileşme gözlenmektedir (10).

### **2.3.2.2. Mesleki Temas**

İşyeri ortamında organik- inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süreli karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığına, FEV<sub>1</sub> azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Mesleki riskler arasında, kadmiyum ve silika tozlarıyla karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır. KOAH gelişme riskini arttıran meslekler arasında maden işçiliği, metal işçiliği, ulaşım sektörü, imento, tahıl, tekstil işçiliği ve odun- kağıt üretiminde çalışma gelmektedir (23).

### **2.3.2.3.Hava Kirliliği**

Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava, KOAH morbiditesini artıran risk faktörleridir. İyi havalandırılmayan konutlarda yemek pişirme ve ısınma amacıyla biomass yakıtların kullanılmasına bağlı iç ortam kirliliğinin KOAH için, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (24). Büyük kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Hava kirliliğinin rolü sigara ile kıyaslandığında, az olmasına rağmen KOAH' ta alevlenmeleri, hastaneye başvuruları ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Hangi spesifik ajanlarının zararlı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte 10 µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalmanın KOAH gelişiminden sorumlu olabileceği düşünölmektedir. Dış ortam kirleticilerinin, okside edici etkilerinden ötürü KOAH gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürölmüştür (25). Havada nitrik oksit, karbonmonoksit, sülfürdioksit, duman ve radyoaktivite düzeyleri arttıca ataklarla acil servislere başvurular artmaktadır.

### **2.3.2.4. İnfeksiyonlar**

Çocukluk ağında şiddetli solunum sistemi infeksiyonu öyküsünün erişkin çağda akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunum semptomlarında artışla bağlantılı olduğu ileri sürölmüştür. Bununla birlikte, viral infeksiyonlara duyarlılık, yine KOAH' la ilişkili olan düşük doğum ağırlığı gibi başka bir faktöre de bağlı olabilir.

Adenovirus gibi latent viral infeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. KOAH'lı hastalarda viral DNA ekspresyonunun arttığı, kronik adenoviral infeksiyonların sigaranın indüklediği hava yolu inflamasyonunu ilerlettiği görölmüştür (22).

### 2.3.2.5. Sosyoekonomik Durum

KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (26). Bununla birlikte, bu ilişkinin sigara dumanına maruz kalma, iç ve dış ortam hava kirliliğine maruz kalma, kalabalık konutlarda yaşama ya da kötü beslenme ile ilişkili faktörlerden hangisini yansıttığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (25).

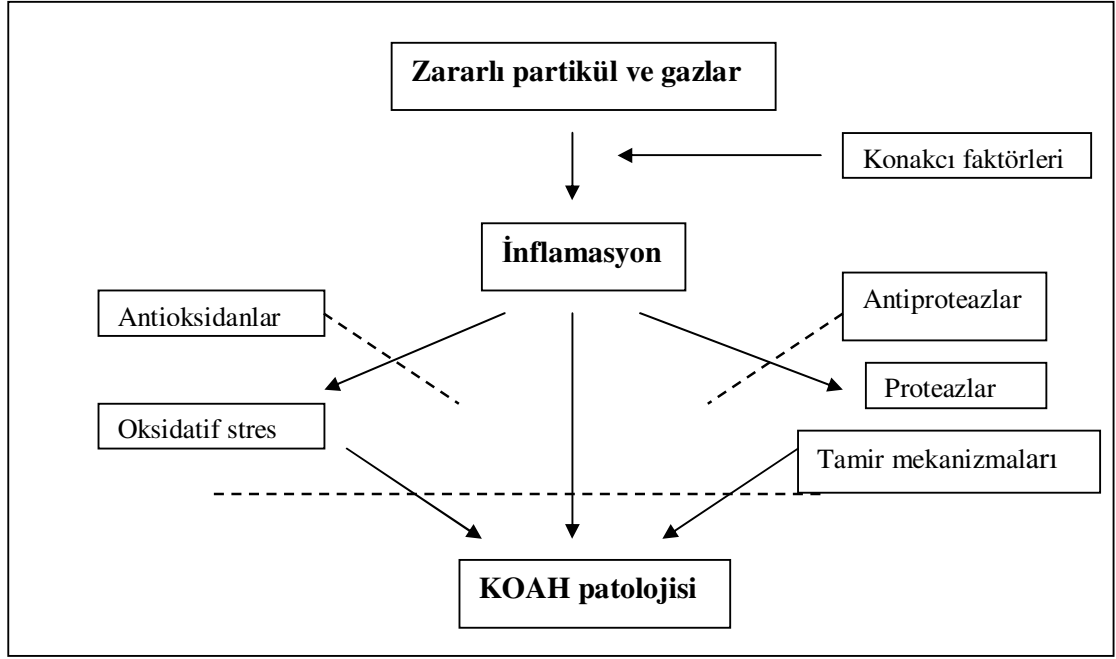
## 2.4. PATOGENEZ VE İNFLAMASYON

KOAH gelişimine yol açan sigara ve diğer inhale edilen iritanlar periferik hava yolları ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt başlatır. Bu süreç kronik inflamasyona ve doku hasarına yol açar, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlandırmasını sağlayan savunma ve tamir mekanizmalarını bozar. Sonuçta mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar. Bu yüzden KOAH hem hava yollarının hem de parankim ve pulmoner damar yapılarının kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Tüm bu patolojik değişiklikler, hava akımı kısıtlanmasına ve diğer fizyolojik değişikliklerin gelişimine yol açar.

Normal sigara içicilerde saptanan inflamasyon; inflamatuvar hücreler, mediyatörler ve proteazlar açısından KOAH'lı olgularda gözlenen inflamasyona çok benzerdir; ancak daha az belirgindir. Bu durum KOAH' ta gözlenen inflamasyonun normal inflamatuvar yanıtın artmış veya abartılmış bir şekli olduğunu düşündürmektedir. Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarının histopatolojik incelemelerinde, duvar epitelinde destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T-lenfosit birikimi izlenmektedir (27,28). Ayrıca bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak) ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır.

İnflamatuvar süreç için gerekli olan stimulus konusunda net bir bilgi bulunmamakla birlikte, sigara dumanı ile karşılaşan hava yolu epitelinde ortaya çıkan hasarın, hava yolunda inflamasyonu başlatıp, devam ettirdiği düşünülmektedir.

İnflamasyona ek olarak; akciğerlerde ortaya çıkan proteaz/antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin de KOAH patogenezi de etkili olduğu düşünülmektedir. Patogenezi sorumlu faktörler arasındaki ilişki şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1: KOAH patogenezi (32).

#### 2.4.1. İnflamatuvar Hücreler

İnflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanan KOAH’ da; makrofaj, T (özellikle CD8+) ve B lenfositler ve nötrofilleri de içeren tüm inflamatuvar hücre tiplerinde bir artış söz konusudur. İnflamatuvar hücrelerin miktarı ile KOAH’ın ciddiyeti arasında korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Özellikle atak sırasında, bazı hastalarda eozinofillerin sayısında da artış olabilmektedir. Bu inflamatuvar hücrelerin sayısında, akciğer dokusunun farklı noktalarında artış görülmektedir. Tüm bu artışlar, sadece inflamatuvar hücrelerin sayısında değil, aynı zamanda hücrelerin yaşam süreleri ve aktivasyonlarında da ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar hücrelerin

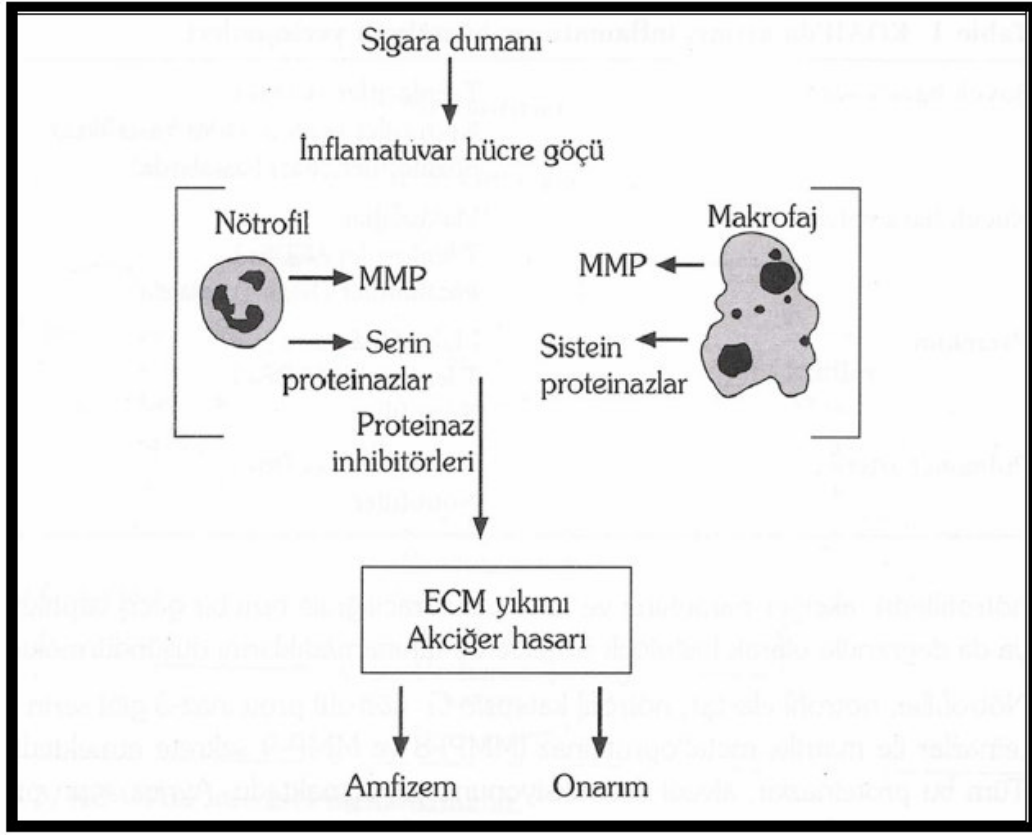
miktarı ile KOAH' ın ciddiyeti arasında korelasyon olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır.

#### **2.4.1.1. Nötrofiller**

Nötrofillerin KOAH patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte KOAH' lı hastaların balgam ya da bronkoalveoler lavaj örneklerinde nötrofillerin ve nötrofil aktivasyonunun bir göstergesi olan myeloperoksidaz ve human nötrofil lipokalin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte akciğer parankiminde ya da hava yolunda ise daha az miktarda nötrofil artışı olduğu görülmüştür. Bu durum nötrofillerin dokudan lümene hızlı bir geçiş yaptıklarını ya da degranüle olarak histolojik örneklerde tanınmadıklarını düşündürmektedirler. KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde ve balgam örneklerinde saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızı arasında korelasyon bulunmaktadır (30).

Nötrofiller, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteaz-3 gibi serin proteazlar ile matriks metalloproteinaz (MMP)-8 ve MMP-9 sekrete etmektedirler. Bu proteazlar, alveol hasarına yol açmakta ve amfizem gelişiminde önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir. Ayrıca serin proteazlar, oldukça güçlü bir mukus stimulanı olarak, kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunmaktadır (şekil 2) (31).

Nötrofil sayısı ile FEV<sub>1</sub> değerindeki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronş inflamasyonunun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (32).



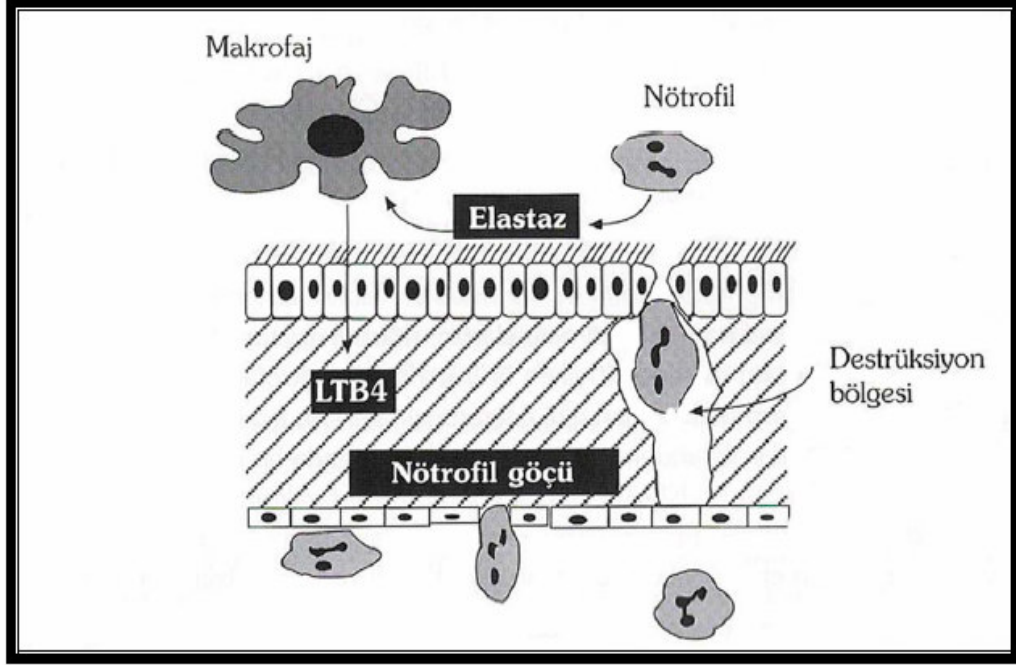
**Şekil 2:** Sigara dumanına maruziyet ve akciğerlerde inflamatuvar hücre göçü (32).

#### 2.4.1.2. Makrofajlar

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Makrofajlar sigara dumanı ve diğer inhale edilen iritanlarca aktive edilirler ve KOAH' daki inflamatuvar olayların gelişiminde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (şekil 3). Makrofajlar, kemotaktik özellik göstermekte ve nötrofilleri de içeren bir çok inflamatuvar hücrenin ortama toplanarak aktive olmasına neden olan IL-8, TNF-alfa, LTB4 ve reaktif oksijen radikallerini içeren çeşitli mediyatörleri salgılamaktadır. Ayrıca MMP-2, MMP-9, MMP-12 gibi metalloproteinlerin ekspresyonu ile elastin yıkımı ve amfizem için tipik olan doku hasarına da katkıda bulunurlar.

Sonuçta, makrofajlar KOAH'da nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rol oynamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile

KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (33).



Şekil 3: KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler (32).

#### 2.4.1.3. Eozinofiller

Eozinofillerin patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı olguların balgam örneklerinde, artmış sayıda eozinofil gösterilemese de eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır (34). Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yolunda eozinofillerin arttığını göstermektedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda eozinofil varlığının, tedavide

kortikosteroidlere yanıtın tahmin edilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (35).

#### **2.4.1.4. T-lenfositler**

KOAH patogenezindeki yeri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, santral ve periferik hava yolları ve akciğer parankiminde özellikle submukozada CD8+ T hücrelerinin bronşial biyopsi örneklerinde arttığı görülmektedir. Ayrıca T hücre sayısı ile alveol destrüksiyonunun miktarı ve hava akımı obstrüksiyonunun derecesi arasında korelasyon bulunmaktadır (35). Ayrıca lenfositler, TNF- alfa, perforin, granzim-b gibi mediyatörler salgılayarak, alveoler epitelin apoptozisinde ve sitolizisinde de rol oynarlar.

#### **2.4.1.5. Dendritik Hücreler**

Hava yolları ve akciğerler zengin bir dendritik hücre ağına sahiptirler. Bu hücreler makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilirler. Yapılan çalışmalarda sigara dumanına daha fazla maruz bırakılan ratlarda dendritik hücre sayısında belirgin artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle sigara dumanına pulmoner yanıtın belirlenmesinde dendritik hücrelerin önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (17).

#### **2.4.1.6. Epitelyal Hücreler**

Epitel hücreleri, fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonları dışında, sigara dumanı ile aktive olduklarında sentezledikleri ve sekrete ettikleri TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler ile inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadırlar. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan



Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$ 'nın önemli bir kaynağıdır. Ayrıca bronş epitel hücrelerinin nitrik oksit, endotelin ve araziidonik asit gibi çeşitli proinflatuvar mediyatörleri de sentez edebildiği gösterilmiştir (32).

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. KOAH' da ise epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epiteli yerinde, goblet hücre metaplazisi görülür, silyalar dökülür. Daha ciddi olgularda ise bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitelyum görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır.

#### **2.4.2. İnflamatuvar Mediyatörler**

KOAH' da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediyatörler sekrete olmaktadır. Bu mediyatörler arasında LTB<sub>4</sub>, IL-8 ve TNF- $\alpha$  özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme özellikleri bulunmaktadır (29).

##### **2.4.2.1. İnterlökin 8**

Nötrofiller için bir kemoatraktan olan IL-8 KOAH' lı hastaların indüklenmiş balgamında ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. IL-8 makrofajlar, nötrofiller ve hava yolu epitel hücrelerince salgılanabilir. Sigara içenlerin ve KOAH'lıların balgam ve BAL örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. IL-8 nötrofillerin ve eozinofillerin aktivasyonunda primer rol oynamakta ve bu yüzden hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin saptanmasında bir belirleyici olarak kullanılabilir (36).

#### **2.4.2.2. İnterlökün 6**

Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder. IL-6 sigara dumanı ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak hava yolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücrelerinde sentezlenmektedir. Kronik olarak çok az miktarda salınmakta ama IL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi olduğu bilinmektedir (37).

#### **2.4.2.3. Lökotrien B4**

Alveoler makrofajlardan salgılanan LTB4 nötrofiller için potent bir kemoatraktandır. KOAH' ta nötrofillerden salınan nötrofil elastaz makrofajları daha fazla LTB4 sekrete etmesi için stimüle etmekte, böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır. KOAH' lı olguların BAL ve balgam örneklerinde LTB4' ün düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir (32).

#### **2.4.2.4. Tümör Nekroz Faktör - $\alpha$**

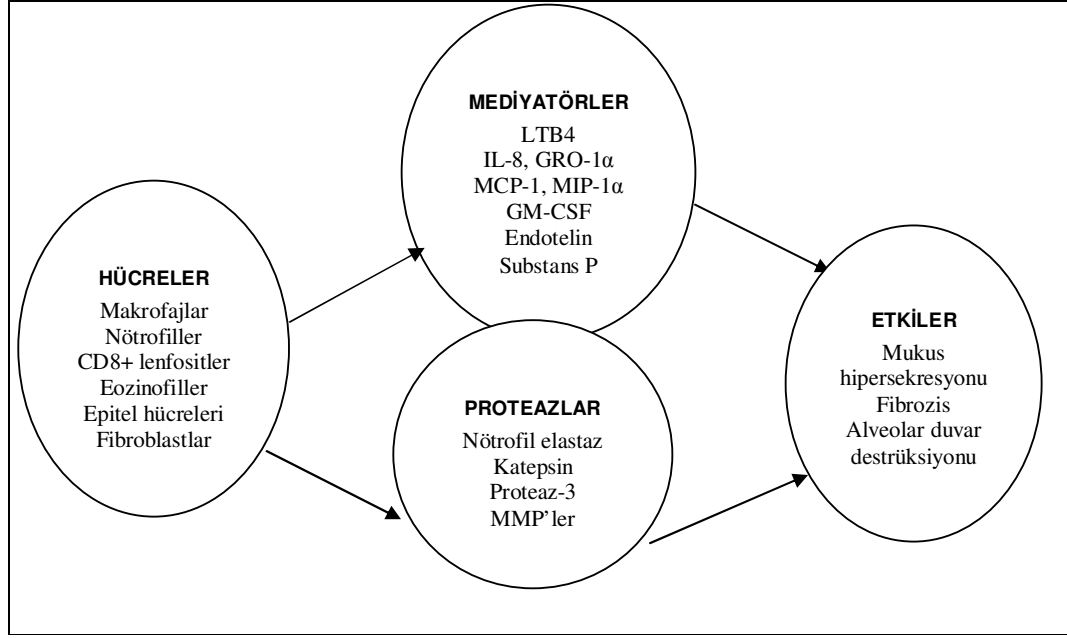
TNF- $\alpha$ , KOAH' lı hastaların balgamında özellikle alevlenme dönemlerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Özellikle kilo kaybı olan KOAH' lı hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretimini arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu ciddi KOAH' da gelişen kaşekside TNF- $\alpha$ 'nın önemli bir mediyatör olduğunu göstermiştir (38).

TNF- $\alpha$ , transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. Sigara dumanı, makrofajları ve epitelyal hücreleri TNF- $\alpha$  üretimi için aktive eder ve makrofajlardan IL-8 ve LTB4 sekresyonuna neden olur.

Dolaşımda TNF- $\alpha$  düzeylerindeki artış kilo kaybı, periferik kas metabolizmasında değişiklikler, kardiyovasküler bozukluklar başta olmak üzere birçok organda sistemik hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına ve sonuçta hastanın

yatağa bağımlı hale gelerek sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır (39,41).

Şekil 4'de KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücreler ve mediyatörler arasındaki ilişki gösterilmiştir.



**Şekil 4:** KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler (10).

#### 2.4.2.5. Endotelin -1

Endotelin- 1 (ET-1) düzeyleri KOAH' lı hastaların balgamında özellikle alevlenme döneminde artmıştır. ET-1 ağır pulmoner hipertansiyonda gözlenen pulmoner vasküler yapısal değişikliklerde de önemli role sahiptir (39).

#### **2.4.2.6. Transforme Edici Büyüme Faktör $\beta$ -1**

Transforme Edici Büyüme Faktör  $\beta$  -1 (TGF-  $\beta$  1 ) ekspresyonu KOAH' da küçük hava yolu ve alveolar epitelyum hücrelerinde artmıştır ve küçük hava yollarında yer alan fibrotik sürece katkıda bulunur (40).

#### **2.4.3. Proteinaz/Antiproteinaz Dengesizliği**

Nötrofil elastaz, AAT eksikliğinde, akciğer destrüksiyonundan sorumlu tutulan en önemli proteinazdır. KOAH gelişiminde rol aldığı düşünülen diğer proteinazlar arasında katepsin G, nötrofil proteaz-3, makrofajlardan salınan katepsinler (katepsin K, L, S) ve çeşitli MMP'ler bulunmaktadır. Tüm bu proteinazların başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarının tüm ana komponentlerini yıkabilme özellikleri bulunmaktadır. Nötrofil elastaz, nötrofil proteinaz-3 gibi bazı proteinazlar mukus sekresyonunu indüklemekte, ayrıca nötrofil elastaz mukus bez hipertrofisine neden olmaktadır (41).

Proteinaz/antiproteinaz dengesizliğinde, proteinazların üretiminin veya aktivitesinin artması ya da antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması etkilidir. Bu dengesizlik, sıklıkla inhalasyonla alınan zararlı partikül ya da gazların başlattığı inflamasyonun sonucudur. KOAH patogenezinde rol aldığı düşünülen tüm hücreler (nötrofil, makrofaj, epitelyal hücreler) proteinaz sekresyonu yapabilmektedir. Dengesizlik, özellikle sigara kaynaklı oksidatif stres tarafından, antiproteinaz aktivitesinde gelişen bir azalmadan da meydana gelebilmektedir (10).

Artmış proteinaz aktivitesine, endojen antiproteinazlarca karşı konulmaktadır. Bu antiproteinazlar arasında AAT, sekretuvar lökoproteinaz inhibitör (SLPI) ve MMP' lerin doku inhibitörleri (TIMPs) bulunmaktadır (41).

#### 2.4.4. Oksidatif Stres

KOAH'lı hastalarda oksidatif stresin arttığına dair ciddi kanıtlar vardır ve reaktif oksijen radikalleri de KOAH patofizyolojisine katkıda bulunur. Reaktif oksijen radikalleri, sigara dumanında çok yoğun konsantrasyonda bulunur, ayrıca endojen olarak nötrofil ve makrofajları içeren aktif inflamatuvar hücrelerce de yapılır. Oksidatif stres çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit (özellikle deoksiribonükleik asit) gibi çeşitli biyolojik moleküllerle reaksiyona girmektedirler. Bu şekilde hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açmaktadırlar. Akciğer dokusunda oluşturduğu direkt hasarın dışında, aynı zamanda MMP gibi proteazları aktive, AAT, SLPI gibi antiproteazları inaktive ederek, proteaz/antiproteaz dengesizliğine de neden olmaktadır (30). Sağlıklı erişkindeki sürfaktan, glutatyon ve vitamin C alveoler yüzeyi oksidanlardan korur. Vitamin C miktarının sigara içenlerde BAL ve plazmada düşük olduğu ve FEV<sub>1</sub>'deki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (42).

Oksidatif stres, reversibl hava yolu daralmasında da rol alabilmektedir. Hem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin (hidrojen peroksit) hem de bir prostaglandin izomeri olan izoprostan F<sub>2</sub>α-III'ün hava yolu düz kasları üzerinde kontraksiyon oluşturucu etkileri bulunmaktadır (43). Oksidatif strese ait belirleyicilerden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hem stabil hem de atak sırasındaki KOAH'lı bireylerin solunum havasında artarken, NO özellikle atak sırasında solunum havasında artmış olarak ölçülmektedir (43).

Oksidanlar, KOAH'da önemli olduğu düşünülen IL-8, TNF-α gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü NF-κB'nin aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadır.

#### 2.5. PATOLOJİ

KOAH' a özgü patolojik değişiklikler santral ve periferik hava yollarında, akciğer parankiminde ve akciğer damarlarında görülür. Ayrıca ağır KOAH'ta sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir.

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet sonucu, yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış, epitel hücrelerinde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayı ve fonksiyonunda azalma, submukozal mukus salgılayan bezlerde artış ve genişleme, bronş duvarında kalınlaşma ve inflamasyon görülür.

Büyük proksimal hava yollarında (iç çapları 2 mm'den büyük bronşoller, bronşlar ve trakea) makrofajlar, CD8 + T- lenfositler artmıştır. Az sayıda nötrofiller ve eozinofiller bulunur. Skuamöz epitel hücrelerinde metaplazi vardır. Goblet hücreleri, submukozal bezler ve mukus sekresyonu artmıştır (9).

Küçük, distal, periferik hava yollarında ise (çapları 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyoller) makrofajlar, T- lenfositler, B- lenfositler ve fibroblastlar artmıştır. Müköz tıkaçlar, goblet ve skuamöz hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve bronşiyollerde daralma görülür.

KOAH'ta akciğer parankiminde (alveoller ve respiratuar bronşiyoller) makrofajlar, CD8+ T- lenfositleri artmıştır. Epitel ve endotel hücrelerinde apoptoz ve alveol duvarlarında destrüksiyon vardır. Akciğer parankiminde görülen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır. Asinüs içinde etkiledikleri bölgeye göre iki farklı amfizem tipi tanımlanmıştır. Sentriasiner (sentrilobüler) amfizemde, asinüsün merkezinde ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal destrüksiyon izlenir. Bu amfizem tipi sigara ile yakın ilişkilidir ve üst lob ve alt lobun üst bölgelerinde daha belirgindir. Panasiner (panlobüler) amfizemde ise terminal bronşiyollerin distalindeki tüm hava boşluklarında harabiyet vardır. Akciğerlerin daha çok alt loblarını tutar, AAT eksikliğinde erken yaşta görülen amfizem tipidir (9).

Pulmoner damarlarda inflamasyon, destrüksiyon ve alveoler hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bronş duvarında ve akciğer parankiminde arter çevresindeki inflamasyonu değerlendiren çok az çalışma vardır. Pulmoner damarlarda makrofajlar ve T- lenfositler artmıştır. Vasküler yapılarıdaki değişiklikler, hastalığın erken dönemlerinde başlayan damar duvarlarında kalınlaşma ile karakterizedir. İntima

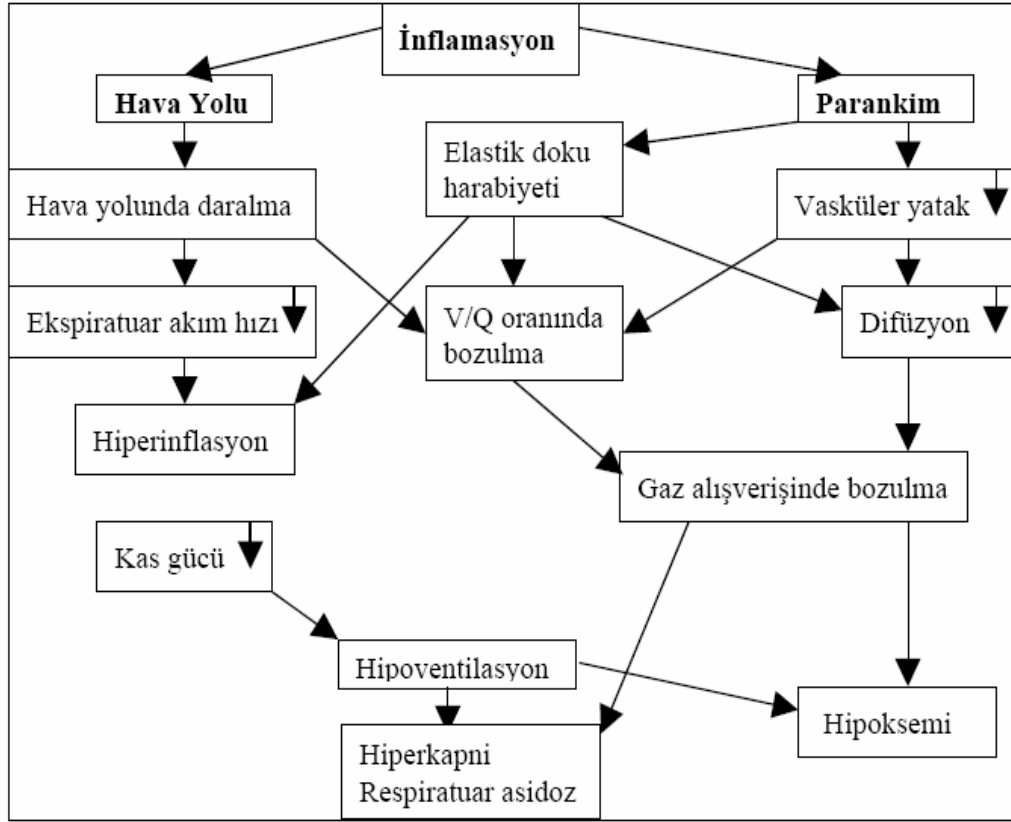
tabakasında kalınlaşma, düz kas hücrelerinin sayısında artış ve damar duvarının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu damar duvarında görülen yapısal değişikliklerdir (44). Bunlara ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir.

## 2.6. FİZYOPATOLOJİ

KOAH' da inflamasyona özgü patolojik değişiklikler akciğerlerin fizyolojik davranışlarını etkiler; hava akımı kısıtlanır ve hava hapsi olur, gaz değişimi bozulur, mukus sekresyonu artar, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler ortaya çıkar.

KOAH' da saptanan temel patofizyolojik değişiklik, ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonudur. Gelişen obstrüksiyondan sorumlu faktörlerden birincisi, proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Hasar sonucunda amfizem meydana gelir ve akciğerde esneklik kaybı ortaya çıkar, bunun sonucunda ise alveollerin hava yollarına uyguladıkları elastik geri çekim basıncında (elastic recoil) azalma ve hava yolu obstrüksiyonu gelişir. Bu durum, hava yollarının ekspiriumda erken kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (statik hiperinflasyon) yol açar. Akciğerlerin aşırı havalanması, inspiratuar kasların istirahat uzunluğunu kısaltır, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve total akciğer kapasitesinde (TLC) artışa neden olur (12). İkinci faktör ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis obstrüksiyona neden olmaktadır.

Periferik hava yollarındaki darlık ve solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı gelişen pompa yetersizliği ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu sonucu gelişecek tromboemboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu olarak ventilasyon / perfüzyon oranı bozulur. Tüm bu olaylar KOAH' da hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklar (Şekil 5).



Şekil 5: KOAH' ta fizyopatolojik değişimler (32).

## 2.7. KLİNİK

### 2.6.1. Semptomlar

KOAH' da tanı koydurucu yakınmalar öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunumdur. Risk faktörlerine maruz kalan, özellikle sigara içen kişilerde bu yakınmalar KOAH'ı düşündürmelidir. Hastaların çoğu erken dönemde asemptomattır. KOAH' da semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır.

KOAH' da en önemli semptomlardan biri olan dispnenin özelliği progresif olmasıdır. Başlangıçta eforla gelişen dispne giderek istirahatte de devam etmeye başlar. Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü (FEV<sub>1</sub>) %50-70'in altına düşünceye



kadar hastalar nefes darlığının farkına varmayabilir. Dispne gelişiminden hava yollarında yaygın daralma, aşırı hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkinliğini kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur (9).

Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların %75' inde öksürük dispneden önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar. Öksürük kronik olup, genellikle sabahları şiddetlenen ve prodüktif karakterdedir. Gece boyunca alt solunum yollarında biriken sekresyonlar sabah öksürükle atıldıktan sonra hasta kısmen rahatlar. Öksürük şiddeti hastalığın ilerlemesiyle veya ataklarda artabilir. Kan gazlarının bozularak hiperkapninin geliştiği solunum yetmezliğinde ise santral sinir sistemi fonksiyonlarının bozulması ile öksürük de azalır.

Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları görülür iken, zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Ataklar dışında mukoid karakterli ve az miktardadır. Balgam renginin sarı veya yeşile dönmesi, miktarının artması solunum yolu infeksiyonunun en güvenilir bulgusudur. Hastalığın kronikleşmesi ile balgamın günlük miktarı 50-60 ml'ye ulaşır ve viskozitesi artar (9).

## **2.6.2. Fizik Muayene Bulguları**

Fizik muayene bulgularının normal olması KOAH' ı dışlamazken, muayene bulguları hastalığın tanısı için oldukça hassas ve spesifik olabilir.

İnspeksiyon hafif-orta KOAH vakalarında tanıya pek yardımcı olmaz. Ağır KOAH vakalarında ise hastanın solunum sıkıntısı fark edilir. Hastalığın ağırlığına göre değişen derecelerde, efor kapasitesi kısıtlanmıştır. Özellikle ileri evredeki hastalarda siyanoz ve aşırı havalanmaya bağlı göğüs ön arka çapında artış ile beraber fıçı göğüs (barrel chest) görülebilir. Çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspiriyum yapar (büyük dudak solunumu- pursed lips) (10).

İnspiryumda diyafragmanın göğüs duvarına yapışma düzeyinde alt interkostal aralıklarda içe çekilme (Hoover belirtisi-paradoksal hareket) görülebilir. Solunum yetersizliği geliştiğinde hiperkapniye bağlı olarak ellerde kaba tremor (flapping tremor) ve periferik venöz dolgunluk görülebilir.

Oskültasyon KOAH hastalarında çok yararlı bilgiler sağlar. Erken dönemde ekspiryum uzunluğu ve zorlu ekspirasyonda hışıltılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahatte hışıltılı solunum ve zorlu ekspirasyon zamanında uzama saptanır. Oskültasyonda amfizem komponenti belirgin olan hastalarda solunum sesleri derinden gelir, ekspiryum uzamıştır, ronküsler duyulabilir. Erken inspiratuar raller de KOAH olgularında sıkça duyulabilir. Erken raller sekresyon ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağlıdır.

KOAH hastalarında kalp muayenesi de büyük önem taşır. Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Kalp sesleri amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle çoğu zaman derinden işitilir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir.

Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması veya büyük dudak solunumu genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir. Bu dönemde hipoksemi ve santral siyanoz görülebilir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jüğüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar (45).

## **2.8. TANI YÖNTEMLERİ**

### **2.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)**

KOAH, kısmi reversibilite gösteren, progresif ve yavaş seyirli bir hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır. Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve bulguların yanı sıra FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır.

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır (9).

### 2.8.1.1. Spirometrik Ölçümler

Hava akımı kısıtlılığının ölçülmesinde kullanılan en önemli ve tekrarlanabilir laboratuvar yöntemi spirometredir. KOAH, ekspiratuvar akımların kısıtlandığı bir hastalıktır. Bundan dolayı, spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu ekspiratuvar akım hızlarında (PEFR, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>75</sub>) azalmalar saptanır (12).

Bu ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV<sub>1</sub>'dir . Ancak FEV<sub>1</sub> genellikle büyük hava yollarındaki değişikliği yansıttığı için, KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir.

KOAH'la ilgili en son yayınlanan uzlaşı raporu olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>'in predikte değerin %80'inden küçük olması ve eşzamanlı olarak FEV<sub>1</sub>/FVC oranının %70'den küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV<sub>1</sub>'in %80'den büyük olmasına karşın, FEV<sub>1</sub>/FVC oranının %70'den küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (10).

### 2.8.1.2. Bronkodilatör yanıt (Reversibilite Testi)

GOLD rehberinde KOAH' lı olgularda bir kez bronkodilatör yanıtın ölçümü önerilmektedir. KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. Bu nedenle reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reversibilitenin derecesini belirlemede, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılabilir (10).

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinerjik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV<sub>1</sub>'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV<sub>1</sub> ölçümünden sonra hastaya kısa etkili  $\beta_2$ -agonist (örneğin 400  $\mu$ g salbutamol) inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV<sub>1</sub>'de bazal değere göre %12 ve mutlak değerde 200 ml artış pozitif olarak kabul edilir. KOAH' lı hastaların %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır (10,12).

Reversibilitede klasik olarak kullanılan FEV<sub>1</sub> değişiminin yanında, IC (inspiratuvar kapasite) de bakılması gerektiğine ilişkin yayınlar vardır. Salbutamolle yapılan çalışmalarda bronkodilatör sonrası hiperinflasyondaki azalmaya bağlı olarak IC'de artma olduğu gösterilmiştir (46).

### **2.8.1.3. Difüzyon Kapasitesi**

Alveol ve pulmoner kapiller arasındaki gaz transportu, pasif difüzyonla sağlanmaktadır. Akciğerlerde difüzyon gaz ve sıvı fazlar arasında elektrokimyasal bir olay olup, gazların parsiyel basınç gradyenti doğrultusunda olur. Laboratuvarda difüzyon testi ölçümlerinde indikatör gaz olarak hemoglobine yüksek afinitesi olan karbonmonoksit (CO) kullanılarak ölçüm yapılır .

CO difüzyon kapasitesi (DLCO) alveolo-kapiller membran mesafesinin artışı ya da kapiller veya alveoler yüzeyde meydana gelen değişiklikler sonucunda azalabilir. Difüzyon, KOAH'ta özellikle de amfizemin ön planda olduğu olgularda azalmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında DLCO azılırken, DLCO/VA (akciğer volümüne göre difüzyon kapasitesi) oranı genellikle normal bulunur. KOAH'lı olgularda ise DLCO ile birlikte DLCO/VA oranı da azalır. KOAH'ın ayırıcı tanısına giren en önemli hastalık olan astımda ise difüzyon normal ya da artmıştır (47).

### **2.8.2. Arter Kan Gazları (AKG)**

KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hafif KOAH'lı olgularda oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak; SaO<sub>2</sub><%92 olduğunda ve orta / ağır KOAH hastaları ile ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi gerekir.

KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. FEV<sub>1</sub> <%50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık

ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir ve hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV<sub>1</sub> yakın ilişkili değilse de FEV<sub>1</sub><1 litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür (12).

### **2.8.3. Diğer İncelemeler**

KOAH tanısında sık kullanılmayan diğer yardımcı tanı yöntemleri de bulunmaktadır (48,49). Bunlar;

- **Göğüs Radyografisi**
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**
- **Balgam İncelemesi**
- **Elektrokardiyogram (EKG)**
- **Hemogram, biyokimya**
- **Pulmoner Arter Basıncının Değerlendirilmesi**

## **2.9. KOAH' ta Sistemik Tutulum**

### **2.9.1. Periferik Kan Bulguları**

Periferik kanda nötrofiller artmış olup oksidan/ antioksidan dengesizliği söz konusudur. Oksidanlar dokularda hasar meydana getirebilirler. Özellikle ataklar esnasında bu özellikler daha belirginleşmektedir. Periferik kanda sirküle eden sitokinlerin sayısı ve miktarı artmıştır. Özellikle TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 gibi sitokinlerin artışı ataklarda ve stabil dönemlerde görülmektedir (43).

### **2.9.2. Akut Faz Proteinleri**

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucu artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6' nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında fibrinojen, CRP, haptoglobulin, komplemanlar, ferritin sayılabilir. Bu akut faz proteinleri inflamatuvar olaylarda arttığından pozitif akut faz

proteinleri olarak adlandırılırlar. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferin, transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denir. 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 (53).

### **2.9.2.1. C- Reaktif Protein (CRP)**

C- reaktif protein (CRP) bu ismi, streptococcus pneumoniae'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir (54).

Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir.

CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden meydana gelir.

Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 0.8 mg/dl' dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP' nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan kısa süre sonra yükselmeye başlayıp, 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP' nin yarı ömrü 19 saat kadardır. Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP' nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir bireyde, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa "CRP' nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır" diye yorumlanır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir (54,55).

CRP ölçümü için; 1965' te radyal immunodiffüzyon, 1978'de elektro immunodiffüzyon, 1981'de hız nefelometrisi, 1989'da türbidometri, 1984'de ELİSA

(Enzyme-linked Immunosorbent Assay) kullanılmıştır. Ticari olarak temin edilebilen metodlardan nefelometri ve trbidometri klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (55).

CRP' de mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz. Açlık ve toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP' nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobulin seviyelerinden, renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (56).

### **2.9.3. KOAH' ta Periferik Damar Değişiklikleri**

KOAH' ta periferik damarlarda pulmoner damarlara benzer değişiklikler meydana gelmektedir. Aterom plakları, trombotik lezyonlar, intima, media ve adventisya tabakalarında değişiklikler, endotelde geçirgenlik artışı, adezyon molekül artışı, koroner arterlerde ve özellikle ileri KOAH olgularında sağ kalp değişiklikleri gözlenebilir.

### **2.9.4. KOAH' ta BMI (Body mass index)**

KOAH olgularında kilo kaybının birçok nedeni vardır. Solunum işine daha fazla enerji harcama, dispne nedeniyle kalori alımının azalması, depresyon, kaşeksiye neden olduğu iyi bilinen TNF- $\alpha$ ' nın KOAH olgularında artmış olması bilinen nedenler arasında sayılabilir. Şiddetli KOAH olgularında BMI azalmaktadır (57).

### **2.9.5. KOAH Olgularında Çizgili Kas Değişiklikleri**

Sağlıklı bir erişkinde solunumun devamı için diyafragmanın maksimum gücünün % 8' i kadar bir güç oluşturması hava yollarının açılması için yeterli olurken, KOAH' ta aynı eylem için maksimum inspiratuar eforun %40'ı gereklidir.

KOAH' ta inflamasyonun en etkin hücrelerinden olan CD8 T lenfositleri iskelet kas lifleri arasında da artmıştır. İnflamasyon, hipoksi, artmış solunum frekansı kas lifleri arasında proteinazların ve oksidanların artışına yol açar. Buna karşılık antioksidanlar azalmıştır. Kas kontraksiyonu için gerekli olan glutamat hipoksi, kronik hiperkarbi ve laktik asidoz etkisiyle azalmıştır. KOAH' ta sistemik olarak artan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 myoglobinin etkinliğini azaltır ve baskılar. Azalan myoglobin etkinliği sonucunda iskelet kasının diferansiyasyonu ve tamir mekanizması zayıflar. KOAH olgularında TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışı, inflamasyon, oksidanların artışı, mitokondrilerde kalsiyumun azalması apoptozu başlatan nedenlerdendir. Bu ise hem vücut hücrelerinde hem de kaslarda apoptozu sebep olur, BMI azalır ve kişi zayıflar (58).

## **2.10. AYIRICI TANI**

KOAH ile en sık karışan hastalıklar, dispneye sebep olan ve/veya hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden klinik durumlardır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir. Özellikle bazı olgularda obstrüksiyonun geri dönüşlü bölümünün belirgin olması hastalığın astım ile ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirir. Bazı klinik ve fonksiyonel özelliklerin varlığı bu hastalıkların ayırımına yardımcı olmaktadır (12). (Tablo 3)



**Tablo 3:** KOAH ile astım arasındaki farklılıklar (12)

<b>Özellikler</b>	<b>KOAH</b>	<b>ASTIM</b>
<b>Klinik</b>		
Genç yaşta başlama	(-)	(++)
Ani başlangıç	(-)	(++)
Sigara öyküsü	(+++)	(+)
Atopi	(+)	(++)
Eozinofili	(+)	(++)
Tekrarlayan nefes darlığı, hışıltılı solunum	(+)	(++)
Nazal semptomlar	(-)	(++)
<b>Başlıca anormallikler</b>		
Hava yolu hiperreaktivitesi	(++)	(+++)
Reversibilite	(+)	(++)
Parankim hasarı	(++)	(-)
Difüzyon kapasitesinde azalma	(++)	(-)

## 2.11. EVRELEME

KOAH' lılar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Bu hastalarda mortalite ve morbidite ile en yakın ilişkili parametre FEV<sub>1</sub> olduğu için, hastalığın ağırlığı hava yolu obstrüksiyonunun derecesine göre belirlenir (10).

Son olarak GOLD uzlaşısı raporunda, KOAH tanısının spirometrik testlerle bronkodilatörden sonra FEV<sub>1</sub>/FVC'nin %70'in altında olması ile konulacağı belirtilmiş ve 4 evreden oluşan bir sınıflama önerilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Şiddetine göre KOAH sınıflaması (10)

EVRE	ÖZELLİKLER
I:Hafif KOAH	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV<sub>1</sub>/FVC&lt; %70</li><li>▪ FEV<sub>1</sub>≥ %80 beklenen</li></ul>
II: Orta şiddette KOAH	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV<sub>1</sub>/FVC&lt; %70</li><li>▪ %50≤ FEV<sub>1</sub>&lt; %80 beklenen</li></ul>
III: Ağır KOAH	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV<sub>1</sub>/FVC&lt; %70</li><li>▪ %30≤ FEV<sub>1</sub>&lt; %50 beklenen</li></ul>
IV: Çok ağır şiddette KOAH	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV<sub>1</sub>/FVC&lt; %70</li><li>▪ FEV<sub>1</sub>&lt; %30 beklenen veya FEV<sub>1</sub>&lt; %50 beklenen ile birlikte kronik solunum yetmezliği klinik bulguları</li></ul>

(FEV<sub>1</sub>: birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi, FVC: zorlu vital kapasite)

## 2.12. TEDAVİ

KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tanı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönelik önlemler alınmalıdır.

Tedavinin amaçları; yan etkilerin en az olduğu tedaviyi sağlamak, hastalığın ilerlemesini önlemek, yaşam kalitesini arttırmak, semptomları iyileştirmek, komplikasyonları ve atakları önleyip tedavi etmek, egzersiz toleransını artırmak ve yaşam süresini uzatmaktır.

Bu amaçları sağlamaya yönelik etkili bir KOAH tedavi planı dört ana bölümden oluşur;

- Risk faktörlerinin azaltılması
- Eğitim

- Stabil dönem KOAH tedavisi
- Atakların tedavisi

### 2.12.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Bir hastalığın tedavisinde en önemli faktör hastalığa sebep olan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. KOAH' da sigaraya hiç başlanmaması hastalığın önlenmesinde çok önemlidir. Sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve sigaranın bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı azalmayı ve KOAH'ın doğal seyrini önleyememektedir (50).

Günümüzde sigarayı bırakmada etkili birçok ilaç bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar, herhangi bir nikotin yerine koyma tedavisi ile birlikte (nikotin sakız, inhaler, nazal sprey, transdermal yama, dilaltı yama veya pastil) bupropionun uzun süreli sigarayı bırakma oranlarını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir. Bupropion, yeni bir ilaç olmayıp dopaminerjik ve noradrenerjik etkili atipik bir antidepresandır. Dopamin ve noradrenalin nikotin bağımlılığının gelişmesinde anahtar rol oynar. Nikotin ise bu iki nörotransmitterin salınımını uyarır. Nikotin kesildiğinde oluşan noradrenalin eksikliği, yoksunluk semptomlarının gelişiminden sorumludur. Bupropion, dopamin ve noradrenalin sinaptik geri alımının zayıf olarak inhibisyonu yoluyla yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırarak etki eder (51,52).

Varenicline sigara bırakmada yakın zamanda kullanıma giren ilaçlardandır. Son çalışmalar nikotin bağımlılığı ve yoksunluk semptomlarının gelişiminde  $\alpha 4\beta 2$  nikotinic reseptörlerin kritik rolü olduğunu göstermektedir. Bu ajan  $\alpha 4\beta 2$  nikotinic reseptörlerin parsiyel agonistidir. Varenicline, nucleus accumbente nikotinic reseptörler üzerinden dopamin salınımını etkileyerek agonist etki gösterir, ancak eş zamanlı nikotinin dopamin salınımını arttırmasını da engelleyerek antagonist etki yapar. Varenicline' in bu kombine etkisi (agonist ve antagonist) nikotin bağımlılığının azalmasına ve yoksunluk belirtilerinin hafiflemesine yol açar (67).

Sigaranın bırakılması yanında hastalığa sebep olan toksik gaz ve partiküllerden, iç ve dış ortam kirliliğinden hastanın uzaklaştırılması gereklidir. Bu amaçla işyeri ortamında zararlı gaz ve toz maruziyeti olan hastalarda iş değişikliği

veya maske kullanımı ve diğ er hijyenik yöntemlerle korunma gibi primer korumaya büyük önem verilmelidir. Ayrıca epidemiyolojik izlem ve erken vaka saptanması ile yapılan sekonder korunmanın da büyük önemi vardır (10).

### **2.12.2. Eğitim**

Hasta eğitimi, KOAH' lı hastaların becerilerinin, hastalıkla başa çıkabilme yetilerinin ve sağlık durumlarının iyileşmesinde rol oynar. Eğitim sigaranın bırakılması gibi bazı hedeflere ulaşmakta da etkilidir.

Eğitim birçok farklı ortamda verilebilir. Hekim veya diğ er sağlık personeli ile görüşme esnasında yapılabileceği gibi, evde bakım ve daha gelişmiş programlarla veya kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak da verilebilir.

Bir eğitim programında yer alması uygun görülen başlıca konular; sigaranın bırakılması, KOAH ve patofizyolojisi hakkında temel bilgi, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin özel yönleri, kendi kendine tedavi becerileri, ne zaman yardım isteneceğine dair önerilerden oluşmaktadır (32).

### **2.12.3. Stabil KOAH Tedavisi**

Stabil KOAH' ın tedavisinde genel yaklaşım olarak, hastalığın şiddetine ve hastanın klinik durumuna göre tedavinin artırılması yaklaşımı benimsenmeli ve kişinin semptomlarını gidermek ve yaşam kalitesini iyileştirmek hedeflenmelidir . Tedavi rejimleri hastaya özgü olmalı, semptomların ve hava yolu darlığının şiddetine, atakların sayısına ve ağırlığına, eşlik eden hastalıkların, komplikasyonların ve solunum yetmezliğinin varlığına göre düzenlenmelidir (10). Evreler göre stabil KOAH' ın tedavisi tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5:** GOLD 2006 önerilerine göre KOAH evrelerinde tedavi (10)

Evre	I: Hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok ağır
<b>Özellik</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 FEV <sub>1</sub> ≥ %80 beklenen	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 %50 ≤ FEV <sub>1</sub> < %80 beklenen	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 %30 ≤ FEV <sub>1</sub> < %50 beklenen	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 FEV <sub>1</sub> < %30 beklenen veya FEV <sub>1</sub> < %50 beklenen artı kronik solunum yetmezliği bulguları
	Risk faktörlerinin aktif olarak azaltılması; influenza aşısı			
	Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör eklenmesi			
	Bir ya da birden fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi eklenmesi			
	Gerektiğinde rehabilitasyon eklenmesi			
	Tekrarlayan alevlenmeler olursa inhaler glukokortikosteroid eklenmesi			
	Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen (USOT) eklenmesi Cerrahi düşünülebilir			

#### 2.12.4. İlaçlar

KOAH' ın tedavisinde amaç, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, semptomların iyileştirilmesi ve kontrolü, atakların sıklığı ve şiddetinin azaltılması, sağlık durumunun ve egzersiz toleransının iyileştirilmesidir. Bu amaçla KOAH tedavisinde bronkodilatör ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar, mukolitikler ve antibiyotikler kullanılmaktadır.

## A-Bronkodilatörler

KOAH'ın semptomatik tedavisinde bronkodilatörler temel ilaçlardır. Bronkodilatör ilaçlar FEV1' de sadece hafif bir düzelme sağlasa da, semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadırlar (60).

Solunum yolu kollapsı ve remodeling bronkodilatörlerin etkisinin sınırlı olmasına neden olsa da tedavide bronkodilatör ilaçların kullanımını esastır.

$\beta_2$ -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinler olmak üzere başlıca üç grup bronkodilatör ilaç bulunmaktadır. Bronkodilatör ilaçlar inhalasyonla, oral veya parenteral yolla verilebilir. Sistemik yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması, ilacın doğrudan hava yollarına verilebilmesi nedeniyle inhalasyon yoluyla kullanım tercih edilir. Bu amaçla ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizatörler kullanılmaktadır (12).

### 1- $\beta_2$ -agonistler

Beta-2 agonistler, katekolamin türevli semptomimetik bronkodilatörlerdir ve havayolu düz kas, epitel hücresi, mast hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerinin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanırlar. Havayolu obstrüksiyonu ile seyreden bir kronik akciğer hastalığında beta adrenerejik bronkodilatör olmaksızın bronkospazmın tedavisi oldukça güçtür. Genel olarak bronkodilatör etkilerini hava yolu düz kasında bulunan  $\beta_2$ -adrenoreseptörleri aktive ederek gösterirler.  $\beta_2$ -agonistler reseptöre bağlandığında stimüle edici G ( $G_s$ ) proteinini uyarır ve  $\beta_2$ -reseptörle adenilat siklaz (AC) enzimi birleşir. AC enzimi 5'trifosfatı (ATP) siklik adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP)'a çevirir. Hücre içinde artan cAMP protein kinaz (PK)'ı aktive eder. PK'ın aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum (Ca) hücre dışına çıkararak veya sarkoplazmik retikulum (SR) gibi hücre içi kalsiyum depolarına girerek hücre içi kalsiyum düzeylerinde azalmaya neden olur. Bu olayların sonucunda düz kas relaksasyonu meydana gelir. Öte yandan,  $\beta_2$ -agonistler, stimüle edici G proteini aracılığıyla, cAMP'den bağımsız olarak potasyum kanallarının aktivasyonu yoluyla da hücre içi kalsiyumu azaltır ve hava

yolu düz kasını genişletirler. Bunun yanında mast hücrelerinden ve diğer inflamatuvar hücrelerden mediyatör salınımını önler, epitelyal iyon ve su transportu ile mikrovasküler permeabiliteyi azaltır, sempatik ve parasempatik transmisyonu inhibe eder, mukus sekresyonu ve mukosilyer klirensi artırır. Bu etkileri kanıtlanmış olmasına rağmen klinik yararları bilinmemektedir.  $\beta_2$ -agonistlerin etki gösterdikleri başlıca yerler, santral ve periferik hava yolu düz kaslarıdır (9).

$\beta_2$ -agonistlerin kısa ve uzun etkili preparatları vardır. Başlıca inhalasyon yolu ile kullanılmakla birlikte, oral veya paranteral olarak da kullanılabilirler. Kısa etkili inhaler  $\beta_2$ -agonistler dakikalar içinde etki gösterip 15-30 dakikada maksimum etkiye ulaşır. Etkileri 4-6 saat devam eder. Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin etki başlama süreleri değişkenlik gösterir. Formoterol 1-2 dakikada etki gösterir ve bu etki 9-12 saat kadar devam eder. Salmeterol ise 20 dakikada etki gösterir ve bu etki 12 saatten uzun sürer (61). Kısa ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin günlük kullanım dozları tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Stabil KOAH'ta kısa ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin günlük kullanım dozları (12)

$\beta_2$ -agonist	ÖDİ	KTİ	Nebülizatör solüsyonu
<b>Kısa etkili</b>			
Terbutalin	250 µg 4-6 saatte 1-2 kez	500 µg 4-6 saatte 1 kez	(10 mg/ml solüs), 0.5 ml 4-6 saatte, 1 kez
Salbutamol	100 µg 4-6 saatte 1-2 kez	200 µg 4-6 saatte 1-2 kez	(2.5 mg/2.5 ml solüs) 4-6 saatte 1 kez
<b>Uzun etkili</b>			
Salmeterol	25 µg, 12 saatte 2-4 kez	50 µg 12 saatte 1-2 kez	
Formoterol	12 µg 12 saatte 1-2 kez	12 µg, 9 µg 12 saatte 1-2 kez	

Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler ile anlamlı klinik iyileşme ve atak sayılarında azalma saptanmıştır. Kısa etkili bronkodilatörlerle yapılan düzenli tedavi daha ucuz olmasına karşın uzun etkili bronkodilatörlerle yapılan tedavi kadar etkili değildir (10).

## 2- Antikolinergikler

1970' li yıllarda atropinin oluşturduğu yan etkileri göstermeyen kuarterner amonyum bileşiklerinin ortaya çıkmasından sonra antikolinergik ajanlar KOAH tedavisinde gündeme gelmiştir. İnsanda efferent anatomik sinirlerin çoğu kolinerjiktir. Vagusun lifleri hava yolları boyunca devam eder ve peribronşiyal gangliyonda sinaps yapar. Kısa post-gangliyonik lifler ise santral havayollarındaki düz kas ve müköz bezlere ulaşır. Post-gangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salınımı muskarinik reseptörleri aktive ederek düz kas kasılmasına, müköz bezlerden mukus salgılanmasına ve sil hareketlerinde hızlanmaya neden olur. KOAH'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun reversibl komponentinin büyük kısmından kolinerjik tonus artışı sorumludur. Bu nedenle antikolinergikler diğer ilaçlara kıyasla daha etkili bronkodilatörlerdir (62).

Muskarinik reseptörlerin başlıca üç subtipi vardır. Bunlar  $M_1$ ,  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörlerdir.  $M_1$  reseptörler, parasempatik gangliyonun içinde bulunurlar, kolinerjik iletiyi artırır ve kolinerjik tonusun devamından sorumludurlar.  $M_2$  reseptörler, postgangliyonik kolinerjik sinir ucunda bulunurlar ve asetilkolinin salınımını inhibe ederek bronkokonstrüksiyonu önlerler.  $M_3$  reseptörler, hava yolları düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunurlar, bronkokonstrüksiyona ve mukus sekresyonuna neden olurlar. Antikolinergikler hava yollarında bulunan muskarinik reseptörlere seçici olmadan bağlanırlar. Bu şekilde kolinerjik aktiviteyi inhibe ederek hava yollarının genişlemesini sağlarlar (9).

Antikolinergiklerin etkilerinin başlaması  $\beta_2$ -agonistlerden daha yavaştır. Bu nedenle gerektiğinde kullanmak için  $\beta_2$ -agonistler kadar uygun değildirler. İpratropium bromür, muskarinik reseptörleri nonselektif olarak bloke eder. Etkisi, 5-30 dakikada başlar, 60-90 dakikada zirveye ulaşır, 4-8 saat sürer (12). ÖDİ'in her püskürtmesi 20  $\mu\text{g}$  ipratropium bromür içerir. Önerilen günlük doz 4x2 puff



şeklinde. Tiotropium bromür, ipratropium bromüre benzer yapıda, M<sub>2</sub> reseptörlerinden hızlı, M<sub>1</sub> ve M<sub>3</sub> reseptörlerinden yavaş ayrılan uzun etkili bir antikolinerjiktir. Günde tek doz (18µg ) kullanılır, etkisi 1.5-2 saatte zirveye ulaşır ve 24 saatten fazla sürer (63).

Antikolinerjiklerin, prostatizm, mesane boynu obstrüksiyonu, konstipasyon, sekresyonları kurutma ve glokomu presipite etme gibi sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Nebülize formlarının kullanımında maske yüze iyi oturmadığında, göze doğrudan teması ile glokomu presipite etmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır (9).

### 3- Metilksantinler

Metilksantinler, KOAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan formu teofilindir. Teofilin büyük ve küçük hava yollarına etkilidir (9).

Teofilin, hücre içi cAMP'ın yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz tip III ve tip IV izoenzimini inhibe eder. Böylelikle hücre içinde cAMP konsantrasyonunu artırarak düz kası gevşetir ve bronkodilatasyon yapar. Adenozin, prostoglandin ve TNF-α gibi mediyatörlerin ve intrasellüler kalsiyumun salınımını inhibe ederken katekolamin salınımını artırır. Pulmoner arterde düz kası gevşeterek pulmoner hipertansiyonu düşürür. Solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, mukosilyer klirensi artırıcı ve diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkilere sahiptir. Metilksantinler, inspiratuvar kas gerilmesi üzerine etki göstererek solunum kaslarının yorulmasını engellemekte, hava hapsini azaltmaktadır. Fosfodiesteraz tip IV izoenziminin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etki oluşturur (64).

Metilksantinler, β<sub>2</sub>-agonistler veya antikolinerjiklere göre daha az bronkodilatör etkiye sahiptirler. β<sub>2</sub>-agonistler ile kombine kullanıldığında spirometrik değerlerde düzelme sağlamadan egzersiz toleransını artırarak yarar sağladığı gösterilmiştir. Teorik olarak β<sub>2</sub>-agonistlere tolerans gelişimini engellediği düşünülmektedir. Ayrıca teofilinin terapötik dozlarında kortikosteroidlerle arasında sinerjik etki olduğu gösterilmiştir. Teofilinin solunum kas fonksiyonunu artırıcı ve solunum merkezini

uyarıcı etkileri, KOAH nedeniyle aktiviteleri sınırlanmış hastalarda önem taşır. Ayrıca kalp debisini düzeltmesi, pulmoner direnci düşürmesi ve iskemik miyokard kasının perfüzyonunu düzeltmesi gibi etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı olan KOAH olgularının tedavisinde önem taşır (65).

Teofilin ve aminofilin oral ve intravenöz (i.v) yolla kullanılmaktadır. Teofilinin i.v. yolla uygulamasında önerilen doz; daha önce teofilin almıyorsa 5-6 mg/kg (20 dakikadan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunu takiben, 8-12 µg/ml serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde idame dozudur. Bu doz yaklaşık 0.5 mg/kg/saat kadardır. Aminofilin dozu teofilin/0.8 olarak hesaplanır (12).

Teofilinin terapötik kan düzeyi 8-12 µg/ml kabul edilir, 20 µg/ml'den yüksek kan düzeylerinde ise yan etkileri oluşur. Başlıca yan etkileri; gastrik iritasyon, bulantı, ishal, baş ağrısı, tremor, huzursuzluk, uyku bozukluğu, epileptik atak ve kardiyak aritmilerdir. Tedavi boyunca ilacın kan düzeyleri kontrol edilmeli, uzun süreli tedavide her 6-12 ayda bir bu işlem tekrarlanmalıdır (12).

Teofilin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, klinik kullanımda zorluklara neden olur. Sigara, alkol, antikonvülzanlar, rifampisin, izoniazid, karbonhidrattan fakir ve proteinden zengin diyet teofilinin yarı ömrünü kısaltarak serumdaki düzeyini düşürürler. Bu durumlarda teofilinin dozunun artırılması gereklidir. İleri yaş, karaciğer ve kalp yetersizliği, kor pulmonale, viral pnömoni, eritromisin, simetidin, siprofloksasin, oral kontraseptifler ve allopürinol gibi ilaçların kullanımı ise teofilin klirensini azaltarak serum seviyesinde yükselmeye neden olurlar. Bu durumlarda da ilacın dozunun azaltılması gereklidir (66).

## **B. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler adrenal korteksten salınan lipidde çözünen hormonlardır. Stres sonucu vücudun savunma mekanizması olarak kanda glukokortikoid seviyesi artar. Etkilerini direkt olarak primer hedef hücredeki reseptörlere bağlanarak gösterebildikleri gibi, bu hücrelerden salınan mediatörler sayesinde de gösterebilirler. Glukokortikosteroidler güçlü anti-inflamatuvar ve immunsupresif ilaçlardır. Gen transkripsiyonuna bağlı olarak pek çok sitokin ve proteini azaltarak güçlü

immunsupresif ve anti-inflamatuvar etki oluştururlar. Anti-inflamatuvar etkileri büyük oranda glukokortikoid reseptörleri ile gerçekleşmektedir. Bu reseptörler, steroid-hormon-reseptör ailesinden proteinlerdir ve hücre sitozol yapısında bulunmaktadır. Kortikosteroid molekülleri bu reseptörlere bağlanır ve steroid-reseptör kompleksi oluşturarak hücre nukleusuna hareket eder. Hücre nukleusunda, steroid-reseptör kompleksi glukokortikoid reseptör elementlerine bağlanır ve “transaktivasyon” adı verilen gen transkripsiyonunu azaltan ya da artıran olayı başlatır. Buna ek olarak, steroid-reseptör kompleksi, “aktive edici protein-1” ve “nükleer faktör kapa B” gibi hücre içi transkripsiyon faktörleri ile direkt etkileşir ve bu faktörlerin yol açtığı inflamasyonu direkt olarak baskılar. Bu olaylar, hücre nukleusunda kromatin ağının açılarak inflamatuvar sinyallerin oluşmasını önleyen “histon deasetilaz (HDA)” ile hızlandırılmaktadır. KOAH’ lı olguların akciğerlerinde, HDA ve glukokortikoid reseptör ekspresyonunda azalma vardır (67).

Astımdaki eozinofilik inflamasyonun inhale kortikosteroidler ile tamamen kontrol altına alınmasına karşın KOAH’ da astımdan farklı olarak, nötrofilik bir inflamasyon hakimdir. Bu nedenle her KOAH’ lı olguda yarar sağlamayacağı yönünde düşünceler vardır. Bu düşünceye gerekçe olarak, kortikosteroidlerin nötrofil apoptozisini önlediği böylece nötrofillerin yaşam süresini artırdığı ve inflamasyonun devamına neden olduğu öne sürülmektedir. Kortikosteroidlerin nötrofil yaşam süresini uzattığına dair kanıtlar olmasına rağmen, nötrofil hareket ve migrasyonunu değiştirdiği ve böylece antiinflamatuvar etkilerinin çok daha belirgin olduğuna dair güçlü kanıtlar da bulunmaktadır. Bu etkileri de, daha çok potent nötrofil kemotaktik stimülatörü olan IL-8’in kortikosteroidlerle baskılanmasına bağlanmaktadır . Kortikosteroidlerin havayollarına selektif etki göstermesi ve lokal etkilerinin olması lipofilik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Havayollarında, sistemik kompartmana göre en az on kat daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Lipofilik özellikleri; akciğer dokusuna hızla emilimine, burada birikmesine, glukokortikoid reseptör aktivitesine ve karaciğerde inaktivasyonuna olanak sağlar. İnhalasyonu takiben oral yolla gastrointestinal sistemden veya akciğer kan dolaşımına karışarak az miktarda sistemik etkileri olabilmektedir. Oral alımın tamamına yakın kısmı karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrarken, akciğerlerden emilenin dörtte biri karaciğerde inaktive olur. Ancak sistemik yan etkilerinin ortaya çıkması için uzun süre gerekmektedir (67).

Kortikosteroidler uzun yıllardan beri hava yolu obstrüksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Oral ve parenteral kortikosteroidlerin KOAH ataklarının tedavisinde yarar sağladığı, semptomları azalttığı ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir (68). Bu nedenle KOAH atak tedavisinde bronkodilatörlere ek olarak, oral ve intravenöz kortikosteroidlerin eklenmesi önerilmektedir. Tedavi süresinin uzatılması, etkinliği artırmazken yan etki riskini artırır. Bu nedenle atak tedavisi sonlandırılırken steroidlerin de kesilmesi gerekmektedir (12).

Stabil KOAH tedavisinde inhale kortikosteroidlerin (İKS) kısa ve uzun süreli kullanımı hala tartışmalıdır. GOLD rehberinde, düzenli tek ya da kombine bronkodilatör tedavi almakta olan ağır ve çok ağır KOAH olgularına ( $FEV_1 < \%50$  ise ve son üç yılda 3 atak geçirmiş ise) İKS başlanması önerilmektedir. KOAH'da yüksek doz (1500-2000 µg budesonide eşdeğer doz) İKS kullanılması gerekmektedir (10).

### **C. Mukolitik İlaçlar**

Mukolitik ilaçlar, mukustaki mukoproteinleri parçalayan, böylece balgamın viskozitesini azaltarak sıvı haline getirebilen ilaçlardır. Başlıcaları, N-asetil sistein (NAC) ve S-karboksimetil sisteindir. Asetilsistein bir glutasyon prekürsörü olduğunda serbest radikalleri inhibe edici etkisinden yararlanılmaktadır. Mukolitik ilaçlardan yoğun yapışkan balgamı olan olguların ancak sınırlı bir kısmı fayda görebildiği için GOLD 2006 rehberinde mukolitik ve mukokinetiklerin günlük tedavide yaygın olarak kullanımı önerilmemektedir. Antioksidan ilaçlardan N asetil sisteinin orta ve ağır KOAH' ta düzenli kullanımı ile alevlenmelerin sıklığının azalabileceği bazı araştırmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle sık alevlenme geçiren ağır KOAH'lı olgularda antioksidanlar tedavide yer bulabilir (67).

## **D. Antibiyotikler**

KOAH' da atakların önemi, hastalığın seyrine ağır ve uzun süreli olumsuz etkileri olması, sağlık kuruluşlarından daha fazla yararlanmayı gerektirmesi ile ilgilidir. Birçok etken KOAH atağına yol açmakla birlikte, atakların yaklaşık olarak %80'inden infeksiyonlar sorumludur (%40-50 bakteriler, %30 viruslar ve %5-10 atipik bakteriler). Bakteriyel infeksiyonlara bağlı ataklarda en sık saptanan mikroorganizmalar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'tir (69). 60 yaş üstü, son bir yılda dörtten fazla atak, ek hastalık öyküsü ve FEV<sub>1</sub><%50 olan KOAH'lılarda Gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok ve dirençli streptokok enfeksiyonları daha sık görülür. Ataklarda; dispne şiddetinde, balgam miktarında ve pürülansında artış semptomlarından en az ikisinin varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir (70).

## **E. Aşılar**

KOAH'ta atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla influenza aşısı kullanılmaktadır. Sonbaharda yapılan ve her yıl tekrarlanan influenza aşısının koruyucu etkisi çok nettir ve tüm rehberlerde önerilmektedir

Pnömonokok aşısı ise, hastanın yaşı, hastalığın süresi, yıllık atak sıklığı, ek yapısal akciğer hastalığı varlığı göz önüne alınarak her hasta için bireysel karar verilerek uygulanmalıdır. GOLD klavuzunda pnömonokok aşısı 65 yaş ve üzeri KOAH hastaları için önerilmektedir (10).

### **2.12.5. Diğer Tedavi Yöntemleri**

- **Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)**
- **Rehabilitasyon**
- **Cerrahi**

USOT ve cerrahi çok ağır KOAH'lı, rehabilitasyon ise orta-ağır KOAH'lı olup bu tedavi modaliteleri için uygun kriterleri taşıyan hastalara önerilebilir.

#### **2.12.6. KOAH'da Yeni Tedavi Yaklaşımları**

KOAH'ın artık sadece akciğerleri etkilemediği pek çok sistemik etkisinin olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar, kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, kanser gibi pek çok komorbidite ile birlikte bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenlerden ötürü yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. KOAH'ta yeni geliştirilmekte olan tedavi ajanları; semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik ajanlar ile doku hasarını ve hastalığın progresyonunu önleyici ajanlar olarak sınıflandırılabilir (71).

##### **2.12.6.1. Mediyatör Antagonistleri**

Nötrofilleri ve reaktif oksijen radikallerini aktive eden yeni mediyatörler dikkat çekmektedir. Bu sınıfta LTB4 antagonistleri, lipooksijenaz inhibitörleri, kemokin inhibitörleri ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri bulunmaktadır (71).

##### **2.12.6.2. Proteaz İnhibitörleri**

KOAH'da proteolitik aktivite artışı doku hasarı ve amfizeme yol açan en önemli fizyopatolojik mekanizmadır. Dejeneratif ve rejeneratif süreç arasındaki dengede meydana gelen değişimler doku hasarının şiddetini belirlemektedir (71). Son yıllarda proteazların inhibisyonu ve antiproteazların artırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaçlardan beklenen en önemli etki, doku hasarının azaltılması ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasıdır.

### **2.12.6.3. Antioksidanlar**

KOAH'da oksidan strese karşı antioksidan tedavinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. KOAH'da özellikle ataklarda oksidatif stres artmaktadır. Bu oksidanlar sigara dumanında bulunmaktadır. Endojen olarak da nötrofil ve makrofaj gibi aktive olmuş inflamatuvar hücreler tarafından üretilmektedir.

NAC, antioksidan özelliklere sahip bir mukolitik ajan olup, endojen glutatyon üretimini artırır.

Resveratrol kırmızı şarabın fenolik komponentidir. Antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu maddeyi içeren ilaç geliştirilmesi söz konusudur.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir antioksidan ilaç saptanmamıştır. Vitamin ve antioksidan zengin meyve ve sebze ile beslenmenin faydaları epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş olsa da bu konuda da güçlü çalışmalar henüz yoktur (67).

### **2.12.6.4. Mukoregülatuvarlar**

Mukus hipersekresyonu olan KOAH' lılarda FEV<sub>1</sub> azalmasının daha büyük oranda olduğu ve daha sık alevlenme geçirdikleri görülmüştür. Bu nedenle mukoregülatuvar tedavi ajanları yeni tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. Klor kanal inhibitörleri gibi goblet hücrelerinden mukus salınımını azaltıcı ajanlar üzerinde son yıllarda çalışmalar sürmektedir (67).

### **2.12.6.5. Pulmoner Vazodilatörler**

Pulmoner hipertansiyon KOAH' da %20-40 oranında görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyona yönelik tedaviler KOAH prognozunu olumlu yönde etkileyecektir. Endotelin antagonistleri, prostaglandin türevleri ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleri KOAH' da da tedavi hedefleri arasında bulunabilir (67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Populasyonu:

Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, GOLD rehberine göre KOAH tanısı konmuş tümü erkek 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma populasyonu aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan bireyler arasından seçildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) En az 10 paket/yıl sigara içme öyküsü olan
- 2) GOLD rehberine göre FEV<sub>1</sub>/FVC oranı % 70'in, FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %80'nin altında olan Evre 2 ve 3 KOAH kriterlerine sahip
- 3) 400 µg salbutamol inhalasyonu sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde %10' un altında artış gösteren olgular.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı:

- 1) KOAH dışı pulmoner hastalık öyküsü olan hastalar
- 2) Klinik olarak stabil olmayan KOAH olguları
- 3) Düzenli oksijen tedavisi gereksinimi olan hastalar
- 4) Son 4 hafta içinde atak geçirmiş KOAH olguları

#### 3.1. Çalışma Planı:

Çalışmaya alınmasına karar verilmiş her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemleri detaylı biçimde anlatan bilgilendirme formu ilk değerlendirmede okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya alınan stabil dönemdeki hastaların daha önceden kullanmakta oldukları inhale kortikosteroid ve teofilin preparatları varsa, bu hastalardan ilk vizitten 4 hafta önce ilaçlarını kesmeleri istendi ve bu 4 hafta boyunca tüm hastalara sadece inhale uzun etkili β-2 agonist (formoterol fumarat 9 mcg, 2x1) ve antikolinerjik (tiotropium bromür 18 mcg, 1x1) kullanmaları önerildi. Dördüncü



haftanın sonunda hastalar vizit 1 için çağırıldı. Bu vizitte hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldılar. Kullanmakta oldukları antikolinergik ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonist ajanların yanına Grup 1'de inhale kortikosteroid (flutikazon propiyonat 1000 $\mu$ g/gün, İKS), Grup 2'de teofilin (teofilin 400mg/gün, TEO) içeren tedavi eklendi ve 8 hafta süre ile bu tedavi verildi. Sekizinci haftanın sonunda vizit 2 için hastalar çağırıldı. Bu vizitte her iki gruba verilen çalışma ilaçları kesildi (İKS ve TEO), diğer bronkodilatör ilaçlarını kullanmalarına izin verildi. İkinci vizitten 4 hafta sonra hastalar çalışmanın 3. vizitine çağırıldılar. Her vizitte hastaların fizik muayeneleri ve spirometrik tetkikleri yapılarak serum örnekleri alındı.

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (AEK 11/13) alındı.

### **3.2. Sitokin Ölçümü:**

Serum IL-6, TNF- $\alpha$ , LTB4 seviyeleri için 10 ml venöz kan alındı ve 2000/ dakika devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar ependorf tüp içerisine alındı ve - 80 °C' de saklandı. Enzyme Immunoassay (ELİSA) yöntemi ile sitokin seviyeleri tayin edildi.

Her vizitte serum CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü.

### **3.3. Spirometrik İnceleme:**

Hastalarda spirometrik inceleme Sensormedics Vmax Spectra 22D cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalardan ölçümden 8 saat önce bronkodilatör kullanımlarını bırakmaları istendi. FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/ FVC, VC değerleri ölçüldü. Post bronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC oranı % 70'in, FEV<sub>1</sub> değeri %80' in altında olan hastalar çalışmaya alındı ve her vizitte spirometrik ölçümler tekrarlandı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiki analizi SPSS 13.0 programında yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Değerlendirilen parametrelere tedavinin etkisini saptamada tedavi öncesi ve sonrası değerler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada non-parametrik Mann-Whitney U testi ve Spearman's korelasyon analizi ve relatif etkinlik testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından p değeri 0.05' in altında anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya GOLD rehberinde tanımlanan kriterlere uygun tümü erkek olmak üzere toplam 29 orta ve ağır KOAH' lı hasta alındı. Randomize edilerek gruplara ayrılan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç değerleri tablo 7' de verilmiştir. Demografik özellikler ve başlangıç parametreleri açısından gruplar arası farklılık saptanmadı.

**Tablo 7:** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç parametreleri

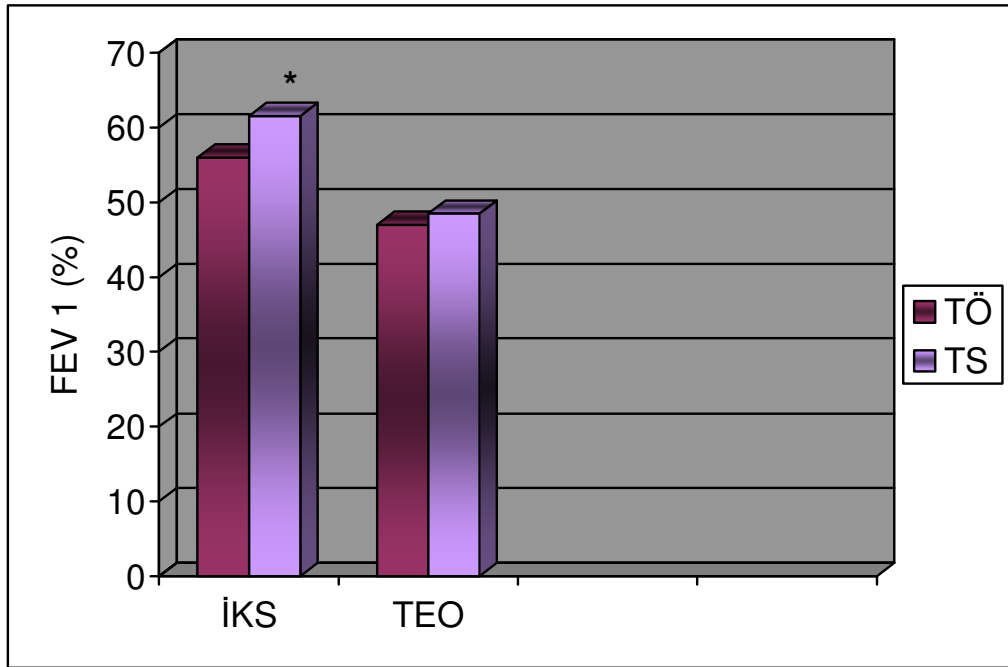
Değişkenler	Grup 1 (İKS)	Grup 2 (TEO)	P değeri
n	15	14	
Yaş (yıl)	62,40 $\pm$ 6,42	61,64 $\pm$ 8,74	0,42
Sigara (paket/yıl)	48,13 $\pm$ 13,39	47,29 $\pm$ 11,66	0,89
Serum IL-6 (pg/ml)	6,52 $\pm$ 4,19	7,12 $\pm$ 4,23	0,39
SerumTNF- $\alpha$ (pg/ml)	3,68 $\pm$ 1,94	3,82 $\pm$ 3,44	0,50
SerumLTB4(pg/ml)	52,66 $\pm$ 21,23	58,70 $\pm$ 29,24	0,72
Serum CRP(mg/dl)	1,06 $\pm$ 1,20	1,66 $\pm$ 2,23	0,29
FEV <sub>1</sub> (L)	1,73 $\pm$ 0,27	1,38 $\pm$ 0,48	0,12
FEV <sub>1</sub> (%)	56 $\pm$ 10,27	47 $\pm$ 14,28	0,18

#### 4.1. Spirometrik Ölçümler

İKS ve TEO tedavisi kullanan grupların başlangıç spirometrik değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> ölçümleri değerlendirildiğinde, inhale kortikosteroid kullanan grubun FEV<sub>1</sub> düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken teofilin kullanan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı (Tablo 8, şekil 6).

**Tablo 8:** Tedavi öncesi ve sonrası spirometrik değerler (\*: p<0,05)

	İKS (TÖ)	İKS (TS)	P değeri	TEO (TÖ)	TEO (TS)	P değeri
FEV <sub>1</sub> (L)	1,73±0,27	1,89±0,27	0,03*	1,38±0,48	1,41±0,50	0,59
FEV <sub>1</sub> (%)	56±10,27	61,53±10,15	0,04*	47±14,28	48,50±14,84	0,41
FVC (L)	3,49±0,42	3,63±0,39	0,08	2,48±0,78	2,60±0,70	0,14
FVC (%)	89,80±16,87	93,40±16,96	0,08	66,14±19,5	69,71±17,79	0,10



**Şekil 6:** Tedavi öncesi ve sonrası FEV<sub>1</sub> değerleri (\*: p<0,05)

## 4.2. Serum İnflamatuvar Sitokin Seviyeleri

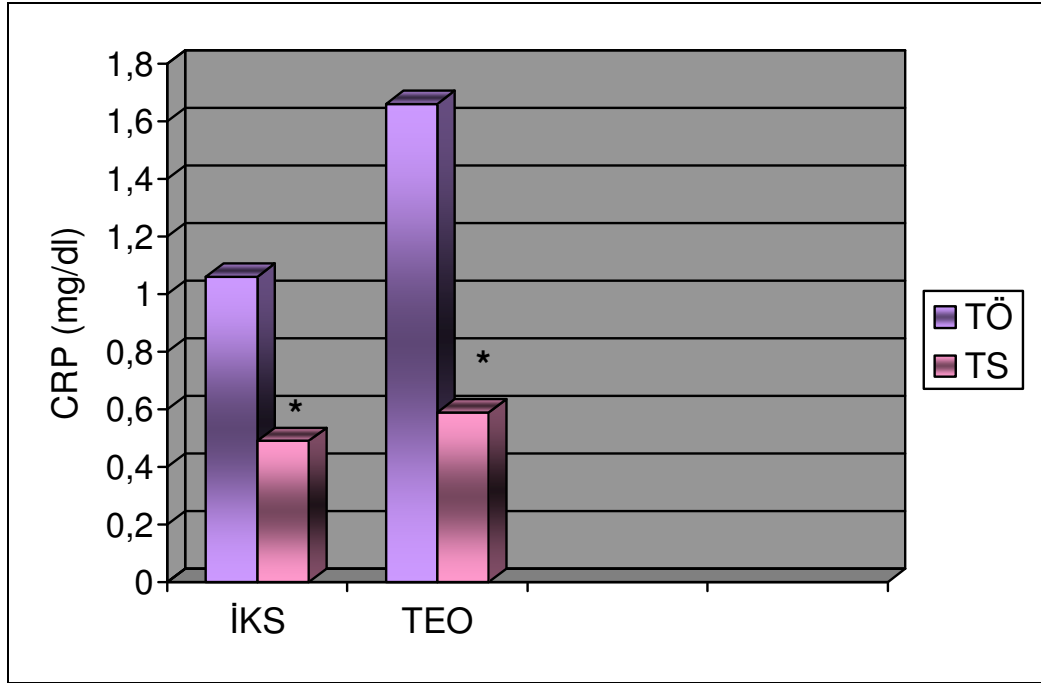
Gruplar arasında başlangıç serum sitokin seviyeleri ve CRP düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

Tedavi sonrası değerlere bakıldığında İKS kullanan grupta, serum CRP düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0,05$ ). Serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma olduğu izlendi. Tedavi sonrası serum LTB4 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış saptandı.

TEO kullanan grupta ise, tedavi sonrası serum CRP ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0,05$ ). Serum IL-6 ve LTB4 düzeylerinde ise istatistiksel anlamlılık taşımayan bir azalma izlendi (Tablo 9,10,11, Şekil 7,8,9).

**Tablo 9:** Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyleri (\*: p<0,05)

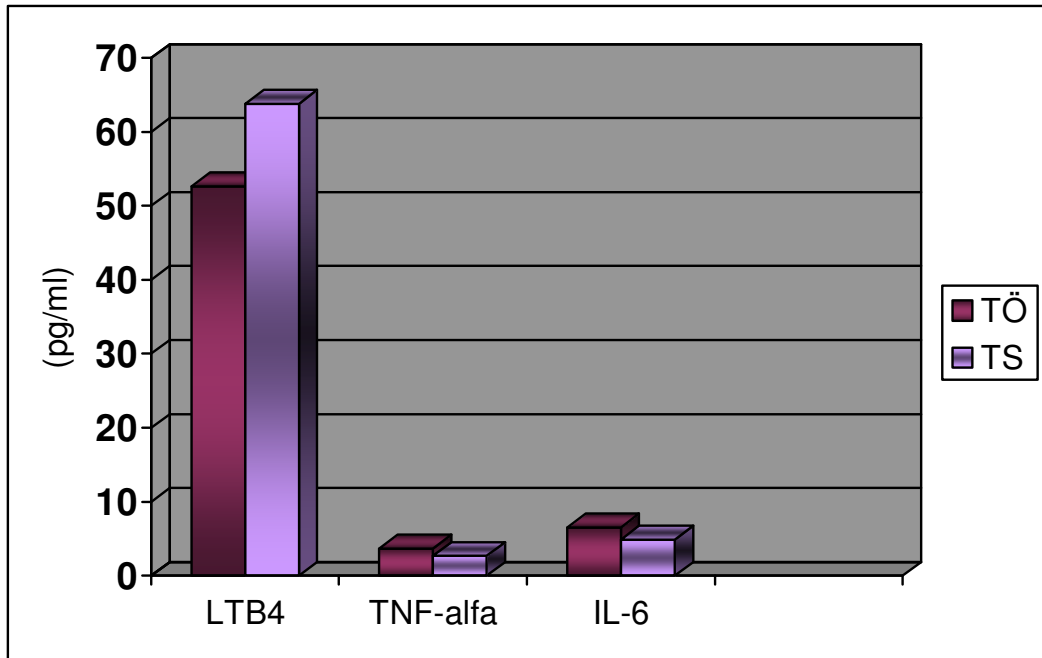
Serum CRP (mg/dl)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
İKS	1,06±1,20	0,49±0,22	0,027*
TEO	1,66±2,23	0,59±0,35	0,009*



**Şekil 7:** Tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyleri (\*: p< 0,05)

**Tablo 10:** İnhale steroid kullananlarda tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin seviyeleri (\*: p< 0,05)

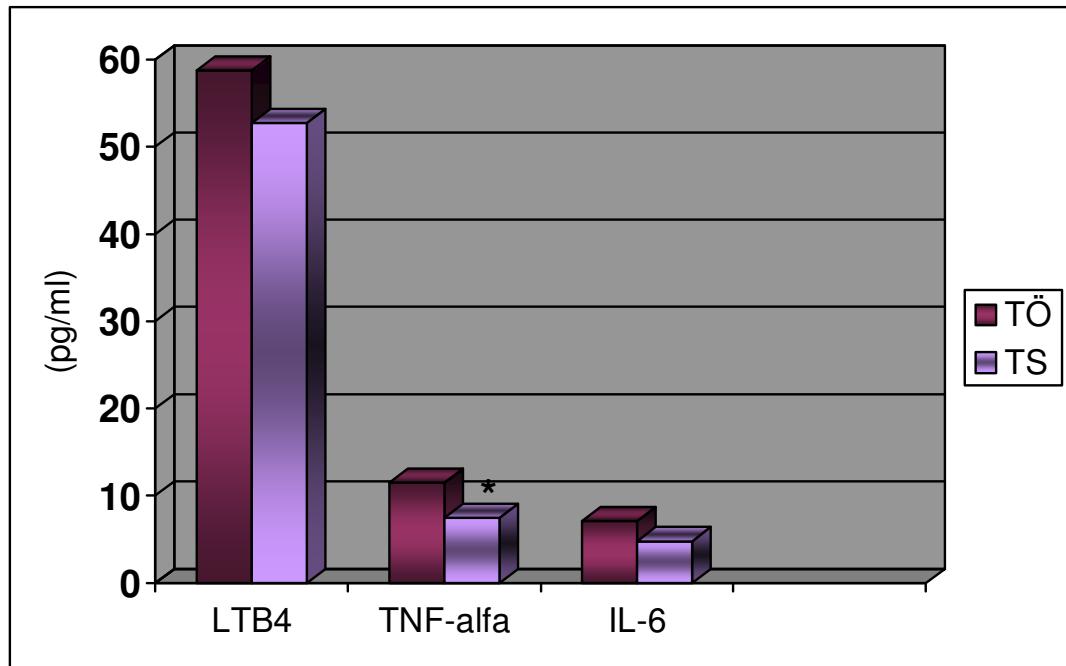
Serum	İKS (TÖ)	İKS (TS)	P değeri
IL-6 (pg/ml)	6,52±4,19	4,89±1,24	0,53
TNF-α (pg/ml)	3,68±1,94	2,68±1,86	0,05
LTB4 (pg/ml)	52,66±21,23	63,79±30,32	0,07



**Şekil 8:** İnhale steroid kullananlarda tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin seviyeleri

**Tablo 11:** Teofilin kullananlarda tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin seviyeleri  
(\*:  $p < 0,05$ )

Serum	TEO (TÖ)	TEO (TS)	P değeri
IL-6 (pg/ml)	7,12±4,23	4,79±1,81	0,05
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	3,82±3,44	1,89±1,33	0,02*
LTB4 (pg/ml)	58,70±29,24	52,68±29,52	0,77



**Şekil 9:** Teofilin kullananlarda tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin seviyeleri  
(\* $p < 0,05$ )

İnhale kortikosteroid ve teofilin tedavisinin sistemik inflamatuvar markerlar üzerine olan etkinliklerini karşılaştırdığımızda ise iki ilaç grubunun etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

#### **4.5. Korelasyon sonuçları:**

Spearman's korelasyon analizi ile bakıldığında, serum CRP ve sitokin düzeylerinin tümü ile FEV<sub>1</sub> değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



## 5.TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğerlerin başta sigara olmak üzere zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili, genellikle ilerleyici ve tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, önemli sistemik sonuçları da olan, tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen yeterince tanı konulamamakta ve tedavi edilememektedir. Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. KOAH' da akciğerlerde önemli oranda inflamatuvar hücre ve hücre ürünleri vardır ve bu ürünler sistemik inflamasyona kaynak oluşturmaktadır. Akciğerlerde inflamasyonun anti-inflamatuvar ajanlarla kontrolü sistemik inflamasyonun azalmasında etkilidir (10).

Hastalığın patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir ve kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler; santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda meydana gelir. Öncelikli olarak akciğerleri etkilemekle birlikte inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları da bulunmaktadır. İnflamatuvar süreç zararlı görünmenin ötesinde akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırmakta, atak riskini arttırmakta, egzersiz toleransında ve günlük aktivitede bozulmaya yol açmaktadır. Bu nedenle hastalığın moleküler ve hücrenel patogenetik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması konusundaki gelişmeler aynı zamanda hastalığın tedavisine yönelik yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına da yardımcı olacaktır (72).

Bu açıdan değerlendirildiğinde anti-inflamatuvar tedavilerin, örneğin inhale kortikosteroidlerin yaşam kalitesi ve sağkalımı düzeltebileceği fikri öne çıkmıştır. Halen inhale kortikosteroidlerin KOAH hastalarındaki rolü tam olarak belirlenememiştir. Önceleri KOAH' taki pulmoner inflamatuvar süreçlerin inhale kortikosteroid tedavisine duyarsız olduğu ve bu nedenle KOAH' ta yaşam kalitesini düzeltmediği görüşü vardı. Ancak klinik verilerin dikkatli değerlendirilmesi bunun tersini göstermiştir (73). Teofilin de, KOAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir ajandır. Astımda anti-inflamatuvar etkinliği iyi bilinen teofilinin, KOAH' da da düşük dozlarda uygulandığında benzer etkileri gösterdiği bilinmektedir (9). Biz de

çalışmamızda, inhale kortikosteroidlerin KOAH tedavisindeki etkinliğini ve sistemik inflamasyon üzerine olan etkilerini araştırmayı ve teofilinle karşılaştırmayı amaçladık.

CRP inflamasyon ve doku hasarına cevap olarak öncelikle akciğer 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 (74,75). Yapılan çalışmalarda CRP düzeyi; FEV<sub>1</sub>' i düşük olan ve sigara içen hastalarda yüksek bulunmuştur ve KOAH'ın şiddeti arttıkça, yani hastalık ilerledikçe CRP düzeylerinin de artış gösterdiği saptanmıştır (76).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 30 KOAH' lı olgunun balgam ve serum CRP değerleri ve solunum fonksiyon testi parametreleri, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ile serum/balgam CRP seviyeleri arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CRP' nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAH' da akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (77).

Mannino ve arkadaşlarının NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi) verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada; orta KOAH'lı olguların %41'inde CRP düzeyleri 3 mg/L'den yüksek, %6'sında ise 10 mg/L'den yüksek bulunmuşken ağır KOAH'lı olguların %52'sinde CRP düzeyleri 3 mg/L'den yüksek ve %23'ünde ise 10 mg/L'den yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da CRP düzeyi ve FEV<sub>1</sub> arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir (78).

Gan ve arkadaşları stabil KOAH olgularında çeşitli inflamasyon belirteçlerini karşılaştırarak sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı 19 çalışmayı inceledikleri bir meta-analizde; azalmış akciğer fonksiyonunu CRP düzeyindeki artışla ilişkili bulmuşlardır (74). Gan ve arkadaşlarının yaptıkları sigara içimi ve düşük akciğer fonksiyonunun sistemik inflamasyondaki etkileşimini inceledikleri başka bir çalışmada; aktif sigara içicilerde ve FEV<sub>1</sub> düşüklüğü olanlarda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76).

Pinto-Plata ve arkadaşlarının 88 orta / ağır KOAH olgusu ile 33 sigara içen ve 38 sigara içmeyen toplam 72 kişilik kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada; iskemik kalp hastalığı, sigara içimi ve inhale kortikosteroid kullanımının CRP düzeyi üzerine

etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; CRP düzeyinin KOAH' lı olgu grubunda iskemik kalp hastalığı ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek olduğu, inhale kortikosteroid kullanan KOAH' lı olgu grubunda CRP düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak FEV<sub>1</sub> değeri ve CRP düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir (79).

Man ve Sin' in çalışmasında da inhale kortikosteroidlerin sistemik inflamasyon üzerine etkisi araştırılmış ve bu amaçla serum CRP düzeyleri çalışılmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmada hafif-orta KOAH' lı hastalarda inhale flutikazon kullanımının bırakılmasının serum CRP düzeylerini yükselttiği, ve inhale flutikazonun tekrar kullanımının serum CRP düzeylerinin baskılanmasını sağladığı gösterilmiştir (80). Sin ve arkadaşlarının 44 orta ve hafif KOAH' lı olgu üzerinde yakın zamanda yaptıkları bir başka çalışmada, 8 hafta süre ile inhale flutikazon verilen grupta bazale göre serum CRP düzeylerinde %50 azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada, oral steroid verilen grupta serum CRP düzeyinde % 63 azalma saptanırken plasebo verilen grupta ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca ek bir 8 haftalık inhale flutikazon tedavisinin CRP düzey düşüşü ile seyrettiği izlenirken; inhale steroid tedavisi kesildiğinde bazale göre CRP düzeylerinde % 71 artış olduğu görülmüştür (81).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hem inhale kortikosteroid hem de teofilin kullanan hasta grubunda tedavi sonrası serum CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca FEV<sub>1</sub> değerleri ile CRP arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda ise, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda FEV<sub>1</sub> değerleri düşük tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

KOAH patogenezinde inflamatuvar hücrelerin yanı sıra bu hücrelerden salgılanan sitokinlerin de önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Pek çok sitokin KOAH patogenezinde rol almakla birlikte özellikle TNF- $\alpha$ , IL-6, LTB4 bunlar içerisinde ön plana çıkmakta ve günümüzde bu sitokinlere yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

TNF- $\alpha$ , önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH' lı olguların serum, balgam ve bronş biyopsi örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (36,38).

Başığit ve arkadaşlarının 30 KOAH'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, kombine bronkodilatör tedaviye eklenen inhale kortikosteroidin, indükte balgam TNF- $\alpha$  düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilirken, serum düzeylerini etkilemediği saptanmıştır (82). Keatings ve arkadaşlarının KOAH'lı olgularda yaptıkları çalışmada ise 2 hafta süreyle 1600 mcg/gün budesonide tedavisi ile indükte balgamda TNF- $\alpha$  düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (83). Iiboshi ve arkadaşları ise KOAH'lı olgularda uzun dönem teofilin tedavisinin balgamda inflamatuvar belirteçler üzerinde etkisini araştırmışlar ve teofilin tedavisi sonrası balgam TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (84).

Bizim çalışmamızda ise inhale kortikosteroid tedavisi sonrası serum TNF- $\alpha$  düzeylerinde belirgin bir düşüş olmakla birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.05$ ); teofilin kullanan hastalarda ise tedavi sonrası serum TNF- $\alpha$  düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplardaki olgu sayısının daha fazla olması durumunda inhale kortikosteroid grubundaki düşüşün de istatistiksel olarak anlamlı olabileceğini, ayrıca bu gruptaki olguların sigara içme sürelerinin teofilin grubuna göre daha uzun olmasının da bu sonuçta etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

LTB4 alveolar makrofajlar tarafından üretilen ve nötrofillerin hava yollarına toplanmasına sebep olan potent bir kemoatraktandır (32). Hill ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kontrol grubuna göre KOAH'lıların balgam örneğindeki LTB4 konsantrasyonları artmış olarak bulunmuştur (85).

Montuschi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, KOAH'lı hastalarda ekshale LTB4 düzeylerini yüksek bulmuşlar ve inhale kortikosteroid tedavisinin bu düzeylerde değişiklik yapmadığını göstermişlerdir (86). Başığit ve arkadaşlarının çalışmasında da inhale kortikosteroid tedavisi ile serum ve balgam LTB4 düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (82). Culpitt ve arkadaşlarının yapmış olduğu plasebo kontrollü çalışmada teofilin tedavisinin KOAH'lı bireylerde indüklenmiş balgamda, LTB4 konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda ise her iki tedavi grubunda da serum LTB4 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Endotel inflamasyonu sonucunda yapımı artan bir sitokin de IL-6'dır. Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve

proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder. Yapılan bir çalışmada, KOAH'lı olgularda IL-6 seviyelerinin akciğer fonksiyonları ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (88).

Sin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, inhale kortikosteroidlerin tek başına veya uzun etkili  $\beta$ -2 agonistlerle kombine edildiklerinde sistemik inflamasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 4 hafta süre ile inhale flutikazon, flutikazon/salmeterol kombinasyonu ve plasebo kullanan gruplarda tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (89).

Bizim çalışmamızda da hem inhale kortikosteroid hem de teofilin tedavisi sonrası serum IL-6 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda inhale kortikosteroid tedavisi ile FEV<sub>1</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı düzelmeler meydana geldiği saptanırken, teofilin tedavisi alan grupta FEV<sub>1</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü.

Sitokin seviyeleri (TNF- $\alpha$ , IL-6, LTB<sub>4</sub>) ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda inhale kortikosteroid ve teofilin tedavisinin sistemik inflamatuvar markerlar üzerine olan etkinliklerini karşılaştırdığımızda ise iki ilaç grubunun etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, bronkodilatör ilaçlar KOAH'ın semptomatik tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte hem inhale kortikosteroid hem de teofilinin KOAH tedavisinde anti-inflamatuvar ajan olarak kullanılabileceğini, ayrıca sistemik inflamasyonun gösterilmesi ve takibinde serum örneklerinin klinik pratikte kullanılacak basit ve kolay bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu sonuçların kesinlik kazanabilmesi için, daha fazla olgu içeren ve farklı parametreleri de kapsayan yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH hava yolu inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalığın sistemik ve inflamatuvar özelliklerinin ön plana çıkmasıyla tedavide anti-inflamatuvar ajanların kullanımı ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin takibi ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi üzerine çalışmalar önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda inhale kortikosteroid ve teofilin verilen KOAH olgularında tedavi sonrası serum örneklerinde inflamatuvar belirteçler ve solunum fonksiyon testleri değerlendirildi.

İnhale kortikosteroid tedavisi ile solunum fonksiyon testi parametrelerinde anlamlı düzelmeler meydana geldiği saptandı. Ayrıca serum CRP düzeylerinde her iki grupta da tedavi ile anlamlı düşme olduğu saptandı. Teofilin kullanan grupta serum TNF- alfa düzeylerinde anlamlı bir azalma görülürken, diğer inflamatuvar belirteçlerin tedavi sonrası serum seviyelerinde iki grupta da anlamlı bir değişiklik göstermediği saptandı.

Son yıllarda pek çok hastalıkta olduğu gibi KOAH etyopatogenezinde de önemi farkedilmeye başlayan inflamasyon ve tedavisine yönelik yeni ve kapsamlı çalışmalara ve moleküllere gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

**AMAÇ:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) kronik ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ve inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalığın sistemik ve inflamatuvar karakterinin ön plana çıkması araştırmacıları anti-inflamatuvar tedavi ajanlarının kullanımına ve sistemik inflamasyon takibine yönelik çalışmalar üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu çalışmanın amacı KOA tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkinliğini araştırmak ve teofilin ile karşılaştırmaktır. **GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya 29 orta ve ağır KOA' lı hasta dahil edildi. KOA' lı hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldılar. Kullanmakta oldukları bronkodilatör tedaviye ek olarak, 8 hafta süresince grup 1' deki hastalar inhale steroid (flutikazon propiyonat, 1000 mcg/gün) ve grup 2' deki hastalar da teofilin (400 mg/ gün) ile tedavi edildiler. Tedavi öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testleri yapıldı, serum CRP düzeyleri ve TNF-alfa, IL-6, LTB<sub>4</sub>' ten oluşan inflamasyon belirteçlerinin serum düzeyleri ölçüldü. **SONUÇLAR:** İn hale steroid ve teofilin tedavisi sonrası ölçülen serum CRP düzeylerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü (İKS serum CRP: 1,06±1,20 - 0,49±0,22 mg/dl p< 0,05; TEO serum CRP: 1,66±2,23 - 0,59±0,35 mg/dl p< 0,05). Diğer inflamatuvar parametrelerden sadece, TEO kullanan grupta tedavi sonrası serum TNF-alfa düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (TEO serum TNF-alfa: 3,82±3,44 - 1,89±1,33 pg/ml p< 0,05). IL-6 ve LTB<sub>4</sub> düzeylerinde her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmadı. FEV<sub>1</sub> değerleri İKS kullanan grupta, tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı bir artış gösterirken, TEO kullanan grupta anlamlı olmayan bir artış gösterdi. **YORUM:** KOA tedavisinde inhale kortikosteroid ve teofilinin anti-inflamatuvar ajan olarak kullanılabileceğini, ayrıca sistemik inflamasyonun gösterilmesi ve takibinde serum örneklerinde inflamatuvar belirteçlerin tayininin pratik bir yöntem olduğunu düşünmekle birlikte bu konuyla ilgili daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** KOA, sistemik inflamasyon, anti-inflamatuvar tedavi

## 8. ABSTRACT

**OBJECTIVES:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a systemic disease characterized by chronic, progressive airflow limitation and airway inflammation. In order to determine the systemic inflammation, using of new anti-inflammatory treatments are the new focus of interest in recent studies, since systemic and inflammatory characteristics of COPD are recognized. In this study, our aim was to compare the effects of inhaled corticosteroids (ICS) and theophylline (THEO) on systemic inflammatory markers in COPD. **MATERIALS AND METHODS:** Twenty-nine moderate to severe COPD patients were randomized in to two groups. In Group 1 inhaled corticosteroids (fluticasone propionate, 1000 mcg/ day) were added on regular bronchodilator therapy for 8 weeks and theophylline (400mg/ day) was added in Group 2. Pulmonary function tests were performed, serum CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were measured before and after treatment. **RESULTS:** There were statistically significant decrease in serum CRP levels in both ICS and THEO groups after the treatment (ICS serum CRP:  $1,06 \pm 1,20 - 0,49 \pm 0,22$  mg/dl  $p < 0,05$ ; THEO serum CRP:  $1,66 \pm 2,23 - 0,59 \pm 0,35$  mg/dl  $p < 0,05$ ). Serum TNF- $\alpha$  levels were found to be decreased significantly in THEO group ( THEO serum TNF- $\alpha$ :  $3,82 \pm 3,44 - 1,89 \pm 1,33$  pg/ml  $p < 0,05$ ). Neither LTB<sub>4</sub> nor IL-6 levels were changed significantly after the treatment in both groups. FEV<sub>1</sub> levels were increased significantly in ICS group while a non-significant increase was noted in THEO group after the treatment. **CONCLUSION:** It is suggested that both ICS and THEO might be used as an anti-inflammatory agent in the treatment of COPD. Furthermore measurement of serum inflammatory markers is a practical (easy, non-invasive) method for determination and follow-up of systemic inflammation in COPD. Further studies including more patients are needed.

**Key Words:** COPD, systemic inflammation, anti-inflammatory treatments



## 8. KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**:932-946.
2. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; **18**:50-59.
3. Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC. *Asthma and COPD*. London, Academic Press; 2002.
4. Robert A. Stockley. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; **121**(5): 151-155.
5. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 49-52.
6. Aaron D, Jonathan B, Lunau M, Wright K, Fex C, Saux N, Dales R. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 349-55.
7. Bhowmik A, Seemungal T.A.R, Sapsford RJ, Devalia JL, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; **55**: 114-120.
8. Çöplü L., Kaya A. *Solunum Hastalıkları* , Ankara, Poyraz yayıncılık, 2007.
9. Umut S, Yıldırım N. *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2005.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report, 2006.
11. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**:1498-1504.
12. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1-25.
13. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; **48**:1185-1191.

14. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; **24**:3-18.
15. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995.
16. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; **6**:253-258.
17. Hansel TT, Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). New York, Parthenon Publishing Group, 2004; 1-19.
18. Sandford AJ, Joss L, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; **8(2)**: 87-94.
19. Numanoğlu N. *Klinik solunum sistemi ve hastalıkları*. Ankara, Antıp Yayınları, 2001.
20. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; **52 (10)**: 895-897.
21. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD. *Eur Respir J* 1997; **10(4)**: 822-827.
22. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; **7**: 216-20.
23. Singh N, Davis GS. Occupational and environmental lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; **8**: 117-25.
24. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: indoor airpollution in developing countries. London, 2004.
25. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp Monograph* 1998; **3**:41-72.
26. 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.
27. Joos L, Pare PD, Standford AJ. Genetic risk factors in chronic obstructive lung disease. London, 2002.
28. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; **350**:630-633.

29. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(3)**: 893-898.
30. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: S49-52.
31. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 1436-1439.
32. Saryal SB, Acıcan T. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
33. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; **121**: 156-159.
34. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155(2)**: 449-453.
35. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; **26(7)**: 766-774.
36. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(2)**: 530-534.
37. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Kim YH, Lee DW. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 1162-1168.
38. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- $\alpha$  production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(2)**: 633-637.
39. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Respir J* 2001; **18**: 67-77.
40. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta 1 in small airway

- epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**:1476-83.
41. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**: S160-164.
  42. Tuder RM, Voelkel NF. *Chronic Obstructive Lung Disease*. London. 2002.
  43. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**: 998-1002.
  44. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; **159**: 1605-1611.
  45. Çöplü L. *Modern Tıp Seminerleri*. Ankara, Öncü Basımevi, 2002.
  46. Duranti R, Filippelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pellegrino R, Brusasco V, Scano G. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; **122**: 2009-2014.
  47. Cotton DJ, Soparkar GR, Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; **80**: 549-564.
  48. Osma E. *Solunum Sistemi Radyolojisi*. İzmir, Çağdaş ofset, 2000.
  49. Donahoe M, Rogers RM. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1991.
  50. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152(2)**: 425-823.
  51. A US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **283**: 3244-3253.
  52. Dale LC, Hurt RD, Hays JT. Drug therapy to aid in smoking cessation. Tips on maximizing patients chances for success. *Postgrad Med* 1998; **104(6)**:75-78.

53. Dinarello CA. The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine*. 1992;286:1571-1573.
54. Vigushin DM, Pepsy MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993;**91**:1351-1357.
55. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). *Fever basic mechanism and management* . Lipincott-Raven, 1997:165-176.
56. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;**47**:426-430.
57. Ryan C. Energy balance in stable malnourished patient with chronic obstructive pulmonary disease, *Chest* 1993;**103**:1038-44.
58. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1712-1717.
59. Wouters EF. Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; **57**: 1067-70.
60. Hansel TT, Barnes PJ. *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. New York, 2004.
61. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; **364**: 791-802.
62. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. *Chest* 1996; **110**(1). 62-70.
63. Rennard SI. New therapeutic drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; **8**(2): 106-111.
64. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(6): 813-818.
65. Siafakas NM, Vermeire P, et al. Optimal assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; **8**(8): 1398-1420.31.
66. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(1):1-414.
67. Bilgiç H., Karadağ M. *Tanımdan tedaviye KOAH*. İstanbul, Özgün ofset, 2008.

68. Postma DS, Kerstjens H AM. Are inhaled glucocorticoids effective in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 66-71.
69. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1316-1320.
70. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**:196-204.
71. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: New treatments for COPD. *Thorax* 2003; **58**: 803-808.
72. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**: 6-14.
73. Özol D, Aysan T. KOAH' da inhale kortikosteroid tedavinin yeri. *Akciğer Arşivi* 2001; **1**: 32-39.
74. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; **59**:574-580.
75. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo- Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C- reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers. *Thoraks* 2006 Jan; **61 (1)**:23-8.
76. Gan WQ, Paul Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; **127**: 558-564.
77. Wu SJ, Chen P, Jiang XN, Liu ZG. C- Reactive protein level and the correlation between lung function and CRP levels in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005 Aug; **30 (4)**: 444-6.
78. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation. *Am J Med* 2003; **114**:758-762.

79. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo- Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C- reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers. *Thoraks* 2006 ; **61(1)**:23-8.
80. Man SF, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; **2**:78-82.
81. Sin DD, Lacy P York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171(10)**:1191.
82. Başığit İ, Yıldız F, et al. Addition of inhaled corticosteroid on combined bronchodilator therapy in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2005; **18**: 422-426.
83. Keatings VM, Jatakanon A, Wordsell YM, Barnes PJ. Effects of oral and inhaled corticosteroid on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**: 542-548.
84. Iiboshi H, Ashitani J, Katoh S, et al. Long term treatment with theophylline reduces neutrophils, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; **20(1)**: 46-51.
85. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**:893-8.
86. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotirenes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003; **58(7)**: 585-8.
87. Culpitt SV, Matos C, Russel RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 1371-1376.
88. Gavin C. Donaldson, Terence A. R. Seemungal, Irem S. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; **128**: 1995-2004.

89. Sin DD, Man SF et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**: 1207-1214.