

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
BODE İNDEKSİ İLE YAŞAM KALİTESİ, CRP VE
İNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN (IL-8, TNF α) İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurhan SARIOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. A. Arzu YORGANCIOĞLU

Manisa 2008

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteklerini gördüğüm hocalarım; sayın Prof.Dr. Arzu Yorgancıoğlu'na, sayın Prof. Dr. Meral Akın'a, sayın Prof. Dr. Pınar Çelik'e, sayın Doç.Dr. Ayşın Şakar Coşkun'a, Uzm. Dr. Aylin Özgen'e, Uzm. Dr. Tuba Göktalay'a sonsuz hürmet ve şükranlarımı sunarım.

Aralarında olduğum sürece bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan; sayın Doç.Dr. Rıfat Özacar'a, sayın Doç.Dr. Serir Aktoğu Özkan'a, sayın Doç. Dr. Feza Bacakoğlu'na, sayın Doç. Dr. Ufuk Çağrıci'ya, sayın Doç. Dr. Alparslan Çakan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana daima destek olan iyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız sevgili arkadaşlarım; sayın Uzm. Dr. Çetin Aydın Yıldırım'a, sayın Uzm. Dr. Lale Dağyıldızı'na, sayın Uzm. Dr. Levent Sepit'e, sayın Uzm. Dr. Z.Evşen Balantekin'e, sayın Uzm. Dr. Yavuz Havlucu'ya, sayın Uzm. Dr. Ece Kaya'ya, sayın Dr. Nesrin Yaman'a, sayın Dr. Orhan Temel'e, sayın Dr. Seher Satar'a, sayın Dr. Mine Bora'ya, sayın Dr. Çayan Alkaç'a, sayın Dr. Işın Konyar'a, sayın Dr. Ayşen Öz'e, sayın Dr. Cemile Çetinkaya'ya, sayın Dr. Selim Erkan Akdemir'e, sayın Dr. Ali Çaylak'a

Tezimin hazırlanmasında katkısı olan sayın Doç. Dr. Fatma Taneli'ye, sayın Uzm. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a

Hastanemizin hemşire, sekreter ve personeline,

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan ailem, eşim Mengü ve oğlum Emre'ye,

En içten duygularıyla, teşekkür ederim.

Dr. Nurhan Sarıoğlu

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ

II. GENEL BİLGİLER

- 2.1. KOAH'ın Tanımı
- 2.2. Epidemiyolojik Veriler
- 2.3. Risk Faktörleri
- 2.4. Patoloji
- 2.5. Patogenez
- 2.6. Klinik Belirti ve Bulgular
- 2.7. KOAH'da Dispnenin Değerlendirilmesi
 - 2.7.1. Dispne Skalaları
 - 2.7.2. Yaşam Kalitesi
 - 2.7.3. Yürüme Testleri
- 2.8. Solunum Fonksiyon Testleri
- 2.9. KOAH Şiddetinin Derecelendirilmesi
- 2.10. Arter Kan Gazı incelemeleri
- 2.11. Radyoloji
- 2.12. BODE İndeksi
- 2.13. KOAH'da İnflamasyon Belirteçleri (CRP, IL-8, TNF α)
- 2.14. Tedavi

III. GEREÇ VE YÖNTEM

IV. BULGULAR

V. TARTIŞMA

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

VII. ÖZET

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

IX. KAYNAKLAR

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de dünyayla paralel olarak ciddi bir problemdir. Dünya üzerinde önemli bir prevalansa sahip olan bu hastalık halen tüm ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup, diğer hastalıkların mortalite oranlarının yıllar içinde düşmesine karşılık KOAH mortalitesi giderek artış göstermektedir; 2020 yılında genel ölüm nedenleri arasında 3. sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir (1).

KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akım kısıtlanması kronik ve progresif seyirli olup, akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar cevabı sonucunda gelişmektedir (2).

KOAH bir multisistem hastalığı olarak değerlendirilmektedir (3). Primer etkisi akciğerlerde olsa da sistemik inflamasyona bağlı diğer organlarda da yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Artmış metabolik aktivite malnutrisyon, kilo kaybı ve periferik kas güçsüzlüğünü beraberinde getirmektedir. Bunların neticesinde hastaların sağlık durumu ve yaşam kaliteleri bozulmakta, egzersiz kapasiteleri azalmaktadır (4). Yine bireyler arasında semptomları algılama farkı da bu konuyu zorlaştırmaktadır. O zaman da akciğerlerin 1.saniye ekspirasyon volümü (FEV1) gibi tek bir fonksiyonun ölçümü hastalığın durumu ve seyri hakkında kapsamlı bilgi sunamamaktadır. FEV1 tanı ve prognoz için iyi bir belirteç olsa da pek çok çalışmada tedaviye semptomatik yanıtı değerlendirmede yetersiz kaldığı

gösterilmiştir (5). FEV1 dışındaki fonksiyonel değerlendirmeler (6. sn ekspirasyon volümü- FEV6), İnspiratuar kapasite (İK), dispne indeksleri (MRC, Borg, gibi), egzersiz testleri, atak sayıları, inflamasyon, BODE indeksi gibi global bir yaklaşım KOAH izlenmesinde önem kazanmakta ve bu fonksiyonel belirteçlerle birlikte genel ve özel yaşam kalitesi anketlerin birlikte kullanımı önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalarda fonksiyonel değerlendirmede sadece solunum fonksiyon testi (SFT) yerine BODE (**B**ody mass index, **O**bstruction, **D**yspnea, **E**xercise capacity) indeksinin kullanımını önermektedir (6,7). BODE, vücut kitle indeksi, obstrüksiyon parametresi (FEV1), dispne skalası, egzersiz kapasitesi (altı dakika yürüme testi) kullanılarak puanlama yöntemi ile hesaplanmaktadır. Bu indeksin KOAH'lı hastalarda surveyi belirlemede Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin spirometrik evrelemesine göre daha belirleyici olduğu belirtilmektedir.

CRP de KOAH'ta inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (8). Hastalığın prognozunu göstermede kullanılan bir parametredir. Öte yandan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-8 (IL-8) KOAH patogenezinde inflamatuvar süreci başlatan ana sitokinlerdir.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda BODE indeksi ile yaşam kalitesi ve CRP, TNF- α ,IL-8 ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim'i (GOLD)” oluşturmuşlar ve ‘KOAH’ın Tanı Tedavi ve Önlenmesi için Küresel bir Strateji’ geliştirmişlerdir (9). Bu rapor 2001 yılında yayınlanmış olup 2006’da güncelleştirilmiştir. (10). Rapora göre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir (9).

KOAH’da kronik bronşit ve amfizem genellikle bir arada bulunmaktadır. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizem tanımı ise histopatolojik görünümü içermektedir. Kronik bronşit bir başka neden bulunmaksızın, birbirini izleyen iki yıl ve her yıl üç ay süre ile kronik prodüktif öksürük olarak tanımlanmaktadır (11,12).

Kronik bronşit için öksürük ve sekresyon artışı ön plandadır. Hava akımı obstrüksiyonu ve bunun solunum fonksiyon testlerine yansması, özellikle FEV1 de azalmayla birlikte olması gerekmez. Diğer bir deyişle kronik bronşitli hastalarda semptom olarak nefes darlığı olması şart değildir.

Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (11).

2.1.2. Epidemiyolojik Veriler

Prevalans

KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik bakı bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda dahi çok az ya da hiç solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Gerçek KOAH hastası olanların yalnızca %25'inin KOAH tanısıyla sağlık kurumuna kayıtlı olduğu düşünülmektedir. DSÖ ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9,34, kadınlarda da binde 7,33 olarak bildirilmiştir (13). Bu değerler tüm yaş gruplarını yansıttığı için KOAH'ın asıl sorun olduğu ileri yaşlardaki gerçek prevalansın bu sayılardan daha yüksek olacağı öngörülmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de 203/100000'dir. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansını % 13,6 (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) olduğu bildirilmiştir (14). Türkiye'de 2,5–3 milyon KOAH'lı hastanın olduğu tahmin edilmektedir (15). Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının % 20 olduğunu göstermektedir (16).

Morbidite

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 (17). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir.

Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü ve henüz sonuçları açıklanmayan Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması (Sağlık Bakanlığı 2003), KOAH'a ikincil mortalite, KOAH gelişiminde risk faktörleri ve KOAH'ın ekonomik ve toplumsal yükü konusunda oldukça değerli bilgiler sağlayacaktır(16).

Mortalite

KOAH dünyada önemli bir mortalite nedenidir. KOAH ve diğer hava yolu hastalıklarıyla ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömoniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3. sırayı alırken, ABD'de KOAH tek başına 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (18,19).

KOAH dünyadaki ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alır. Her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmekte (20) ve 2020'de 3. sıraya yükselmesi öngörülmektedir.

DSÖ verilerine göre KOAH' ta mortalite hızı erkeklerde binde 4,55, kadınlarda binde 4.19'dur (21).

Ülkemizde 1997 yılı verilerine göre 126.832 hasta kronik bronşit, amfizem veya astım tanıları ile hastanelerden taburcu edilmiş ve bunların 1460'ı ölmüştür. Bu verilere göre KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almaktadır (22). 2000 yılında 156.354 hasta bu grup hastalıklarla hastanelerden taburcu edilmiş, 1.886 hasta kaybedilmiştir.

2.1.3. Risk faktörleri

KOAH gelişmesinde sigara içimi, mesleki ve çevresel toz ve duman maruziyeti ile kalıtsal α -1 antitripsin eksikliği en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (Tablo 2.1).

KOAH'ın gelişmesi ve progresyonunda sigaranın en belirgin faktör olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin % 25'inden azında KOAH gelişmesi,

sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin % 15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de etiyolojide önemli olduğunu desteklemektedir.

Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara İçimi Mesleki maruziyet Hava kirliliği Dış ortam İç ortam Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk Beslenme Enfeksiyonlar	Genetik faktörler (a-1 antitripsin eksikliği) Cinsiyet, ırk Hava yolu aşırı cevaplılığı (Atopi) Düşük doğum ağırlığı Aile öyküsü

3 Sigara ve KOAH

KOAH ile ilişkisi en iyi gösterilebilen risk faktörü sigaradır. Dünyada KOAH prevalansı ve mortalitesi özellikle kadınlarda ve adölesan yaş grubunda sigara bağımlılığına paralel olarak artmaktadır. Sigara içen kişilerde kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV1 azalma hızı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminin % 80–90'ından sigara sorumludur.

Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık kayıpta azalma solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı sigara içicilerin

sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir (23).

Sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra FEV1 azalması 30 mL/yıldır. Sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yılda 120–150 ml'dir. Bu kişilerde semptomatik hastalığın 50–60 yaşlarında ortaya çıkması beklenir. Ancak 40–50 yaş arasında sigara bırakılırsa FEV1 azalması yavaşlar ve sigara içmeyenlerdeki hıza ulaşır. Dolayısı ile hastalık semptomlarının gelişmesi 70'li yaşlara kayar. Ülkemizde KOAH tanısı konulan 92 hastanın % 70,6'sının sigara içtiği ve ortalama sigara tüketimlerinin 56,5 paket-yıl olduğu görülmüştür.

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden "pasif sigara içiciliği" de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir. Bu çocukların akciğer fonksiyon testlerinde de sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (15).

B) Mesleki Maruziyet

Mesleksi maruziyet KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süreli maruziyet sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığın ve FEV1'de azalmaya yol açar. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (21).

C) Hava Kirliliği

Yoğun hava kirliliğinin olduğu yerler KOAH gelişmesinde sigara kadar önemli risk oluşturabilir. Havada SO₂, NO₂, CO düzeyleri arttıkça atakla acil servis başvuruları artmaktadır (15).

Yine “biomass” yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için iritan özelliğindedir. Nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit gibi maddeler üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunabilirler (15).

D) Sosyoekonomik Faktörler

Kötü yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (15).

E) Beslenme

KOAH patogeneğinde yer alan oksidan-antioksidan teorisi antioksidanlardan zengin diyetin KOAH gelişmesine karşı etkili olabileceğini düşündürmüştür. MORGEN çalışmasında 13000 yetişkin üzerinde diyetle alınan flavonoidlerin akciğer işlevleri ve KOAH semptomlarıyla ilişkisi araştırılmıştır. Elma ve armut gibi meyveler ve çikolata ile alınan flavonoidlerin FEV₁ ile pozitif bir ilişki içinde olduğunu ve FEV₁ üzerinde ve öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar üzerinde de olumlu etkilere sahip olduğu saptanmıştır (24). Watson yılda 10 paketten fazla sigara içen kişileri vaka kontrollü bir çalışmada incelemiş ve meyve ve sebze tüketimi düşük olanlarda KOAH prevalansının artmış olduğunu saptamıştır (25). McKeever tarafından 9 yıllık bir süre zarfında vitamin C tüketimi ile FEV₁ azalma hızı arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (26).

F) Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında özellikle yenidoğan döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur (27).

G) α -1 Antitripsin Eksikliği

AAT eksikliği otozomol dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan ATT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir.

Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar. Normal ATT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun % 90–95’inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi ATT eksikliğinin % 95’inde homozigot PiZZ alleli mevcuttur ve amfizem gelişiminde halen bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (15). Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyredir.

ATT eksikliği tanısı ATT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (21).

Tablo 2.2. AAT incelenmesi gereken durumlar (8).

Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
KOAH’ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığında
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

H) Cinsiyet ve Irk

KOAH prevalans ve mortalitesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark genellikle sigara ve çevresel faktörlere bağlıdır. Son

yıllarda kadınlardaki sigara içme oranlarının artmasına bağlı olarak bu fark azalmaktadır. NHANES III çalışmasında hafif ve orta KOAH prevalansı, erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkta siyalara göre daha yüksek saptanmıştır (28).

I) Düşük Doğum Ağırlığı

Annelerin gebelikleri sırasında sigara içmesi fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma gibi KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir (29).

2.1.4. Patoloji

KOAH olgularında beş farklı anatomik bölgede, farklı fizyolojik sonuçlara ve değişik klinik görünlere neden olan farklı patolojik olaylar gelişir:

→ **Kronik Bronşit:** Santral hava yollarının kronik inflamasyonu, mukus hipersekresyonu, submukozal bezlerde hipertrofi, goblet hürelerinde çoğalma gözlenir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) mukus hiperplazisi ve hipersekresyonunda anahtar mediatördür (30).

→ **Obstrüktif Bronşiyolit:** Küçük (periferik) hava yollarının inflamatuvar bir durumudur. Makrofajlar ve CD8 T-lenfositlerin infiltrasyonu gösterilmiştir (31), fibroblast, myofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriksin artması neticesinde hava yolu daralır ve kollabe lümen görülür.

→ **Amfizem:** Respiratuar bronşiol ve alveollerde proteolitik yıkım ve yapısal hasar gelişir. Parankim hasarı ve yapısal değişiklikler çeşitli tiplerde amfizem oluşturur.

Sentrilobüler amfizem: Respiratuar bronşiollerin yıkımı ve dilatasyonunu içerir (32). Sigara içimi ile ilişkilidir ve daha çok üst lobları etkiler

Panasiner amfizem: Tüm asinusu etkiler. α 1-antitripsin eksikliğinde görülen karakteristik bir lezyondur ve akciğerin alt loblarını etkiler.

→ **Pulmoner Vasküler Hastalık ve Kor Pulmonale:** Pulmoner arteriolde erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, daha sonra düz kas hipertrofisi ve inflamatuvar infiltrasyon gelişir. Bunu pulmoner hipertansiyon ve kapiller yatak hasarı izler. Bu durum bazı hastalarda sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Akciğer patolojisine bağlı gelişen bu kalp hastalığı Kor Pulmonale olarak bilinir.

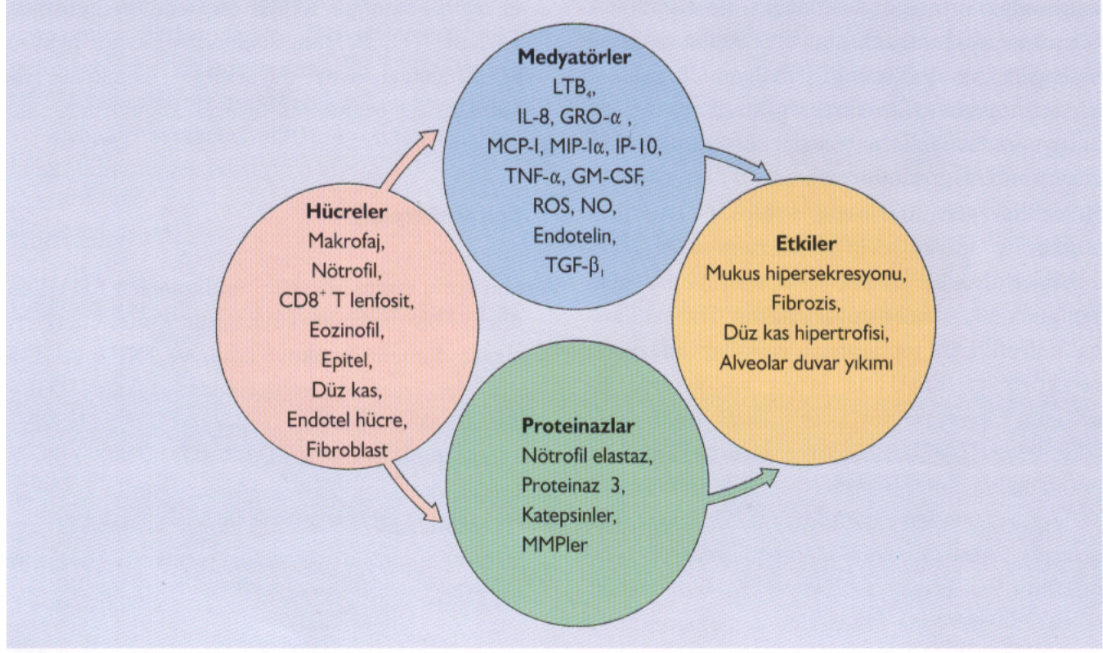
→ **Sistemik Hastalık:** KOAH'da oluşan akciğer dışı inflamatuvar hastalık, kaşeksiye ve yağsız kitle kaybına neden olur ve sonuçta solunumsal ve periferik kas zayıflığı gelişir.

Ağır KOAH'da bu beş özelliğin hepsi aynı hastada bulunabilir

2.1.5. Patogenez

2.1.5.1. İnflamatuvar hücreler

KOAH'lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezinin ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH'lı hastalarda inflamatuvar hücreler (Şekil 2.1) arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir (33).



Şekil 2.1. KOAH'da hücreler ve medyatörler (Hansel TT, Barnes PJ. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

Makrofajlar

KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında artmıştır ve amfizemin en belirgin olduğu sentriasiner zonlarda yoğunlaşmıştır (34). Makrofajlar sigara dumanı ile aktive olabirler ve TNF α , IL-8, lökotrien B₄(LTB₄) ve reaktif oksijen türlerini içeren inflamatuvar medyatörleri salgırlar.

T Hücreleri (CD8)

KOAH'da santral, periferik hava yolları ve akciğer parankiminde CD8 T hücrelerin sayısı artar (35). Bu hücreler tip I alveoler hücrelerde apoptozisi indükleyen granzimler, perforinler ve TNF α 'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunurlar (35).

Nötrofiller

KOAH hastalarının balgam, indükte balgam ve BAL örneklerinde aktif nötrofil sayısında artış tespit edilmiştir (36). Bununla birlikte hava yolu ya da akciğer parankiminde ise daha az miktarda nötrofil artışı olmaktadır. Bu durum nötrofillerin akciğer parankimi ve hava yolu aracılığıyla hızlı bir geçiş

yaptıklarını ya da degranüle olarak histolojik örneklerde tanınamadıklarını düşündürmektedir. Nötrofiller nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz 3 gibi serin proteinazlar ile matris metalloproteinaz 8(MMP-8) ve MMP-9 sekrete ederler. Bu enzimler alveoler destrüksiyona ve kronik mukus hipersekresyonuna neden olurlar (10).

Eozinofiller

Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde artmış sayıda eozinofil gösterilemese de eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olmasıyla açıklanmıştır (37). Ancak en belirgin eozinofili KOAH alevlenmesi sırasında gözlenir (38).

Epitel Hücreleri

Epitel hücreleri sigara dumanı ile aktive edilir ve TNF α ve IL-8 üretirler. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelial hücreler, lokal fibrozis gelişiminde önemli bir mediatör olan "Transforming Growth Factor (TGF)"-B'nin önemli bir kaynağıdır (39).

2.1.5.2. İnflamatuvar Medyatörler

KOAH patolojisinde yer alan pek çok hücre ve medyatör vardır. TNF- α , IL-8 ve kemokinler, Lökotrien B₄ en önemlileridir

TNF- α

TNF- α , KOAH'lı hastaların balgamında özellikle alevlenme döneminde yüksek olarak bulunur (40). Transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek epitelial hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. TNF- α serum düzeylerinin artması ve periferik kan monositlerinde TNF- α yapımının uyarılması KOAH'lı hastalarda kilo kaybından sorumlu tutulmuştur. TNF- α , NF- κ B'yi aktive ederek çizgili kas proteinlerinin ekspresyonunu engellemektedir (41).

IL-8 ve kemokinler

Makrofajlar, nötrofiller ve hava yolu epitel hücrelerince salgılanır. IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. IL-8 iki reseptör aracılığı ile sinyal verir: düşük afiniteli CXCR 1 ve yüksek afiniteli CXCR 2. CXC kemokinleri ailesinde; büyüme ilişkili nötrofil aktive edici faktör (GRO- α , β , γ), epitel kaynaklı nötrofil aktive edici peptid (ENA-78) gibi çeşitli kemokinler bulunur. Nötrofiller için kemoatraktan olan IL-8, KOAH'lı hastaların indükte balgam ve BAL örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda vardır (42).

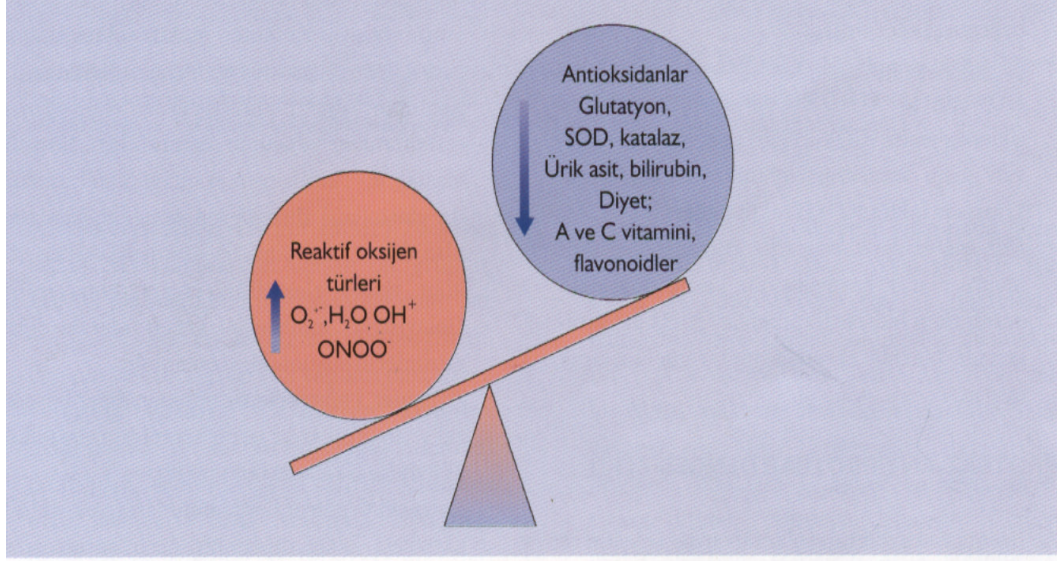
Lökotrien B4

Nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan olan LTB₄, KOAH'lı hastaların balgamında artmış miktarda vardır (43). Büyük oranda alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Bu medyatörler dışında TGF- β 1, IL-13, endotelin 1, makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α , MIP-1 β), GM-CSF, epidermal growth faktör (EGF), nöropeptidler ve komplemanlar KOAH gelişiminde yer alan diğer medyatörlerdir.

2.1.5.3. Oksidatif Stres

Sigara dumanı veya inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan reaktif oksijen türleri (ROS) KOAH'da yıkıcı etkiye sahiptir (44). Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit anyon, hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikaller (OH), peroksinitrit (ONOO) bulunmaktadır. Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Oksidatif strese karşı savunma sistemi olarak antioksidanlar yer almaktadır. Glutasyon, süperoksit dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin endojen; A, C ve E vitaminleri ekzojen antioksidanlardır. KOAH'lı hastaların antioksidan savunmalarında azalma olduğu gösterilmiştir (45). Sonuçta oksidan-antioksidan dengesizliği oksidanların lehine bozulmuştur



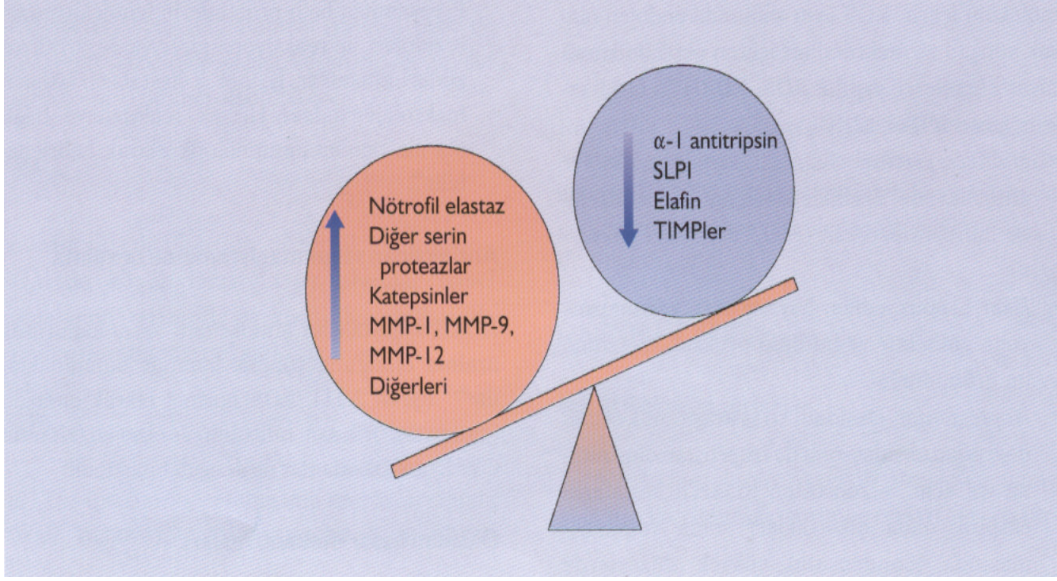
Şekil 2.2. KOAH'da oksidan-antioksidan dengesizliği (Hansel TT, Barnes PJ. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

2.1.5.4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

Akciğer parankiminde ekstrasellüler matrikste bulunan elastin, kollagen, proteoglikan, laminin gibi yapılar proteazlar tarafından parçalanmakta ve böylece amfizem ortaya çıkmaktadır. KOAH patogenezinde rol aldığı düşünülen tüm hücreler (nötrofiller, makrofajlar, epitelyal hücreler) proteinaz sekresyonu yapabilmektedirler. Nötrofil elastaz, katepsinler ve matriks metalloproteinazları (MMP) başlıca proteazlardır. Amfizemi olan hastaların BAL sıvısında MMP-1 ve MMP-9 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (46). MMP-9'un amfizemde temel elastolitik rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu proteazları dengeleyen bir grup antiproteaz bulunmaktadır. α -1 antitripsin akciğer parankimindeki major antiproteazdır. Temel olarak plazmadan kaynaklanır ve karaciğerde sentezlenir. Sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI), Metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) diğer antiproteazlardır.

KOAH, proteazların aşırı üretimi ve aktivasyonu veya antiproteazların üretiminin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliği (Hansel TT, Barnes PJ. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Belirti

KOAH'lı hastaların başlıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunumdur (wheezing). Hastaların çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 yıl boyunca günde bir paket sigara içen kişilerdir. Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı düşünülmelidir.

Öksürük ilk semptom olarak karşımıza çıkar. Başlangıçta sabahları aralıklı olur. Sıklıkla prodüktiftir, hastalar tarafından çoğunlukla sigaraya bağlanır. Öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda balgam çıkarma eşlik eder. Beyaz, mukoid, yapışkandır ve günde 40-50 ml kadardır. Balgam miktarında artış ve renginde değişiklik enfeksiyöz alevlenme olarak değerlendirilir.

Dispne çoğu zaman hastalar tarafından önemsenmez. Ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV1 genellikle % 50'lere indiğinde hekime başvururlar. Hastalık ilerledikçe dispne daha az

eforla gelişir ve bu efor dispnesi egzersiz sırasında ekspiryum sonu hacimdeki değişiklikler ile ilişkilidir (47). İsrirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle % 30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir.

Hışıltılı solunum (wheezing) ve göğüste sıkışma hissi özgül olmayan semptomlardır ve daha çok alevlenme dönemlerinde görülür. İleri aşamalarda hipokseminin sonucu olarak belirgin siyanoz gelişir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Sabahları ortaya çıkan başağrısı hiperkarbiyi düşündürmelidir.

Bulgular

KOAH'lı hastalarda fizik bulgular hava akım kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır.

İnspeksiyonla ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Böylece latissimus dorsi kasını kullanarak solunumu kolaylaştırırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir.

Ciddi KOAH'ta görülen diğer bulgular; inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır.

Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir, ral ve ronküs duyulabilir.

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

2.1.7. KOAH'da Dispnenin Değerlendirilmesi

2.1.7.1. Dispne Skalaları

Dispne solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır. KOAH'ta dispne gelişiminde hava yolu rezistansının artması, bronkokonstrüksiyon, dinamik hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının efektif çalışmaması, pulmoner kapiller yatak hasarı ve psikolojik faktörler sorumlu tutulabilir. Nefes darlığı ile hastalığın şiddeti arasındaki uyumsuzluk bu semptomun değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Bu gün için kullanılan pek çok dispne skalası mevcuttur. Medical Research Council (MRC) dispne skalası (Tablo2), oksijen tüketim diyagramı (OTD), "Baseline" dispne indeksi, "Transition" dispne indeksi, Borg skalası (Şekil 2.), "Visual Analog Scale", "University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSDQ) bunlara örnek verilebilir.

Tablo 2.3. MRC Modifiye Dispne Skalası

Evre 0	Nefes darlığı yok
Evre 1	Hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
Evre 2	Düz yolda yaşlılarına göre daha yavaş yürür veya yürürken durmak zorunda kalır
Evre 3	Düz yolda 100 m yürüdüktan sonra veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalır
Evre 4	Evden dışarı çıkamayacak kadar nefes darlığı vardır veya giyinirken soyunurken nefes darlığı
Evre 5	İstirahatte nefes darlığı

Tablo 2.4. Modifiye Borg Skalası

0 :	Hiç nefes darlığı yok
0,5:	Çok çok hafif nefes darlığı vardır
1 :	Çok hafif
2 :	Hafif
3 :	Orta
4 :	Biraz şiddetli
5 :	Şiddetli
6 :	
7 :	Çok Şiddetli
8 :	
9 :	Çok çok şiddetli
10 :	Maksimal

2.1.7.2. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, kişinin sağlık durumu ile ilgili subjektif düşüncelerini ifade eder. Dolayısı ile hastaya ait bazı fizyolojik ölçümlerle veya hekimin saptadığı hastalık bulguları veya fonksiyonel kapasite ile ilgili bulgularla çelişebilen bir ölçümdür. Yaşam kalitesi anketleri KOAH'ın günlük yaşam üzerine toplam etkisini değerlendirir ve hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtını değerlendiren

fizyolojik ölçütlere göre daha duyarlıdır ancak uygulaması zaman alır. Sağlık durumu KOAH'lı hastalar için majör bir değerlendirme olmuştur (48).

Günümüzde yaşam kalitesi anketleri genel sağlık anketleri (jenerik yaşam kalitesi anketleri) ve hastalıklara özgü anketler (spesifik yaşam kalitesi anketleri) olmak üzere iki gruptur. KOAH'lı hastalarda yaygın olarak kullanılan dört genel sağlık anketi vardır. Bunlar: “Sickness Impact Profile (SIP)”, “Medical Outcomes Study (MOS)”, “Quality of Well Being (QWB)” ve “Nottingham Health Profile (NPH)”dir.

KOAH'da akciğer fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkinin zayıf olması spesifik yaşam kalitesi anketlerinin yapılma gereğini ortaya koymuştur. St. George's Solunum Hastalıkları anketi (SGRQ) spesifik olarak KOAH'lı hastalar için düzenlenmiştir ve semptomların sayısal olarak belirlenmesi ve hastalığın günlük yaşamına etkisini gösterir (49, 50). 'semptomlar', 'aktivite', 'etki' kategorilerinden oluşan 76 soruluk bir ankettir ve toplam bir skor elde edilir. Skorlar 0-100 arasında değişir 0 mükemmel sağlık durumunu, 100 ise olası en kötü sağlık durumunu bildirir. Skorda dört puanlık bir değişiklik anlamlı tedavi yanıtını gösterir.

“ Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)”, spesifik olarak KOAH'lı hastaları değerlendirmede kullanılan bir diğer yaşam kalitesi anketidir. Guyatt ve arkadaşları tarafından geliştirilen dispne, yorgunluk, emosyonel fonksiyon ve hastalığın üstesinden gelme hissi adı altında dört kategoriden oluşur. SGRQ ve CRQ anketleri karşılaştırmalı bir çalışmada eşdeğer bulunmuştur (51).

2.1.7.3. Yürüme Testleri

Klinik olarak dispnenin değerlendirilmesinde bir diğer yöntem egzersiz ve yürüme testleridir. KOAH'lı hastalarda egzersiz kısıtlanması birden fazla faktöre bağlıdır:

1. Ventilatuvar kapasitenin azalması
2. Metabolizma ve gaz alışverişindeki değişimler

3. Periferik kas disfonksiyonu
4. Kardiyak yetersizlik
5. Efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlanma

Ventilatuar kapasitenin azalmasına etki eden çeşitli nedenler bulunmaktadır. KOAH'da hava akımının azalması maksimal ventilatuar kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. İkinci bir neden de dinamik hiperinflasyon varlığıdır. Dinamik hiperinflasyon inspirasyonun başlangıç evresinde inspiratuar yükün artmasına yol açar. Aynı zamanda inspiratuar kasların uzunluk gerilim özelliklerini değiştirerek bu kaslarda mekanik dezavantaja neden olur, kas ve akciğerde volüme duyarlı reseptörleri stimüle ederek dispne hissini artmasına yol açar. Egzersiz sırasında yüksek volümlerde solunum yapılması respiratuar sistemin basınç-volüm eğrisinin özelliğine göre solunumun kompliyansın az olduğu kısımlara taşınmasına dolayısıyla solunum işinin artmasına neden olur. Ventilatuar kapasitenin azalması gaz alışverişinin de bozulmasına yol açar, ölü boşluk arttığı için alveoler ventilasyonun sabit tutulabilmesi için dakika ventilasyonu artırılır (15).

Bu hastalarda sistemik inflamasyon ve malnütrisyon nedeniyle iskelet kas kütlelerinin azalması, pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının yetersizliği ve egzersiz sırasında kardiyak outputun azalması da efor kapasitesinin kısıtlanmasına neden olan diğer faktörlerdir.

Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6DYT), KOAH'lı hastaların fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılan önemli bir testtir (52). Otuz metre uzunluğundaki bir koridorda hastanın tempolu bir şekilde yürümesi istenir ve altı dakika sonunda yürüme mesafesi kaydedilir. Mutlak kontraendikasyonları son 1 ay öncesinde geçirilmiş anstabil anjina ve myokard infarktüsü öyküsüdür. İstirahatte kalp hızının 120/dk' dan yüksek, sistolik kan basıncının 180 mmHg ve diyastolik kan basıncının 100 mmHg'dan yüksek olması rölatif kontraendikasyonları oluşturur. Hastalığın seyrini izlemde değerli ve basit

bir testtir. Hastanın günlük fiziksel aktivitesini diğer yürüme testlerine göre daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (53).

Mekik Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testine benzerlik gösterir. On metrelik bir aralıkta bir kasetten gelen sinyallere göre ileri geri yürüme esasına dayanır (54). Yürüme hızı her dakika artırılır ve hasta beklenen sürede dönme noktasına erişemediğinde test sonlandırılır. 6 DYT ile karşılaştırıldığında en önemli avantajı maksimum VO₂ ile daha kuvvetli korelasyon göstermesidir. Ancak kullanımının yaygın olmaması ve kardiyovasküler komplikasyonların sıklığı gibi dezavantajları vardır.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

Bisiklet ergometrisi veya “treadmill” aracılığıyla yapılır. Bu testlerde egzersiz yanıtına katkısı olan kalp, akciğer ve adele gibi organlar üzerine kademeli olarak bir stres uygulanarak vücudun buna yanıtı değerlendirilir. Ayrıca oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) gaz analizlerinin yapılabildiği laboratuvar şartlarında maksimal aerobik kapasite ve anaerobik eşik düzeylerinin saptanması mümkün olabilmektedir. Böylece şahısların egzersize dayanıklılık sınırını ve kas dokusuna enerji sağlayan süreçlerin düzgün çalışıp çalışmadığını belirlemek daha nesnel olarak gerçekleştirilmektedir.

2.1.8. Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'da en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızındaki azalmadır. Hava akım kısıtlanması iki şekilde ortaya çıkar:

1. Hava yollarında yeniden yapılanmaya bağlı olarak ortaya çıkan daralma hava akımına karşı rezistansı artırır.
2. Doku harabiyetine bağlı olarak akciğerin “recoil” gücünde azalma ekspiratuar hava akımı için gerekli olan sürücü basıncın azalmasına yol açar

Spirometri hava yolu obstrüksiyonu için en basit ve en iyi ölçümdür. KOAH'ın tanısı, hastalık düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalığın seyrini izlem amaçlı kullanılır. Spirometri ile zaman içinde ekshale edilen havanın volümü değerlendirilir ve maksimum inhalasyonu takiben zorlu ekspirasyon yaptırılır. Sağlıklı bireylerde bu zorlu ekspirasyon manevrası 3-4 saniye içinde tamamlanabilir fakat hava akımı kısıtlılığı artan hastalarda 15 saniyeye kadar uzayabilir. Zorlu ekspirasyonda plevral ve alveoler basınçlar ağız basıncından yüksektir. Ekspirasyonun erken dönemi (zirve akım hızı – PEFR) efora bağımlıdır. Ekspirasyon devam ettikçe alveollerden \square abo doğru basıncın azalmasına bağlı olarak intratorasik hava yollarındaki basınç plevra basıncının altına iner ve hava yolları dinamik kompresyona uğrar. Bu bölümde hava akımı efordan bağımsızdır ve akciğerin elastik recoil gücü, hava akımına karşı oluşan direnç ve kompresyona uğrayan hava yollarının elastik özellikleri ile belirlenir.

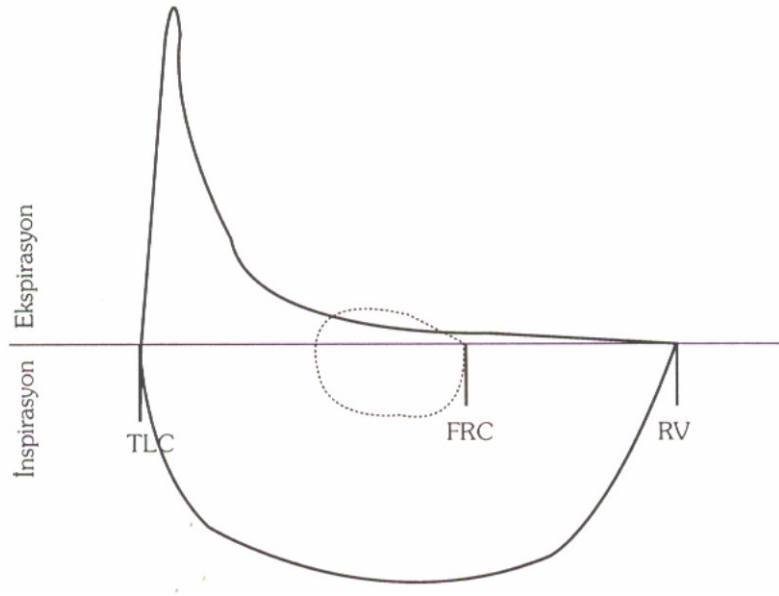
KOAH'da akciğer elastik recoil gücünde azalma ve düşük volümlerde hava yolunda kapanma nedeniyle oluşan hava hapsi rezidüel volüm (RV) artışına neden olur. Erken dönemde RV ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) artar. FRK'de artma inspiratuar kapasitede (IK) azalmayı beraberinde getirir ve hiperinflasyon bulgusudur.

Son zamanlarda KOAH'ta önemli bir belirteç olarak ileri sürülen IK, KOAH'ta hiperinflasyonun dolaylı bir göstergesidir. Total akciğer kapasitesi (TLK) de değişiklik olmadan IK'de azalma, ekspirasyon sonu akciğer volümü (EELV)'nde veya hiperinflasyonda artış anlamına gelmektedir. Casanova, toplam 689 stabil KOAH hastasını kapsayan çalışmasında, IK/TLK'nin KOAH'ta mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir, bu oranın FEV1'den daha iyi bir değerlendirme aracı olabileceğini belirtmiştir (55). Casanova'nın saptadığı gibi hiperinflasyon artmış mortalite ile ilişkili ise, gelecekteki tedavi paradigmaları açısından bu fizyolojik anormallik kullanışlı bir hedef olabilir ve rutin uygulamaya girebilir.

Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV1, hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametredir. Zorlu ekspirasyon ortasındaki akım hızı (FEF25-75), küçük

hava yolları obstrüksiyonu hakkında bilgi veren hassas bir testtir. FEF50 ve FEF75 gibi akım hızları da küçük hava yolları obstrüksiyonunda azalır.

Ekspiratuar akım hızları akım-volüm halkası aracılığıyla da ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. KOAH'lı hastalarda akım-volüm halkasının ekspiratuar kolunun distal bölümü uzar ve konkavlaşır (Şekil 2.4). İnspirasyonda ise transmural basıncın etkisiyle hava yolları açık olduğundan inspiratuar kol normaldir.



Şekil 2.4. KOAH'da akım volüm halkası

KOAH'da reversibilite testi genellikle tanı aşamasında önerilmektedir. Astım ile KOAH'ın ayrımında, prognoz ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır. Hastalığın stabil evresinde uygulanmalıdır. Hastalar testten 6 saat önce kısa etkili inhaler bronkodilatör, 12 saat önce uzun etkili bronkodilatör ve 24 saat öncesinde yavaş salımlı teofilin almamış olmalıdır. Bronkodilatör öncesi bazal spirometrik ölçümden sonra bronkodilatör ölçülü doz inhaler ve "spacer" ya da nebülizatör aracılığıyla uygulanmalıdır. Bronkodilatör dozu olarak 400 µg salbutamol, 80 µg

ipratropium bromür önerilmektedir. Bronkodilatör uygulamasından 30-45 dk sonra FEV1 ölçümü tekrarlanmalıdır. ATS ve GOLD kılavuzlarında bronkodilatör uygulama sonrası FEV1'de bazal değere göre %12'lik veya 200 ml artış olması hava yolu obstrüksiyonunun reversibl olduğunu gösterir. Normal bir kişide FEV1 değişkenliği ortalama 178 ml olarak saptanmıştır

Reversibilitede klasik olarak kullanılan FEV1 değişiminin yanında IK'nin de bakılması gerektiğine ilişkin yayınlar vardır. Salbutamolle yapılan çalışmalarda bronkodilatör sonrası hiperinflasyondaki azalmaya bağlı olarak IK'de artma olduğu gösterilmiştir (56).

KOAH Şiddetinin Derecelendirilmesi

Değişik uzman grupları beklenen değerin bir yüzdesi olarak FEV1 değerine dayalı KOAH'ın şiddeti konusunda farklı sınıflandırmalar önermişlerdir. En son yayınlanan GOLD 2006 strateji raporunda KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV1'in mutlak değeri ve FEV1/FVC oranı birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir (Tablo 2.5) (2). Buna göre bronkodilatör sonrası FEV1 değeri normal olmakla birlikte FEV1/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır.

Tablo 2.5. KOAH'ın Şiddetinin Sınıflandırılması

Evre GOLD 2006	Akciğer Fonksiyonu	
	FEV1/FVC	FEV1 (% beklenen)
I: Hafif	< % 70	> % 80
II: Orta	< % 70	% 50-80
III: Ağır	< % 70	% 30-50
IV: Çok ağır	< % 70	< %30

2.1.10. Arter Kan Gazı İncelemeleri (AKG)

KOAH'ın erken dönemlerinde oda havasında radyal arterden alınan arter kan gazı hiperkarbinin eşlik etmediği hafif-orta hipoksemi gösterir. Hastalığın ileri dönemlerinde hipoksemi daha şiddetlenir ve hiperkapni ile serum bikarbonat düzeylerinde artış gözlenebilir. Bozulan spirometrik değerler ve kan gazı anormallikleri arasındaki ilişki zayıftır ve FEV1'in 1 litrenin altında olduğu değerlerde hiperkapni daha sık gözlenir. Yapılan çalışmalar kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediğini göstermiştir. 56 KOAH'lı olgunun 10 yıllık sürvi analizinde 10 yıllık hayatta kalım oranı normokapnik olgularda %71,4 iken reversibl hiperkapnisi olanlarda %40,2 ve kronik hiperkapnik hastalarda ise %20,9 bulunmuştur (57).

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD, FEV1 < %40 olan olgularda AKG önermektedir. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir.

2.1.11. Radyoloji

KOAH fonksiyonel bir tanıdır ve akciğer grafileri sadece bu tanıyı düşündürebilir. Akciğer grafisi hem diğer akciğer hastalıklarını dışlaması hem de akciğerlerin aşırı havalanması ve amfizeme ilişkin spesifik bulgular göstermesi açısından önemlidir. Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. PA grafide diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı bölgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür.

Kronik bronşit hastalarının çoğunda (%40–50) akciğer grafisi normaldir. Bronş duvar kalınlaşması, bronkovasküler izlerde artış ve tubuler gölgeler veya “kirli akciğer” görünümü kronik bronşit tanısını düşündüren bulgulardır.

KOAH’da göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm’ den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur.

2.1.12. BODE indeksi

Uzun yıllar FEV1 KOAH’ta tüm fizyopatolojik değişiklikler için global bir belirteç olarak kullanılagelmiştir. Ayrıca, hastalığın evrelemesi ve prognozu da sadece solunum fonksiyonu ölçümleri, başlıca FEV1 esasında yapılmaktadır. Oysa FEV1, KOAH’ın hastalara etkisini ya da hastalığın çok bileşenli doğasına olan toplam yükünü yansıtmaktan uzaktır. Solunum fonksiyon ölçümleri ile nefes darlığı ve diğer semptomların şiddeti, mortalite, sağlık durumu gibi klinik sonuçlar arasındaki korelasyonların zayıf olduğu gösterilmiştir.

KOAH’da sistemik etkilerin sık geliştiği giderek bilinmektedir. KOAH’ın sistemik özellikleri metabolizma bozukluğu ve kaşeksi ile solunum ve iskelet kaslarında yorgunluk ve zayıflamadaki artıştır (58). Solunum fonksiyon

testleri, radyolojik yöntemler sadece solunum sistemini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. Ancak KOAH'ın sistemik etkileri de düşünüldüğünde hastalığın etkilediği sistemleri inceleyebilmek için daha kapsamlı testlere ihtiyaç vardır.

Yakın zamanlarda KOAH'ın bu çok bileşenli doğası dikkate alınarak mortalite prediktörü birden fazla belirteci kapsayan birleşik bir belirteç oluşturulmuştur. 2004 yılında yayınlanan ve BODE indeksi olarak tanımlanan bu indeks çok boyutlu bir skorlama sistemi olup bu amaca hizmet etmektedir (6,7). BODE indeksi 207 kişilik hasta kohortunda mortalite prediktörü olan faktörlerin değerlendirmeye alınması ile oluşmuştur. Ele alınan dört faktör şunlardır: Beden Kitle İndeksi "BKİ" (B); hava akımı obstrüksiyonu (O); dispne (D); egzersiz kapasitesi €'dir. Bu dört faktörün ölçümüne skorlar verilmiş ve bu skorların toplanmasıyla hastalık şiddeti konusunda bir indeks olan BODE indeksi elde edilmiştir. Görüldüğü gibi, BODE hem semptomlar hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir. Bu indeksin FEV1'den daha iyi bir mortalite prediktörü olduğu kanıtlanmıştır. Sadece solunumsal nedenli ölümler konusunda değil; diğer nedenli ölümler konusunda da bilgi vermektedir. Quartiller şeklinde skorlaması sağkalım açısından ATS spirometrik evrelemesinden daha belirleyici olmaktadır (7).

2.1.12.1. İnflamasyon Belirteçleri

CRP

CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. Yarı ömrü 19 saat kadardır (59). Akut faz reaktanlarından biri olan CRP, biyolojik fonksiyonların anlamlı bir göstergesidir ve klinik bulgular belirsiz olduğu zaman, erken inflamasyonu ve doku hasarını gösterebilme yeteneği en temel klinik yararadır.

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2,0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (60). Ticari olarak temin edilebilen metodlardan nefelometri ve türbidometri CRP ölçümü için klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (61). CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (62).

KOAH'da stabil durumda bile CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (63). Hafif ve orta KOAH'lılarda bazal CRP seviyelerinin 7-8 yıllık takipte tüm sebeplere bağlı mortalitede, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve kansere bağlı mortalitede belirleyici olduğu bildirilmiştir (3). Ayrıca CRP düzeyleri FEV1'deki azalmayla ilişkilendirilmiştir. KOAH ataklarını doğrulamada da en selektif belirtecin CRP olduğu gösterilmiştir (64).

TNF- α

Sigara dumanı makrofajları ve epitelyal hücreleri TNF- α üretimi için aktive eder ve aynı zamanda makrofajlardan IL-8 ve LTB4 sekresyonuna neden olur. TNF- α aynı zamanda IL-1, IL-6 indüksiyonu, nötrofil adezyonu, angiogenezis, T ve B hücre aktivasyonu sağlar (65). TNF- α ve IL-6 gibi medyatörler akciğerden periferik dolaşıma geçmekte ve kemik iliği ve karaciğeri uyararak sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Periferik kanda CRP, fibriyogen, TNF- α , IL-6, lökosit, trombosit ve daha pek çok medyatör seviyeleri artmaktadır (66).

Özellikle kilo kaybı olan KOAH olgularında serum, indükte balgam ve bronşial biyopsi örneklerinde TNF- α konsantrasyonu ve TNF- α üretiminin arttığı gösterilmiştir (67-70). Bu bulgu, ciddi KOAH'da gelişen kaşekside TNF- α 'nın önemli bir mediatör olduğunu desteklemektedir. KOAH olgularında TNF- α , IL-6 iskelet kas liflerinde NF- κ B ve aktiveleştirici proteini (AP-1)

aktifleştirirler. NF- κ B nukleusa göçerek MyoD'nin etkinliğini azaltır, baskılar. İskelet kasının diferansiyasyonu ve tamiri zayıflar. Yine bu medyatörler mitokondrilerde kalsiyumun azalması ile apoptozu başlatırlar. Bu ise hem vücut hücrelerinde hem de kaslarda apoptoza sebep olur, BMI ve yağsız kitle (FFM) azalır (71).

Sigara içmeyen kişilerde de KOAH gelişebilmektedir. Burada genetik predispozisyon rol oynamaktadır. TNF- α düzeyini yükseltecek şekilde sonuçlanan TNF- α gen polimorfizmi KOAH için risk faktörü olabilir. Bu sitokini kodlayan gen 6. kromozomda major histokompatibilite kompleksi bölge III'de bulunmaktadır. Bu gene ait birkaç biallelik polimorfizm bilinmektedir. Bunlar TNF- α -308 G/A, TNF- α -376 G/A, TNF - α -238 G/A gen polimorfizmleridir (72). Hastalıklar ile TNF-a gen polimorfizmi ilişkisi değişik araştırmalarda analiz edilmiştir. TNF-a -308A alleli ile bazı inflamatuvar hastalıklar, astma ve sarkoidoz ile ilişkili bulunmuştur (73,74). TNF-a gen polimorfizmi KOAH gelişiminde önemlidir. Japon halkında KOAH'da TNF-a -308 G/A polimorfizmi bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarının bazılarının pozitif, bazılarının negatif olması etnik farklılığın prevalansı etkilemesiyle ilişkili olabilir. TNF-a -308A alleli beyaz populasyonda % 10-17, Asya populasyonunda % 5- 8 arasında değişmektedir. Alternatif olarak allel, KOAH yatkınlığını arttıran diğer genler ile bağlantılı olabilir denmektedir (75).

TNF- α inhibitörleri de hastalığın sistemik etkisini hedef alan yeni tedavi ajanları olarak geliştirilmiştir (3).

IL-8

Sigaranın bronş lavajında artan nötrofil sayılarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Sigara içimi alveolar makrofajlarda TNF- α ve IL-6, bronş epitel hücrelerinde ise IL-8 gen ekspresyonu ve salınımını artırmaktadır (76,77). KOAH'lı sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre bronş epitellerinden salınan MCP-1, TGF- β 1 ve IL-8 miktarlarında artış olduğu gösterilmiştir (78)

IL-8, CXC kemokini olup, nötrofillere özgü kemotaktik faktördür. IL-8 lökotrien-B4 (LTB4) ve nötrofil 5-lipoksijenazı aktive eder. LTB4'ün KOAH'lı

hastaların balgamlarında kemotaktik aktiviteyi sağladığı bilinmektedir. IL-8 aynı zamanda T-hücreleri için de kemotaktik işlev görür. IL-8 KOAH'lıların indükte balgamında KOAH'ı olmayan sigara içenlere ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. IL-8 değeri, FEV1 değerlerindeki azalmanın şiddetine göre daha da yükselmekte ve bu durum ataklarda daha belirgin hale gelmektedir (79-81).

Obstrüktif hava yolu hastalıklarında, inflamasyonun olası rolüne dair bilgi sağlamak için, KOAH ve astımlı hastalarda balgam dışında, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve serumlarında da IL-8'in varlığı incelenmiştir. IL-8 konsantrasyonu, KOAH'lılarda astımlılardan ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (82)

2.1.14. Tedavi

KOAH tedavisinin amaçları; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını arttırmak, yaşam kalitesini yükseltmek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek, atakları önlemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmak olarak özetlenebilir.

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi temelinde şekillenen, farmakolojik ve farmakolojik olmayan unsurları kapsayan bir bütünden oluşur. Hava akımı obstrüksiyonunu düzeltmeye yönelik bronkodilatör tedavi ile inflamasyonun azaltılmasını hedefleyen antiinflamatuvar tedavi farmakolojik yaklaşımın ana unsurlarını oluşturur. Farmakolojik olmayan unsurlar içinde; akciğer rehabilitasyonu, uzun süreli oksijen tedavisi uygulamaları, gerekli görülen uygun olgularda noninvaziv yöntemlerle akut veya kronik ventilasyon desteği, yine uygun olgulara uygulanan cerrahi tedavi yaklaşımları yer alır ve bu tedaviler tek veya kombine şekilde farmakolojik tedaviye ilave edilebilir.

GOLD stratejisi KOAH tedavisi için basamaklı bir yaklaşım önerir (Tablo 2.6) (9,83). KOAH genellikle progresif seyir izlediğinden astımdaki gibi basamakları aşağıya doğru inmek genellikle uygulanamaz.

Tablo 2.6. KOAH evrelerine göre tedavi şeması (GOLD 2006)

I. Hafif	II. Orta Şiddette	III. Ağır	IV. Çok ağır
$FEV_1/FVC < 70$ $FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)	$FEV_1/FVC < 70$ $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin)	$FEV_1/FVC < 70$ $\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin)	$FEV_1/FVC < 70$ $FEV_1 < \%30$ (beklenenin) ya da $FEV_1 < \%50$ (beklenenin) artı kronik solunum yetersizliği
Aktif olarak risk faktörü(leri) azaltma: İnfluenza aşısı →			
Ekleyin: (Gerektiğinde) kısa etkili bronkodilatör →			
Ekleyin: Uzun etkili bir yada birden çok bronkodilatör (gerektiğinde); rehabilitasyon		Ekleyin: Tekrarlanan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid	
		Ekleyin: Kronik solunum yetersizliği geliştirse, uzun sürelili oksijen tedavisi Değerlendirin: Cerrahi tedavi	

2.1.14.1. Sigara Bırakma Tedavisi

KOAH'ın oluşması ve doğal seyirin belirleyen en önemli faktör sigaradır. Bu nedenle KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigarayı bıraktırma. Sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonundaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1 kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. Sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi hastalığın doğal seyrini önleyememektedir.

2.1.14.2. Bronkodilatör Tedavi

KOAH'ın semptomatik tedavisinde temel ilaçlardır. FEV1'de anlamlı değişikliğe yol açmasalar bile dispne ve egzersiz toleransını iyileştirdikleri gösterilmiştir. KOAH tedavisinde üç sınıf bronkodilatör kullanılır:

- * β 2-agonistler
- * Antikolinerjikler
- * Metilksantinler

β2-agonistler

Hava yolu düz kaslarında β2-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile cAMP'yi arttırarak bronkodilatasyon sağlayan ilaçlardır. Kısa ve uzun etkili formları vardır. Kısa etkili β2-agonistler semptomların tedavisinde 'gerektiğinde' kullanılır. Uzun etkili β2-agonistler Evre II-IV KOAH'ta idame tedavide kullanılır. Başta tremor olmak üzere taşikardi, çarpıntı, aritmi, periferik vasküler dirençte artma gibi yan etkileri vardır

Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar kuartarner amonyum türevleridir ve muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3 alt tiplerine bağlanırlar. Tiotropium bromür M1 ve M3 reseptörler için kinetik seçicilik gösterir. Başlıca yan etkileri ağız kuruluğu, glokom ve prostatizm bulgularıdır.

Metilksantinler

Teofilin laboratuvar ksantin türevidir. Fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonu ile cAMP düzeyini arttırarak bronkodilatasyon sağlar. Histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini arttırarak inflamatuvar gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (84).

Bronkodilatör etki dışında solunum merkezini uyarıcı, diyafram gücünde artma, mukosilier kirens artışı, kalp debisini arttırıcı, pulmoner vasküler direnci azaltıcı etkileri vardır.

Yavaş salınım (SR) en son GOLD önerilerine göre kronik stabil KOAH'lı hastalarda yedek bronkodilatördür (85). İnhaler tedaviyi uygun şekilde kullanamayan pek çok KOAH'lı hastada yararlı olabilir.

Serumdüzeyi ile ilişkili olarak bulantı, kusma, taşikardi, sinirlilik, uykusuzluk, konvülzyon gibi yan etkileri vardır.

2.1.14.3. Antiinflamatuvar Tedavi

KOAH'lı hastalarda kortikosteroidlerin rolü gelişkilidir (86). GOLD, postbronkodilatör FEV1 < %50 (beklenenin) ve tekrarlayan alevlenmeleri olan semptomatik hastalar için düzenli inhale kortikosteroid kullanımını

önermektedir. Ancak inhale kortikosteroidlerle yapılan düzenli tedavi uzun dönemde FEV1 kaybını değiştirmez. Bu yüzden KOAH'ın doğal seyrini de etkilemez. Ancak inhale kortikosteroidlerin yaşam kalitesini düzelttiği, alevlenmeleri azalttığı ve sağ kalımı attırdığına yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Bazı hastalarda da KOAH'ın yanında astım birlikteliği vardır ve bu hastalarda belirgin kortikosteroid yanıt gözlenir.

KOAH ataklarında oral veya parenteral kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile FEV1 değerinde hızla düzelme, semptomlarda hızla azalma, hastanede daha az yatma elde edilebilir (87). Ancak sistemik kortikosteroidlerin yan etkilerinden dolayı KOAH atak döneminde 2 haftadan uzun kullanımı önerilmez.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran GOLD kriterlerine göre tanı konmuş 103 stabil KOAH olgusu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. GOLD'da tanımlanan kriterlere göre önceden KOAH tanısı almış olması
2. Hastaların stabil dönemde olmaları;
 - Son 6 haftada infeksiyon bulgularının olmaması
 - Son 6 haftada alevlenme olmaması

Dışlanma kriterleri;

1. Hastaların akut atakta olması
 - Artan dispne, ateş, öksürük, pürülan / mukoprülan balgam çıkarma
2. İnflamatuar ek hastalıklarının olması (İnflamatuar barsak hastalığı, Ülseratif kolit,...)
3. Aktif akciğer tüberkülozu olması
4. Son 6 ay içinde MI öyküsü olması
5. Yürümeye engel ortopedik problemi olması

Olguların demografik özellikleri, semptom, öykü ve tedavi bilgileri kayıt edildi. Son 1 yılda akut atakla hastaneye başvuru sayısı, son 1 yılda servise ve yoğun bakıma yatış sayıları sorgulandı. Fizik bakı yapıldı. Radyolojik inceleme kayıtları değerlendirildi

Solunum Fonksiyon Testleri: Oturur pozisyonda Jaeger Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Ardışık 3 ölçümden en iyi olanı alındı. GOLD 2006 rehberine göre evrelendirildi.

Body-Mass İndeksi (BMI) : Kilo/boy² kullanılarak BMI indeksleri hesaplandı.

Dispne Değerlendirilmesi: Dispne değerlendirilmesinde MMRC dispne skalası kullanıldı.

MMRC Dispne Skalası

Evre 0	Nefes darlığı yok
Evre 1	Hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
Evre 2	Düz yolda yaşlılarına göre daha yavaş yürür veya yürürken durmak zorunda kalır
Evre 3	Düz yolda 100 m yürüdüktan sonra veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalır
Evre 4	Evden dışarı çıkamayacak kadar nefes darlığı vardır veya giyinirken soyunurken nefes darlığı
Evre 5	İstirahatte nefes darlığı

6 Dakika Yürüme Testi: 35 metrelik koridorda yürüme testleri yapıldı. Hastalar yürüyebilecekleri en iyi hızda yürümeleri için motive edildi. Test öncesi ve sonrası pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu bakıldı. 6 dakikalık yürüme sonunda hastaların yürüme mesafeleri kayıt edildi.

Olguların vücut-kitle indeksi, FEV1 değeri, 6 dakika yürüme testi ve MMRC dispne skalaları kullanılarak BODE indeksleri hesaplandı. (7)

Değişken	BODE indeks puanı			
	0	1	2	3
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	>21	≤21	-	-
FEV1 (beklenenin %'si)	≥65	50-64	36-49	≤35
6 dk yürüme testi (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC dispne skala (puan)	0-1	2	3	4

1-2 puan: BODE 0

2-4 puan: BODE 1

4-7 puan: BODE 2

7-10 puan: BODE 3

Yaşam Kalitesi: Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde St. George's Solunum Hastalıkları anketi kullanıldı. 'semptomlar', 'aktivite', 'etki' kategorilerinden oluşan 76 soruluk anket yüz yüze görüşme yöntemiyle dolduruldu.

Arter Kan Gazı (AKG): örnekleri heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alındı. AKG değerleri Roche Diagnostics GmbH OMNİ C, Mannheim (Almanya) cihazıyla orijinal reaktifleriyle çalışıldı.

CRP, TNF-α ve IL-8 Düzeyi Ölçümü: Hastalardan aynı gün kan örneği alındı. Biyokimya laboratuvarında 4000 devirde +4°C'de 15 dakika ROTINA 35 R Hettich Zentrifugen, (Almanya) cihazında santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumda CRP düzeyi bakıldı. CRP düzeyi Beckman Coulter INC. Unicel DxC 800 Synchron Clinical Systems Galway (İrlanda) cihazıyla orijinal reaktifleriyle çalışıldı. Kalan serum örnekleri daha sonra sitokin (TNF-α ve IL-8) çalışılmak üzere -20°C'de saklandı. Çalışmaya alınan 103 hastanın 78'i

basit rastgele sayılar tablosuna göre belirlenerek TNF- α ve IL-8 düzeyi çalışıldı.

TNF- α ve IL-8 (NAP-1) düzeyleri; Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) metodu ile ticari kitlerle (BioSource Europe S.A Nivelles, Belgium) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı.

IL-8 kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 74,9 pg/ml için %3,9, 186,2 pg/ml için % 2,6, 991,8 pg/ml için %5,3 olarak hesaplandı. IL-8 kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri ise; 89,8 pg/ml için %5, 223,1 pg/ml için %5,5, 981,2 pg/ml için %7,8 idi. IL-8 kitinin alt ölçme sınırı <5.0 pg/mL idi.

TNF- α kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 58 pg/ml için %5,2, 167 pg/ml için %4,1, 459 pg/ml için % 3,9 olarak hesaplandı. TNF- α kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 47 pg/ml için %8,5, 170 pg/ml için %8,2, 438 pg/ml için %5,9 du. TNF- α kitinin alt ölçme sınırı 1,7 pg/mL idi.

İstatistik: Verilerin analizinde Pearson-korelasyon, Kruskal-Wallis ve Ki-kare testi kullanıldı. İstatiksel değerlendirmede $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 103 hastanın yaş ortalaması $63,7 \pm 10,7$ yıl olarak bulundu. Hastaların 88'i (%85,4) erkek, 15'i (%14,6) kadındı.

Hastaların demografik verileri Tablo 4.1.'de görülmektedir. KOAH'lı olguların ortalama hastalık süreleri 6 ay- 40 yıl arasında idi. Olguların 17'si hiç sigara içmezken 86'sında sigara öyküsü mevcuttu. Sigara içmeyen olgularda pasif maruziyet söz konusu idi. 61 olgu son 1 yıl içinde hiç atak geçirmemişti. Olguların son 1 yıldaki ortalama KOAH atak sayısı 0 ile 15 arasında idi. 78 olgu son bir yıl içinde KOAH atağı nedeniyle hiç hastanede yatmamıştı.

Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri

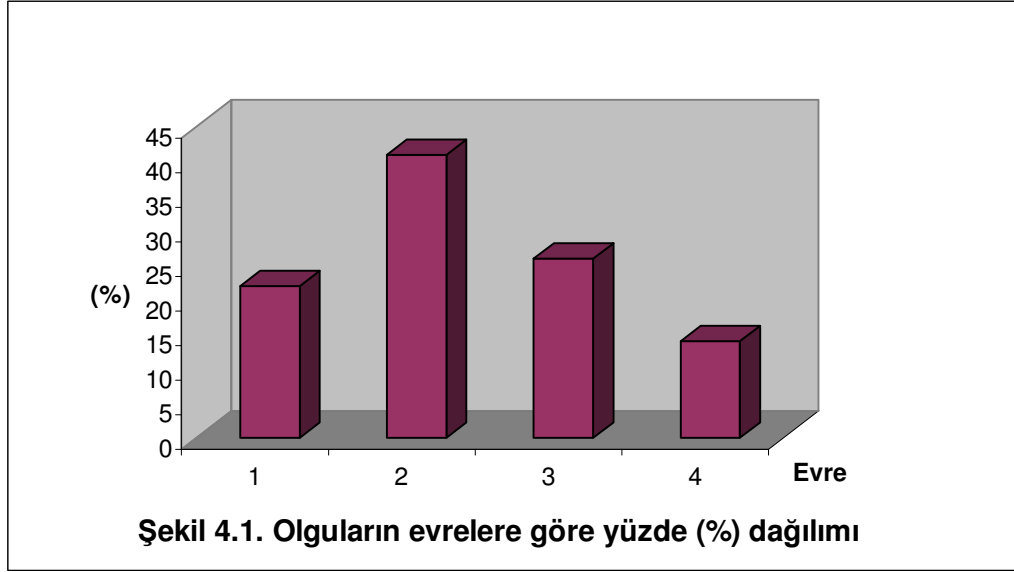
	Tüm hastalar(n=103)
Yaş	$63,7 \pm 10,7$
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	15/88
Hastalık süresi	$7,4 \pm 7,41$ yıl
Sigara yükü	$41,9 \pm 30$ paket-yıl
Atak sayısı	$1,3 \pm 2,7$ /yıl
Hospitalizasyon sayısı	$0,5 \pm 1,7$ /yıl
Ek Hastalık (var/yok)	55/48
Sosyoekonomik durum (iyi/orta/kötü)	28/64/11
Evde oksijen kullanımı (var/yok)	9/91
İnhaler steroid (evet/hayır)	56/44

Olguların fonksiyonel parametreleri tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların fonksiyonel parametreleri

	Sayı (n)	Ortalama \pm SH	Minimum	Maximum
BMI (kg/m ²)	103	25,9 \pm 4,7	16,5	37,8
FEV1 (L)	103	1,57 \pm 0,6	0,32	3,1
FEV1%	103	55,2 \pm 18,3	73	103
MMRC	103	1,8 \pm 1,0	0	4
Altı dk yürüme (m)	103	371,6 \pm 137,7	65	640
BODE indeks	103	3,0 \pm 2,6	0	10
SGRQ toplam skor	103	45,4 \pm 20,6	7,4	95,8
CRP	103	1,1 \pm 1,9	0,05	14,4
TNF- α	78	19,2 \pm 6,6	11,3	57,7
IL-8	78	41 \pm 81,6	2,5	459,4

Olguların evrelere göre yüzde dağılımı şekil 4.1'de gösterilmiştir. 103 olgunun % 22'si Evre 1, %41'i Evre 2, %26'sı Evre 3, %14'ü Evre 4 idi.

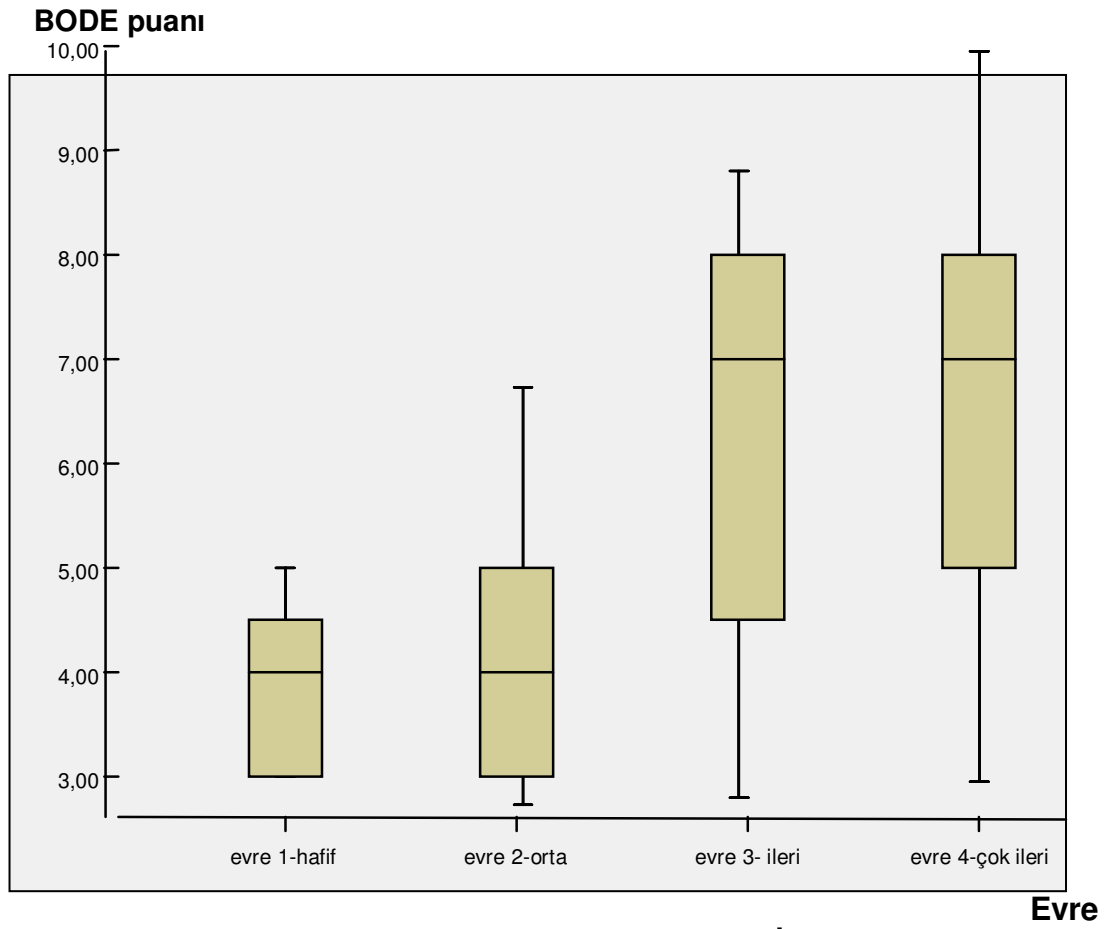


Tablo 4.3'te olguların BODE indeksi ve evrelere göre dağılımı görülmektedir.

Tabo 4.3. BODE indeksi ve evrelere göre olguların dağılımı

BODE İndeksi	EVRE				Total
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
0	21	30	4	1	56
	(%95,5)	(%73,2)	(%15,4)	(%7,1)	(%54,4)
1		8	10	2	20
		(%19,5)	(%38,5)	(%14,3)	(%19,4)
2	1	3	6	4	14
	(%4,5)	(%7,3)	(%23,1)	(%28,6)	(%13,6)
3			6	7	13
			(%23,1)	(%50,0)	(%12,6)
Total	22	41	26	14	103

Olguların BODE indeksi ile hastalık evreleri arasında beklenildiği üzere anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. BODE ile KOAH Evresi İlişkisi

Evrelemede belirleyici olan FEV1 ile BODE indeksi karşılaştırıldığında BODE puanı 3,5 olduğunda sensitivitesi (%84) yüksek ancak spesifitesi (%22) düşük olarak bulundu.

BODE'yi oluşturan bileşenler hastalık süresi, sigara, atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkisi karşılaştırıldı. BMI ile bu değişkenler arasında ilişki saptanmadı. MRC ve altı dakika yürüme testi ile hastalık süresi, atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

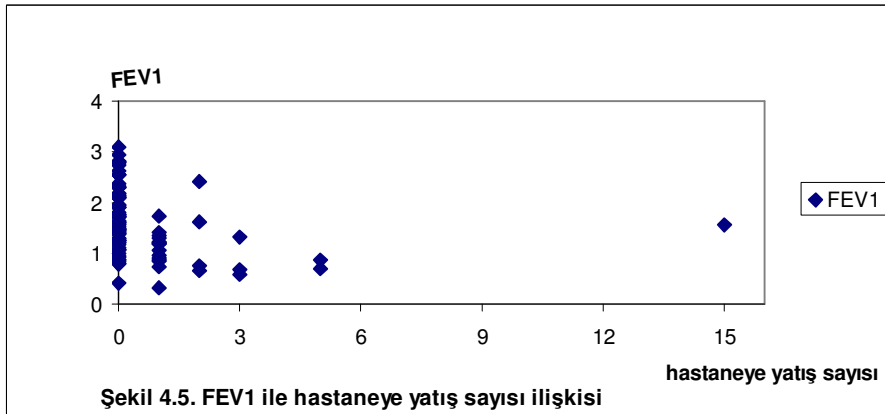
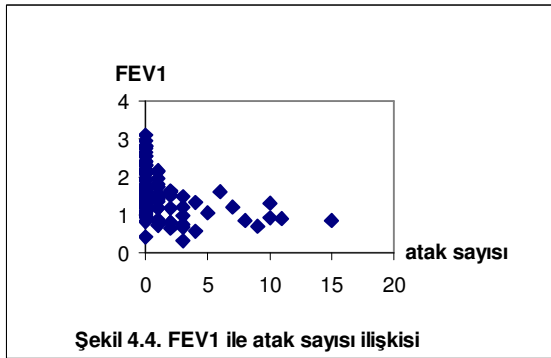
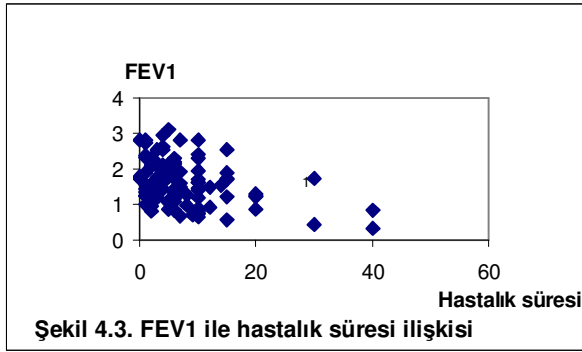
Tablo 4.4. BMI, Dispne, Egzersiz Testi, FEV1 ve BODE'nin hastalık süresi, sigara öyküsü (paket/yıl), atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile karşılaştırılması

	BMI (p değeri)	MRC (p değeri)	Altı dk yürüme (p değeri)	FEV1 (p değeri)	BODE (p değeri)
Hastalık süresi	0,845	0,001**	0,036*	0,000**	0,013*
Sigara (paket/yıl)	0,794	0,908	0,808	0,000**	0,509
Atak sayısı	0,227	0,002*	0,016*	0,000**	0,000**
Hastaneye yatış sayısı	0,162	0,000**	0,001**	0,030*	0,000**

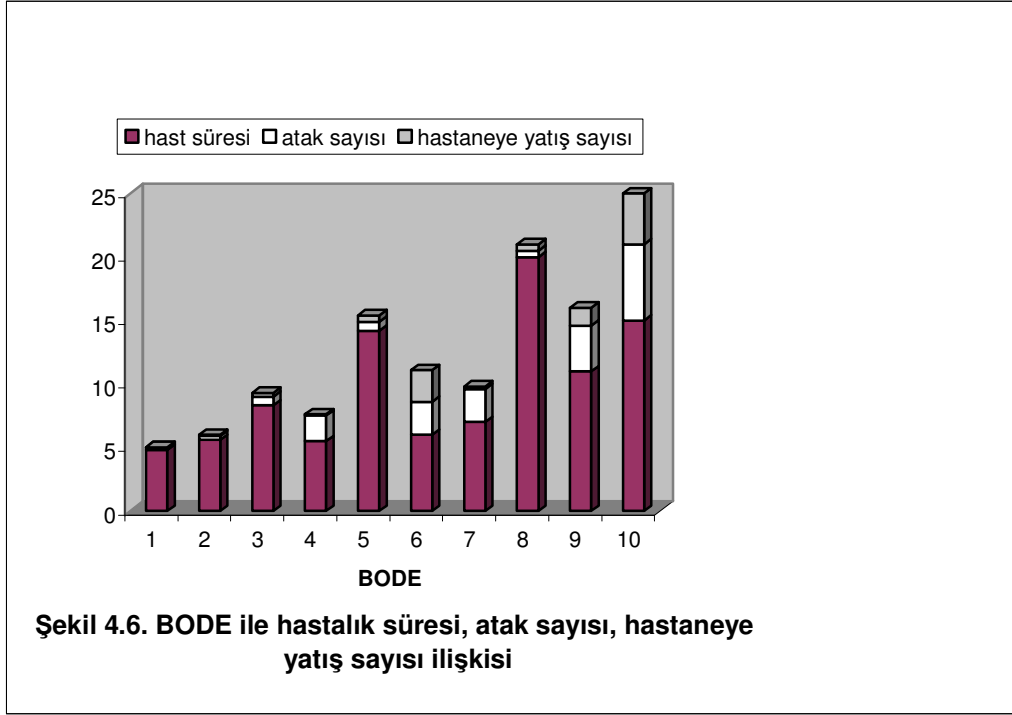
*: $p < 0,05$

** : $p < 0,001$

FEV1 ile hastalık süresi, sigara (paket yıl), atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.3,4,5).



BODE indeksi ile hastalık süresi ($p= 0,013$), atak sayısı ($p= 0,000$) ve yıllık hastaneye yatış sayısı ($p= 0,000$) arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.6). BODE indeksi ile yaş, cins, sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki yoktu.



BODE indeksine göre $BMI \leq 21 = 0$ puan ve $BMI > 21 = 1$ puan olarak puanlanmaktadır. $BMI \leq 21$ olan olgular ($n = 13$) ile $BMI > 21$ olan olgular ($n = 90$) karşılaştırıldığında iki grup arasında altı dakika yürüme testi ($p = 0,003$), PO_2 ($p = 0,003$), SaO_2 ($p = 0,011$), SGRQ yaşam kalitesi semptom skoru ($p = 0,003$), toplam skor ($p = 0,044$) ve CRP değerleri ($p = 0,017$) açısından anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. BMI'ye göre grupların dispne, egzersiz testi, arter kan gazı, yaşam kalitesi ve iflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	BMI \leq 21 (n= 13) Ortalama \pm SD	BMI $>$ 21 (n= 90) Ortalama \pm SD	p değeri
MRC	2,38 \pm 1,12	1,80 \pm 1,00	0,057
Yürüme 6 dk	268,07 \pm 145,42	268,07 \pm 145,42	0,003*
PO2	66,93 \pm 13,78	77,06 \pm 10,92	0,003*
PCO2	42,84 \pm 10,29	40,92 \pm 5,39	0,298
SaO2	91,83 \pm 5,37	94,76 \pm 3,53	0,011*
Semptom skoru	62,53 \pm 23,86	44,83 \pm 19,33	0,003*
His skoru	51,96 \pm 26,14	40,08 \pm 21,16	0,069
Aktivite skoru	60,40 \pm 27,25	50,20 \pm 23,61	0,150
SGRQ Toplam skor	56,14 \pm 24,10	43,84 \pm 19,74	0,044*
CRP	2,32 \pm 3,94	0,93 \pm 1,44	0,017*
TNF- α	19,95 \pm 4,66	19,09 \pm 6,81	0,715
IL-8	12,91 \pm 8,69	44,68 \pm 86,09	0,275

*: p < 0,05

BODE'nin bileşenleri olan BMI, Dispne (MRC) ve Egzersiz testi Solunum Fonksiyon Testleri ile karşılaştırıldı (Tablo 4.6). MMRC ve altı dakika yürüme testi FEV1 ile güçlü korelasyon göstermekteydi ($p < 0,001$). BMI ile FEV1'de korelasyon idi ($p < 0,005$)

Tablo 4.6. BMI, Dispne, Egzersiz Testi'nin Solunum Fonksiyon Testleri ile ilişkisi

SFT	BMI (p değeri)	MRC (p değeri)	Altı dk yürüme (p değeri)
FVC	0,280	0,000**	0,000**
FVC%	0,425	0,000**	0,000**
FEV1	0,015*	0,000**	0,000**
FEV1%	0,023*	0,000**	0,000**
FEV1/FVC	0,749	0,510	0,575
FEV1/FVC%	0,007*	0,070	0,165
PEF	0,055	0,000**	0,000**
PEF%	0,148	0,001**	0,001**

*: $p < 0,05$

**.: $p < 0,001$

BMI, MRC, altı dakika yürüme testi, FEV1 ve BODE arter kan gazları ile ilişkili bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.7).

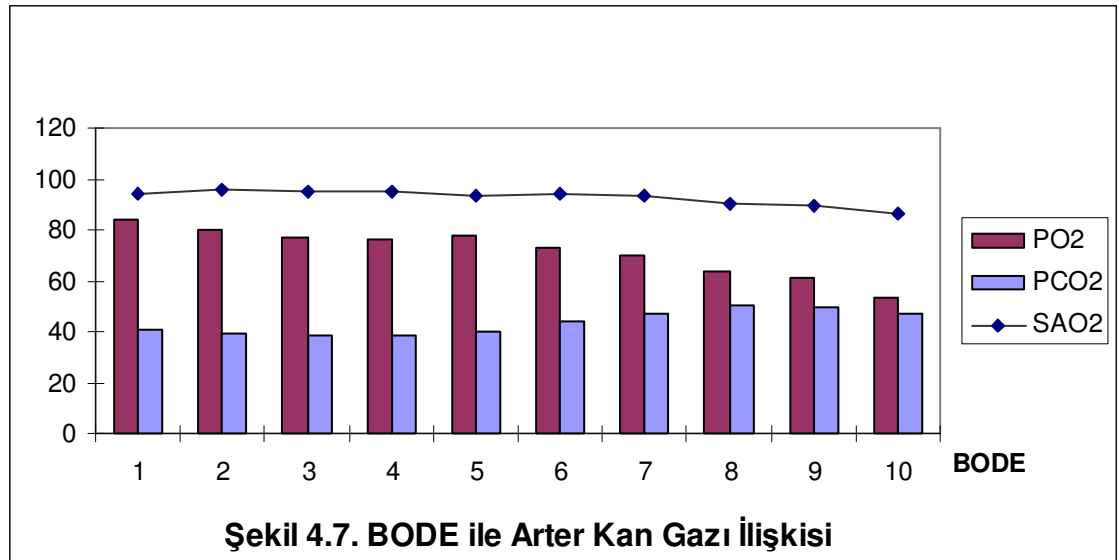
Tablo 4.7. BMI, Dispne, Egzersiz Testi, FEV1 ve BODE'nin Arter Kan Gazı ile ilişkisi

Arter Kan Gazı	BMI (p değeri)	MRC (p değeri)	Altı dk yürüme (p değeri)	FEV1 (p değeri)	BODE (p değeri)
PO2	0,022*	0,000**	0,001**	0,000**	0,000**
PCO2	0,612	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
SaO2	0,039*	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**

*: $p < 0,05$

** : $p < 0,001$

BODE ile PO2 ve SaO2 arasında negatif yönde ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$), PCO2 ile pozitif yönde ($p < 0,001$) anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.7).



BMI ile SGRQ yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmadı. Ancak tablo 4.5'te görüldüğü gibi $BMI \leq 21$ ve $BMI > 21$ olarak iki grupta incelediğimizde

anlamli iliŒki saptanmıŒtı. MRC, altı dakika yürüme testi , FEV1; SGRQ yaŒam kalitesi parametreleri ile iliŒkili bulundu (Tablo 4.8).

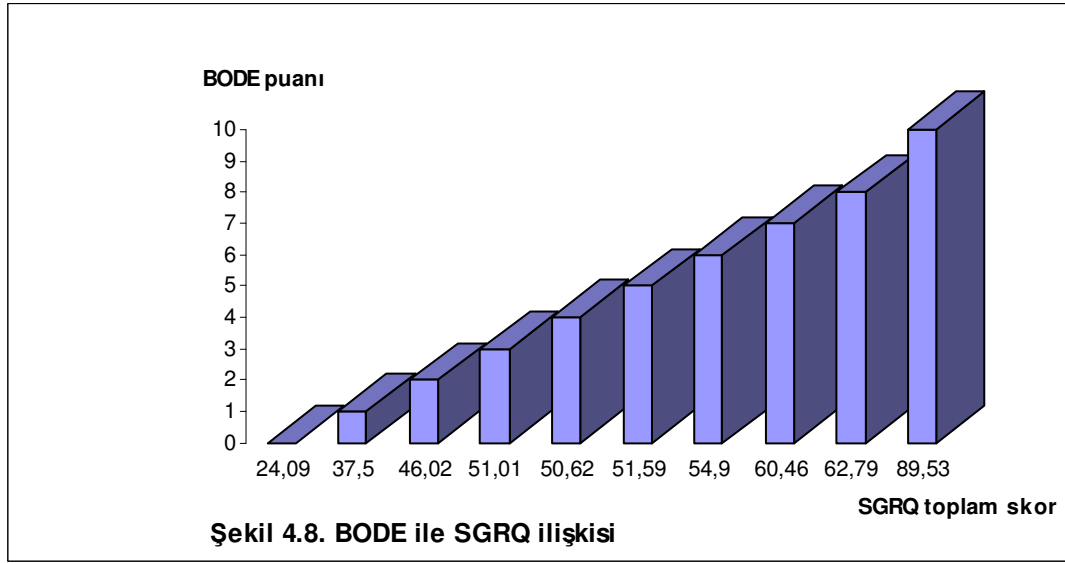
Tablo 4.8. BMI, Dispne, Egzersiz Testi, FEV1 ve BODE'nin SGRQ yaŒam kalitesi ile iliŒkisi

SGRQ YaŒam kalitesi	BMI (p değeri)	MRC (p değeri)	Altı dk yürüme (p değeri)	FEV1 (p değeri)	BODE (p değeri)
Semptom skor	0,090	0,000**	0,001**	0,005*	0,000**
His skor	0,583	0,0000**	0,001**	0,000**	0,000**
Aktivite skor	0,280	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
Toplamskor	0,351	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**

*: $p < 0,05$

** : $p < 0,001$

BODE ile St.George YaŒam Kalitesi semptom, his, aktivite skoru ve toplam skor arasında anlamli iliŒki saptandı ($p= 0,000$) (Œekil 4.8).



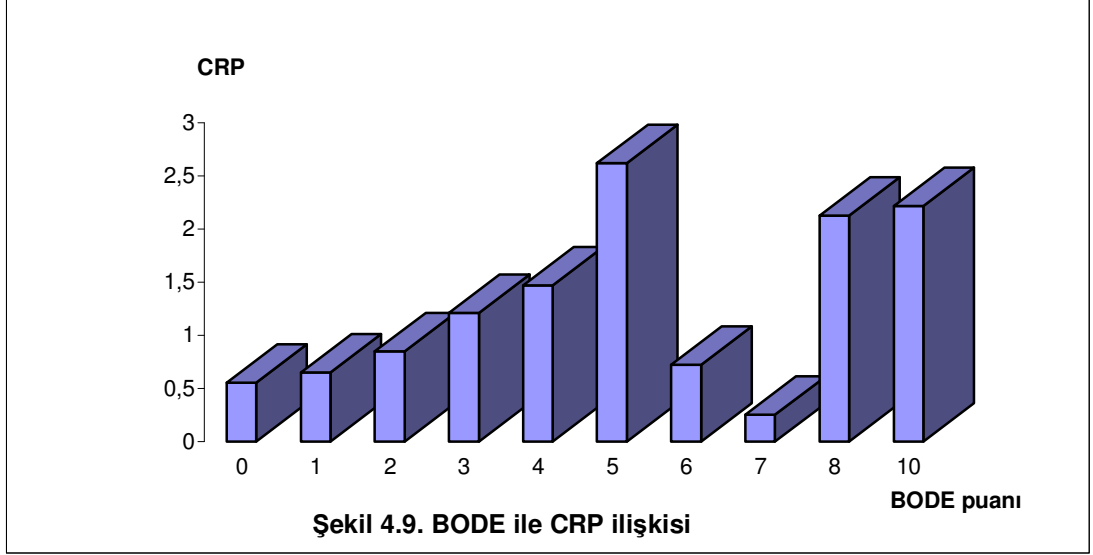
BODE'nin bileşenleri ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki saptanmadı ($p < 0,05$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. BMI, Dispne, Egzersiz Testi, FEV1 ve BODE'nin inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi

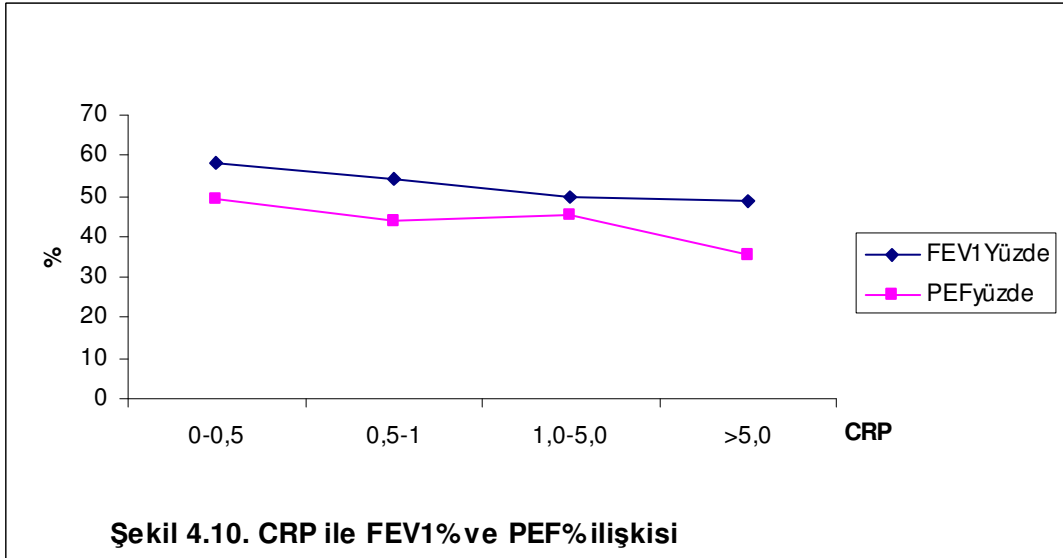
	BMI (p değeri)	MRC (p değeri)	Altı dk yürüme (p değeri)	FEV1 (p değeri)	BODE (p değeri)
CRP	0,150	0,077	0,430	0,165	0,014*
TNF- α	0,754	0,075	0,975	0,151	0,463
IL-8	0,196	0,442	0,442	0,805	0,834

*: $p < 0,05$

BODE ile CRP arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,014$) (Şekil 4.9)
BODE ile TNF- α ve IL-8 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,005$).

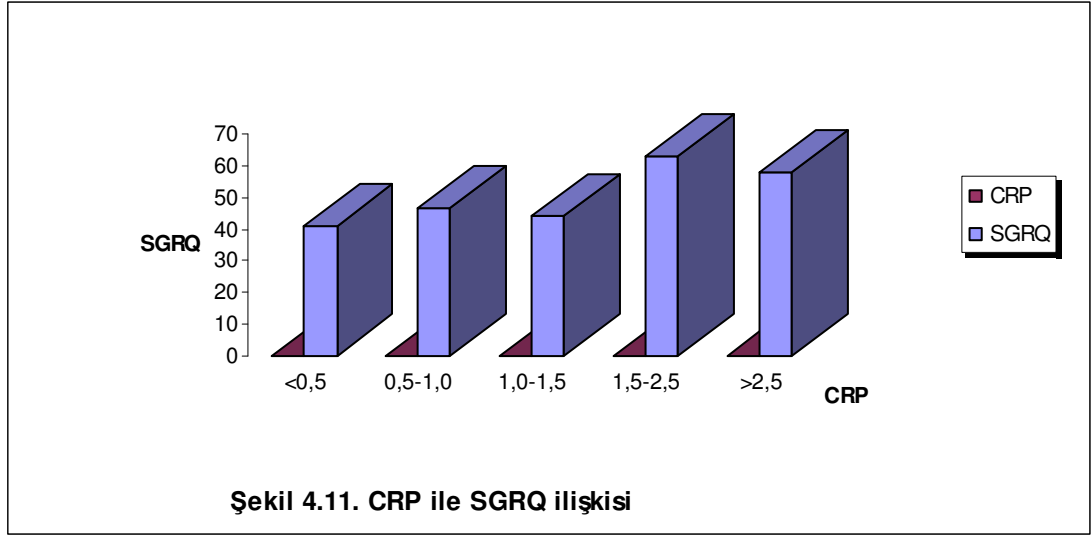


CRP düzeyi ile FEV1(%) değeri ($p= 0,03$) ve PEF(%) değeri ($p= 0,026$) arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.10.).



CRP düzeyi ile arter kan gazları arasında anlamlı ilişki mevcut idi (şekil ...) PO2 (p= 0,004) ve SaO2 (p= 0,008) ile CRP arasında negatif korelasyon PCO2 ile CRP arasında ise pozitif korelasyon (p= 0,045) saptandı.

CRP düzeyi ile hastalık süresi, yıllık hastaneye yatış sayısı ve sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak atak sayısı ile CRP arasında anlamlı ilişki bulundu (p= 0,021). CRP düzeyi ile St.George Yaşam Kalitesi semptom, his, aktivite ve toplam skor arasında anlamlı ilişki saptandı(p<0,05) (Şekil 4.11.).



V. TARTIŞMA

KOAH akciğerde ve akciğer dışı diğer organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin görüldüğü çok bileşenli bir hastalıktır. KOAH'ta sistemik inflamasyon hastalıktaki kısır döngünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (3). Bu nedenle hastaların klinik değerlendirilmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH'taki sistemik inflamasyonun patogeneğinde ekstrapulmoner inflamasyonun en önemli rolü üstlendiği bilinmektedir. Akciğerlerde yüksek düzeylere ulaşan IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler periferik dolaşıma geçmekte ve dolaşıma katılan inflamatuvar hücreleri de uyarmaktadır. KOAH'ın sistemik etkilerine katkıda bulunan diğer faktörler ise doku hipoksisi, oksidatif stres, sedanter yaşam ve diğer metabolik anormalliklerdir. KOAH'la ilişkili sistemik etkiler çoğunlukla kas iskelet sisteminde disfonksiyon, beslenme bozuklukları, kilo kaybı, kardiyovasküler ve sinir sistemi bozuklukları ve osteoporoz olarak karşımıza çıkmaktadır (88,89). İskelet kası disfonksiyonu egzersiz kapasitesini kısıtlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar hava yolu kısıtlılığı ile akciğerde ve sistemik dolaşımda ortaya çıkan anormal inflamatuvar yanıtın ilişkisini araştırmaya yönelmiştir (3). FEV₁, KOAH'ta hava yolu kısıtlılığını yansıtan ve hastalık progresyonunu gösteren belirteç olarak kullanılmaktadır (9). Ancak FEV₁'in semptomlarla (90), yaşam kalitesi (91), atak sıklığı ve egzersiz kapasitesi ile ilişkisi zayıf olarak bulunmuştur (92,93). Bu nedenle hastalığın değerlendirilmesinde, günümüzde hastalık şiddetinin sınıflamasında kullanılan FEV₁'in yerini alacak yeni ve daha kapsamlı

yaklaşımlara ihtiyaç duyulmuştur (94). 2004 yılında fonksiyonel bozukluğun ve sistemik etkinin önemi tanımlanarak Celli tarafından solunum, algılama yetisi ve KOAH'ın sistemik etkilerini içeren çok boyutlu bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (7). Bu araştırmacılar tarafından yürütülen ve 207 hastadan oluşan kohort çalışmasına göre; beden kitle indeksi, FEV1, MRC ve altı dakika yürüme testi mortalite için bağımsız değişkenlerdir. Bu değişkenlerin kombine edilmiş hali olan BODE indeksi denilen ve 625 hastadan oluşan daha geliştirilmiş bir kohort çalışması oluşturulmuş ve 10'luk puanlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Buna göre hastalar dört kategoriye ayrılmış ve puanı yüksek olan grupta mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir (95). Yine bu çalışmanın sonucunda BODE indeksi, tek başına FEV1'e göre mortaliteyi öngörmeye daha belirleyici olarak bulunmuştur. BODE, KOAH'lı hastaların sağlık durumu hakkında bilgi veren dört bileşeni içerdiği için prediktif değeri giderek yükselen bir testtir (6).

Çalışmamızda stabil dönemdeki 103 KOAH'lı hasta BODE indeksi ile değerlendirildi. BODE indeksi ile GOLD'a göre KOAH'ın evreleri korelasyon göstermekte idi. Bu durum evrelemede belirleyici olan FEV1'in BODE'yi oluşturan diğer bileşenlere göre daha baskın rol oynaması ile açıklanabilir. Çalışmamızda FEV1 ile BODE Roc analizine göre değerlendirildiğinde BODE puanı 3,5 olduğunda sensitivite ve spesifitesi yüksek olarak bulunmuştur.

27 KOAH hastasının 16,2 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada hastaların %47'sinin en az bir kez hastaneye başvurduğu ve %17'sinin öldüğü saptanmıştır. (96). BODE skoru ile hastaneye başvuru sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna karşın hastaneye başvuru sayısı ile FEV1 arasında anlamlı fakat BODE'ye göre daha düşük bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde BODE indeksi ile yıllık hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,001$, $r = 0,36$). FEV1 ile yıllık hastaneye yatış sayısı ilişkisi BODE'ye göre istatistiksel olarak daha küçük bulundu ($p = 0,03$, $r = -0,21$). Bu nedenle BODE indeksinin FEV1'e göre hastane başvurularını göstermede daha belirleyici olduğu yorumuna varıldı.

Bir başka çalışmada BODE indeksi KOAH akut ataklarının şiddetini belirlemede FEV1'e göre daha iyi bir belirleyici olarak bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda BODE puanı ve FEV'in atak sayısı ile korelasyonu aynı bulundu ($p<0,001$). Bu da FEV1 ile BODE'nin çalışmamızda korele bulunmasıyla açıklanabilir. BODE'nin bileşenlerinden altı dakika yürüme testi ve MRC skalası da atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkili bulundu ($p<0,05$).

KOAH'ta ve genel populasyonda düşük vücut ağırlığının prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte düşük vücut ağırlığının KOAH için risk faktörü mü yoksa hastalığın bir neticesi mi olduğu aydınlatılamamıştır. Raida asemptomatik ve düşük BMI olan kişilerin KOAH gelişimi açısından sahip oldukları riski araştırmışlardır (98). İlk başvuruda KOAH'ı olmayan ve bazal BMI ölçülen hasta kayıtları incelenmiştir. E'ler için 10,2 yıl K'lar için 6,4 yıllık takip sonrası 40 E ve 7 K'nın KOAH tanısı aldığı görülmüştür. BMI ile KOAH gelişimi arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu durum sigara içen kişilerde düşük kalori alımı ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda hastaların sigara öyküleri ile BMI arasında ilişki saptanmadı.

KOAH'ta kilo kaybı sık rastlanan sistemik bir bulgudur. Schols tarafından 400 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ağır KOAH'lı, kronik hipoksik ve $BMI<25$ kg/m² hastalarda mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (99). Chailleux, $BMI<20$ kg/m² olan ve uzun süreli oksijen tedavisi alan ağır KOAH'lı olgularda 5 yıllık sağkalım oranını %24 olarak saptamıştır (100). Morquis'in teorisine göre kas kitlesinin kaybı vücudun diğer komponentlerindeki kayba göre mortaliteyi daha fazla etkilemektedir (101). Kilo kaybı, özellikle yağsız vücut kitlesinin kaybı hava yolu obstruksiyonundan bağımsız olarak hastalarda mortalite için önemli bir göstergedir.

Ischaki, yağsız kitle indeksi (FFMI) ile MRC, FEV1, FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Altı dakika yürüme testi ile BMI ve FFMI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. BMI ile hastalık evreleri arasında anlamlı ilişki bulunmazken FFMI'nin BMI'ye göre hastalık şiddetini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir.

BMI ile FEV1 arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (102). Karadağ'ın çalışmasında stabil KOAH'lı olgularda ortalama BMI $25,33 \pm 3,82$ olarak bulunmuş ve bu değer hastalığın şiddetine göre değişmediği ifade edilmiştir (103). Bu durum çalışmaya alınan olguların çoğunda FEV'in %35'in üstünde olması ile açıklanmıştır

Bir başka çalışmada KOAH'ta beden kitle indeksi ile fonksiyonel parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (104). 65 KOAH'lı olgu BMI < 21 olanlar (grup 1) ve BMI= 21-28 olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. MMRC dispne skoru, istatikselsel olarak anlamlı olamamakla birlikte birinci grupta daha yüksek bulunmuştur. AKG değerleri, 6 DYT sonuçları ve SGRQ semptom skorlarında iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hastaların ortalama BMI değeri $25,96 \pm 4,75$ olarak bulundu. BMI ile FEV1, FEV1% ve FEV1/FVC% arasında pozitif korelasyon saptandı. BMI değeri ile hastalık evresi arasında da anlamlı ilişki saptandı. Ischaki ve Karadağ'ın çalışmalarının aksine BMI'nin hastalık şiddetini yansıttığı sonucuna varıldı. Çalışmamıza katılan olgular KOAH'ın tüm evrelerini kapsadığından populasyonun daha homojen olması evre ile ilişkisini daha objektif yansıtmış olabilir. Bu durum solunum fonksiyon testi yapılamayan hastalarda BMI hesaplanarak hastalık şiddeti hakkında yorum getirebilmeyi sağlayabilir.

BODE puanlama sisteminde BMI $\leq 21 = 0$ puan, BMI $> 21 = 1$ puan olarak puanlanmaktadır. Çalışmamızda 13 olgunun BMI ≤ 21 (grup 1); 90 olgunun BMI > 21 (grup 2) idi. İki grup arasında SGRQ semptom skor, toplam skor, PO2, SaO2, CRP, altı dakika yürüme testi sonuçlarında anlamlı farklılık tespit edildi. MMRC dispne skalasına göre dispne skorları da birinci grupta daha yüksekti ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$). Çalışmaya katılan olgular BMI değerine göre iki gruba ayrılmadan incelendiğinde BMI ile yaşam kalitesi skorları ve CRP değerlerinde anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu durum BODE'de bulunan BMI'nin 21 değeri eşik alınarak puanlanmasının hastalığın değerlendirilmesinde bize ek katkı sağladığını göstermektedir.

KOAH'ın majör semptomu olan dispne, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biridir. Dispne subjektif olduğu için, obstrüksiyonun derecesi ile her zaman korelasyon göstermemektedir (105). Ayrıca yaşlı hastalarda dispne algılama derecesinde farklılıklar olabilmektedir. Dispnenin derecelendirilmesinde birçok dispne ölçüm skalası geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kabul görenlerden biri MMRC'dir.

Sahabjani, MMRC skalası ile değerlendirilen dispne şiddetinin BMI ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bu sonucun dispne şiddeti ile maksimum ilişkili olan karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin BMI ile ilişkisinden kaynaklanmış olduğu savunulmuştur (106). Çalışmamızda MMRC ile BMI arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki saptanmadı.

Akciğer fonksiyonları ile dispne şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde; Climent ve Bestall, MRCS ile ölçülen dispne şiddetinin solunum fonksiyonlarıyla ilişkisi olmadığını saptamışlardır (107,108). Demir'in çalışmasında da benzer şekilde MRC ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır (109). Bunu da dispnenin hava akımı kısıtlılığı haricinde solunum kas gücü, solunum paternindeki değişimler, hipoksemi, hava hapsi gibi KOAH'ta yaşam kalitesini etkileyen birçok faktörün sonucunda ortaya çıkmasına bağlamışlardır.

Bir başka çalışmada, BDİ (Baseline Dispnea İndeksi) OTD (Oksijen Tüketim Diyagramı) ve MRC'nin FEV₁ ile ilişkili olduğu fakat Borg skalasının ilişkili olmadığı belirtilmiştir (110). Sahebajani, MRC'nin FEV₁% ve FVC değerleriyle, Mahler ise BDİ, OTD ve MRC'nin sadece FVC değeri ile güçlü derecede ilişkili olduğunu savunmuştur (90,106,11,112). Özalevli'nin çalışmasında da MRC ve BDİ skalalarının FEV₁ değeri ile korele olduğu saptanmıştır (113). 111 KOAH'lı olgunun solunum fonksiyon testleri, MRC dispne skalası ile değerlendirildiği bir çalışmada dispne ile yaş, hastalık şiddeti, FVC%, FEV₁%, FEV₁/FVC, FEF₅₀% arasında korelasyon saptanmıştır (114). Çalışmamızda benzer şekilde MMRC ile FVC, FVC%, FEV₁, FEV₁%, PEF, PEF% arasında anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda diğer çalışmalardan farklı olarak MMRC ile hastalık süresi, atak sayısı, hastalık şiddeti ile ilişki de incelendi ve anlamlı ilişki bulundu.

Dispne şiddetinin kan gaz analizleri ile ilişkisi incelendiğinde; Smoller, KOAH için PaCO₂ değeri ile dispne şiddetinin paralel olarak birbirlerini etkilediğini belirtmesine rağmen birçok çalışmada kan gazı değerleri (PaCO₂, PaO₂) ile dispne şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (90,107,115,116,117). Cloosterman, dispne oluşturan en önemli solunumsal faktörün karbondioksit artışı olduğunu ve dispne şiddetinin sadece CO₂ retansiyonu olan KOAH'lı hastalarda PaCO₂ değeri ile ilişkili olduğunu savunmuştur (118). Özalevli'nin çalışmasında dispne şiddeti ile arteriyel kan gaz analizi değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum olgularda CO₂ retansiyonu olmaması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda MRC ile arter kan gazı değerleri (PO₂, PCO₂, SaO₂) arasında anlamlı ilişki saptandı.

KOAH'lı hastalarda hastalık ilerledikçe kas güçsüzlüğü ve dispne belirginleşir ve hastaların egzersiz performansı olumsuz etkilenir. Bu nedenle daha sedanter bir yaşama geçen hastaların yaşam kalitesi de bozulur. Son yıllarda KOAH'lı hastalarda egzersiz performansını değerlendirmede , fonksiyonel değerlendirme ve prognozu belirlemede altı dakika yürüme testinin kullanımı giderek artmaktadır.

Pinto-Plata altı dakika yürüme testi boyunca yürünen mesafenin mortalite için isabetli bir öngörücü olduğunu gözlemlemiştir (119). Ortalama FEV₁ 1,04± 0,39 olan 198 KOAH olgusunda gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada bu araştırmacılar, şiddetli KOAH olgularında altı dakikalık yürüme mesafesinin, FEV₁ ya da BMI'den daha iyi bir mortalite öngörücüsü olduğunu gözlemlemiştir. 100 metreden az mesafe kat eden hastaların %40'ından azı takip eden bir yıldaki değerlendirmede hayatta kalmıştır. Bir yıldaki altı dakika yürüme mesafesinde her 50 metrelik artış için ölüm risk oranını 0,82 olarak bildirmişlerdir. 294 KOAH'lı olguda yapılan bir çalışmada 5 yıllık takipte altı dakika yürüme testinde 54 metrelik azalmanın hastalık şiddetinde artma ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (120). FEV₁'deki azalma oranı hafif obstrüksiyonda daha fazla iken ağır obstrüksiyonda daha az olarak bulunmuştur. Hastalık şiddeti arttıkça altı dakika yürüme testinin daha yararlı bilgi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Marin tarafından yapılan bir çalışmada altı dakika yürüme testi ile FEV₁ ve FVC değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (116). Altı dakika yürüme testi ile MRC skoru arasında da ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde altı dakika yürüme testinin MRC, KOAH'ın evresi ve SFT parametreleri arasında ilişkisi mevcuttu Aynı zamanda yaş, hastalık süresi, atak sayısı, yıllık hastaneye yatış sayısı arasında ilişki saptandı. Bu sonuçlar, KOAH'lı hastalarda yürüme gibi aktiviteler sırasında gelişen dinamik hiperinflasyonun egzersiz kapasitesini kısıtlaması ve basit günlük aktiviteler sırasında nefes darlığını ortaya çıkarması ile açıklanabilir.

Yine Marin'in çalışmasında altı dakika yürüme testi ile arter kan gazı incelemelerinden PaO₂ ve PCO₂ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da altı dakika yürüme testi ile PO₂ arasında pozitif, PCO₂ arasında negatif yönde korelasyon gösterilmiştir.

Çalışmamızda altı dakika yürüme testi ile SGRQ yaşam kalitesinin semptom, his, aktivite ve toplam skorları arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bu verilerin ışığında altı dakika yürüme testinin hastanın günlük aktivitesini yansıtması ve hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermesi bakımından basit ve kolay uygulanabilir bir test olduğu sonucuna varıldı.. Altı dakika yürüme testi, günümüzde akciğer volüm azaltıcı cerrahi, akciğer transplantasyonu, pulmoner rehabilitasyon gibi bir çok tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan bir test haline gelmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgularda ilerleyici FEV₁ kaybı olmasına rağmen fonksiyonel ölçümler, yaşam kalitesini belirleyememektedir. Bu nedenle, son yıllarda, KOAH'ta yaşam kalitesi ölçümü giderek önem kazanmaktadır (121). KOAH'lı hastalarda hem genel hem de hastalığa spesifik yaşam kalitesi anketleri kullanılmaktadır (122). Spesifik yaşam kalitesi anketleri arasında en sık kullanılanlardan biri SGRQ yaşam kalitesi anketidir.

Yapılan çalışmalarda ileri evre ve dispne yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler olarak bulunmuştur. Hastaların bakış açısından değerlendirildiğinde yaşam kalitesini azaltan en önemli semptom dispnedir (123,124). Aynı düzeyde hava yolu kısıtlılığına sahip hastalarda bile dispne

algılaması değişkenlik göstermektedir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde çok yönlü düşünmek gerekir. SGRQ yaşam kalitesi anketlerinde tüm komponentler göz önüne alınmış ve semptom, aktivite ve his olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir.

Atasever'in yaptığı çalışmada SGRQ'nun his skoru ile hastalığın evresi ve dispne ölçümü (VAS) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. SGRQ'nun aktivite, his ve toplam skorlarının Evre III hastalarda Evre I'dekilerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Havlucu, yaşam kalitesi (SGRQ) ile hastalık evresi ve dispne derecesi arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (125). Daha pek çok çalışmada yaşam kalitesi ile FEV1 arasında ilişki gösterilmiştir (109,126,127,128,129). Çalışmamızda yaşam kalitesinin semptom, his, aktivite, toplam skorları ile solunum fonksiyon parametreleri ve MRC dispne skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Engström ve Atasever'in çalışmalarında SGRQ ve arter kan gazı değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Demir'in çalışmasında ise SGRQ ile PaO2 arasında korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda SGRQ semptom, his, etki ve toplam skorları ile PO2 ve SaO2 arasında negatif yönde, PCO2 ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

100 KOAH'lı olgunun alındığı bir çalışmada SGRQ yaşam kalitesi ve BODE indeksi uygulanmıştır. BODE indeks puanı arttıkça SGRQ yaşam kalitesi skorlarının da arttığı gösterilmiştir (130). SGRQ yaşam kalitesi skorları ile BODE arasında orta ve yüksek düzeyde ilişki saptanırken, KOAH evresi arasında zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde SGRQ yaşam kalitesi ile BODE ve KOAH evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak SGRQ yaşam kalitesinin semptom, his, etki ve toplam skorları ile BODE arasında iyi düzeyde korelasyon saptanırken, SGRQ yaşam kalitesinin tüm skorları ile KOAH evresi arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak BODE'nin FEV1'e göre derecelendirilen KOAH evrelemesine göre hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha iyi yansıttığı düşünülmüştür.

KOAH'da sistemik inflamasyonu gösteren çeşitli belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar arasında CRP, fibrinojen, interlökinler (IL-6, IL-8), TNF- α ve lökositler

en yaygın kullanılanlardır. Orta ve ağır KOAH'da stabil dönemde bile tüm bu belirteçlerin yükseldiği gösterilmiştir (131). Bizim çalışmamızda KOAH için en spesifik olan belirteçlerden CRP, IL-8 ve TNF- α düzeyleri araştırıldı.

Wu SJ'nun yaptığı bir çalışmada, 30 KOAH hastasının balgam/ serum CRP değerleri ve solunum fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (132). Bu çalışmada; FEV1 ve FEV1/FVC ile serum/balgam CRP seviyeleri arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir. CRP'nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Mannino'nun NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi) verilerini kullanarak yaptığı "KOAH hastalarında artmış CRP prevalansı" çalışmasında; orta KOAH'lı (FEV1> beklenenin % 50-80'i) hastaların % 41'inde CRP düzeyleri 3 mg/L'den yüksek, % 6'sında ise 10 mg/L'den yüksek bulunurken ağır KOAH'lı (FEV1> beklenenin % 50'i) hastaların % 52'sinde CRP düzeyleri 3 mg/L'den fazla ve % 23'ünde ise 10 mg/L'den fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile CRP düzeyi ile FEV1 arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir (133).

Wen Qi Gan 'ın Amerika'da 40 yaş üzeri halktan seçilmiş 7685 olguyla yaptığı çalışmada fibrinojen, lökosit ve CRP düzeyleri bakılmıştır (134). Olgular FEV1 değerlerine göre 4 gruba ayrılmış. Ayrıca aktif sigara içen ve içmeyen şeklinde alt gruplara ayrılmış. Çalışmanın sonucunda aktif sigara içimi ve FEV1'deki düşüş ile CRP , lökosit ve fibrinojen düzeyindeki artış arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla aktif sigara içimi ve FEV1'deki düşüşün artmış sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Broekhuizen'in klinik açıdan stabil 102 KOAH 'lı hastada (evre 2 ve 4 olgular) yaptığı çalışmada yüksek CRP düzeyine sahip hastaların bronkodilatör sonrası FEV1 değerleri daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların IL-6 seviyesi ve istirahatteki enerji tüketimleri yüksek, BMI'leri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca CRP seviyesi yüksek hastalarda SGRQ semptom skoru yüksek, altı dakika ile değerlendirilen egzersiz kapasiteleri ise düşüktür. KOAH hastalarında yüksek düzeyde sistemik

inflamasyon bulunduğunu ve hava akımındaki kısıtlılığın daha çok inflamasyonla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile CRP düzeyinin enerji metabolizmasındaki bozukluk, fonksiyonel kapasitede azalma, respiratuar semptomlardaki artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (135).

Rachel, CRP düzeyi yüksek olan KOAH hastalarında düşük yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde ve akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermiştir (136). Ayrıca inflamasyon markırlarının (CRP ve IL-6) MRC derecesiyle orantılı olarak arttığını gözlemlemiştir.

J. P. de Torres'in yaptığı, 130 stabil KOAH hastası ve 65 sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubunu içeren çalışmada CRP düzeyi, KOAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Stabil KOAH'lı hastalarda CRP ile FEV1, FEV1%, FVC, FVC%, PaO2 ve altı dakika yürüme testi arasında ters orantılı bir değişim olduğu gösterilmiştir. CRP ile KOAH evresi, BODE arasında pozitif ilişki saptanmıştır (63).

Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde CRP ile solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV1% ve PEF%) arasında ters orantılı bir ilişki izlenmiştir. CRP ile KOAH evresi ve BODE arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Altı dakika yürüme testi ile CRP arasında ilişki saptanmazken arter kan gazı incelemelerinde; CRP ile PaO2 ve SaO2 arasında negatif yönde PaCO2 arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir. Broekhuizen ve Rachel'in çalışmalarında olduğu gibi CRP ile SGRQ yaşam kalitesinin semptom, his, aktivite ve toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. MRC derecesinin artmasıyla CRP değerlerinde yükselme olduğu görülmüş, ancak bu durum istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır.

Pinto-Plata'nun 88 KOAH hastası ile 33 sigara içen ve 38 sigara içmeyen toplam 72 kişilik kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada CRP düzeyinin KOAH'lı hasta grubunda iskemik kalp hastalığı ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek olduğu, inhale kortikosteroid kullanan KOAH grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (137). Çalışmamızda inhale kortikosteroid kullanlarda CRP düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel düzeyde

anlamli değildir. Bu durum inhale kortikosteroid kullanan olguların ağır KOAH'lı olgular olması ile açıklanabilir.

KOAH atağında plazma belirteçlerinin kullanımını araştıran ęalıřmalar yapılmıştır. John, 90 KOAH olgusunda bazal plazma değerleri ve atak sırasında alınan plazma örneklerinde 36 belirteci değerlendirmiştir. Atak tanısını doğrulamada en selektif belirtecin CRP olduğunu belirtmiştir. CRP ile major atak semptomu (dispne, balgam miktarı ve pürülsü) birlikte değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifitesinin arttığını vurgulamıştır (64). Ancak atak şiddetini belirlemede sistemik belirteçlerin yardımcı olmadığını ifade etmiştir. İnönü, KOAH akut atağı nedeniyle hastaneye yatan 56 olguda serum CRP ve Fibrinojen düzeylerini incelemiştir. Aynı hasta grubundan 36'sında stabil dönemde aynı parametreleri ęalıřtırmıřtır. Akut atakla stabil dönem arasında CRP ve Fibrinojen düzeylerinde anlamlı fark olduğunu göstermiştir (138).

Groenewegen, orta ve ağır KOAH atağı ile gelen 314 olgunun 277'sini 1 yıl süresince izlemiştir (139). ęalıřma başlangıcında olguların serum CRP, fibrinojen, LBP, TNF- α ve bunun ęözünür reseptörleri olan sTNF R-55, sTNF R-75 düzeyleri bakılmıştır. Başlangıç fibrinojen seviyesi yüksek ve FEV1 değeri düşük olan olgularda orta ve ağır atak oranlarının yüksek olduğunu saptamıştır.

ęalıřmamıza katılan olgular stabil dönemde alınmıştır. Ancak son 1 yıldaki atak sayısı ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bir ęok ęalıřmada KOAH'da yüksek TNF- α düzeyleri kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (140,141). Ancak Başyiğit'in ęalıřmasında astım ve KOAH'lı hastalarda serum ve balgam TNF- α düzeyi ile beden kitle indeksi arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durum zayıf olarak değerlendirilen hastaların sayısının az olması ile açıklanmıştır. ęalıřmamızda benzer şekilde serum TNF- α düzeyi ile beden kitle indeksi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum BMI ≤ 21 olan olgu sayısının (n=13) az olması ile açıklanabilir. Kontrol grubu olmadığı için sağlıklı gönüllülerle karşılaştırlanamamıştır.

KOAH'lı olgularda periferik kanda IL-8 düzeyleri araştırılmaktadır. Amfizemli ve astımlı olgular (sırasıyla 15 ve 19 olgu) ile sağlıklı kontrollerin

(10 olgu) alındığı bir çalışmada serum IL-8 düzeyi, amfizemlilerde (33 ± 11 pg/mL) diğer gruplardakilerden yüksek bulunmuştur. Sigara alışkanlığı ve yıllık FEV1 düşüşü ile IL-8 düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (142). Serum IL-8'in, hava yolu inflamasyonunun ciddiyetini değerlendirmede, bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bacakoğlu'nun çalışmasında 21 KOAH olgusu ile 17 sağlıklı kontrolde, serum IL-8 konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Ortalama IL-8 konsantrasyonu; KOAH'lılarda (14.9 ± 11.5 pg/mL) (1.0-42.7) kontrol grubundan (13.1 ± 17.2 pg/mL) (0.1-29.9) yüksek bulunmuştur. Bu iki çalışmada da ortalama FEV1 değerleri (%39,3-%41,2) çalışmamızdaki olguların ortalama FEV1 değerinden (%55,2) daha düşüktür. Ayrıca ilk çalışmaya sadece amfizemli olgular alınmıştır. Bununla birlikte çalışmamızdaki olguların serum IL-8 düzeyi ortalaması bu iki çalışmadaki olguların ortalamasından daha yüksek ($41,01 \pm 81,59$) bulunmuştur. Ancak sağlıklı kontroller olmadığı için kıyaslama yapılamamıştır.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda BODE indeksi ile yaşam kalitesi ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi incelenmiştir. BODE KOAH'ın çok bileşenli doğasını yansıtan klinik bir parametredir. BODE'yi oluşturan dört bileşenin her biri KOAH'ta tek başına mortalite prediktörüdür. Bu bileşenler (BMI, FEV1, MMRC, Egzersiz testi) hastalığın değerlendirilmesinde kullanılan tüm parametrelerle karşılaştırılmıştır. En güçlü korelasyonlar egzersiz testi ve MMRC'de saptanmış olmakla beraber BMI ve FEV1'in de hastalığın değerlendirilmesinde etkin rol oynadığı görülmüştür. KOAH'ta sistemik inflamasyonu göstermede çeşitli biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Bu çalışmada CRP, TNF- α ve IL-8 periferik kan belirteçleri olarak seçilmiştir.

BODE indeksinin hastalığı değerlendirmede oldukça kapsamlı, kolay uygulanabilir ve basit bir klinik test olduğu sonucuna varılmıştır. Bu klinik testin yaşam kalitesini de çok iyi yansıttığı ve biyolojik belirteçlerden CRP ile iyi korelasyon gösterdiği görülmüştür. Sistemik inflamasyon belirteçlerinden TNF- α ve IL-8'de ise beklenen ilişki saptanmamıştır. CRP, TNF- α ve IL-8'e göre daha kolay ulaşılabilen ve daha ucuz bir belirteçtir. Aynı zamanda CRP yaşam kalitesi skorlarıyla da ilişkili bulunmuştur. Öyle ise CRP, KOAH'ı bir bütün olarak değerlendiren, hastalığın biyolojik bir yansımasıdır. Öte yandan BODE hastalığın pulmoner ve ekstrapulmoner etkilerini birlikte değerlendiren bir klinik testtir. Biz bu çalışmada klinik değerlendirmede BODE'nin güvenilirliğini, biyolojik belirteçlerden de CRP'nin etkinliğini kanıtlamış olduk. Belki gelecekte BODE'nin hastalık evrelendirilmesinde FEV1'in yerini

alabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle KOAH'ın klinik değerlendirilmesinde BODE'nin kullanımını önermekteyiz.

VII. ÖZET

KOAH izleminde BODE indeksinin kullanımı son yıllarda artmıştır. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda BODE indeksi ile yaşam kalitesi ve inflamasyon belirteçleri ;CRP, TNF- α , IL-8 arasında ilişkiyi araştırdık.

88 erkek, 15 kadın 103 stabil KOAH(GOLD) olgusunda solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları, altı dakika yürüme testi, vücut kitle indeksi, dispne skalası (MMRC), St.George Yaşam Kalitesi anketi ve serum CRP, TNF- α , IL-8 düzeyleri değerlendirildi.

Yaş ortalaması $63,7\pm 10,7$ olan hastaların %22'si evre 1, %41'i evre 2, %26'sı evre 3 ve %14'ü evre 4 idi. BODE indeksine göre hastaların %54,4'ü BODE 1, %19,4'ü BODE 2, %13,6'sı BODE 3, %12,6'sı BODE 4 olarak saptandı. BODE indeksi ile hastalık evreleri ($p<0,001$), hastalık süresi ($p=0,013$), atak sayısı ($p<0,001$) ve yıllık hastaneye yatış sayısı ($p<0,001$) arasında anlamlı ilişki saptandı. BODE ile PO₂ arasında negatif yönde ($p<0,001$), PCO₂ ile pozitif yönde ($p<0,001$) anlamlı ilişki saptandı. BODE ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,019$), TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. BODE indeksi ile St.George Yaşam Kalitesi semptom, his, aktivite skoru ve toplam skor arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

Sonuç olarak BODE indeksi, hastalık evresi, atak sayısı, yaşam kalitesi ve daha pek çok parametre ile ilişkili olduğundan KOAH'lı hastaların takip ve prognozunu belirlemede kullanılması gereken prediktif bir testtir.

VII. İNGİLİZCE ÖZET

The usage of BODE index has been increased in the follow-up of COPD patients, recently. We investigated the relationship between BODE index and quality of life, CRP, TNF- α , IL-8; systemic inflammatory markers.

88 male, 15 female 103 stable COPD (GOLD) were evaluated by pulmonary function tests, arterial blood gas analysis, body mass index, dypnea scale, St. George Quality of Life (SGQOL) questionnaire and serum levels of CRP, TNF- α , IL-8.

Mean age of patients was $63,7\pm 10.7$ and stage 1, 2, 3, 4 disease were observed in 22%, 41%, 26%, 14 % of them, respectively. 54% of the patients were BODE 1, 19% were BODE 2, 14% were BODE 3 and 13% were BODE 4. There was a significant relationship between BODE and COPD stage($p<0.01$); duration($p<0.013$); number of exacerbations($p<0.01$) and annual hospitalization rates($p<0.01$). A negatively significant relationship was observed between BODE and PO₂($p<0.01$) while there was a positively significant relationship with PCO₂($p<0.01$). CRP was also correlated with BODE($p=0.019$). However, TNF- α and IL-8 were not correlated. SGQOL symptom, activity, sensation scores and total scores were significantly related with BODE($p<0.01$).

As BODE index has a strong correlation with various COPD follow-up and prognosis parameters and systemic inflammation, in the evaluation of COPD patients it should also be considered.

KAYNAKLAR

1. Michaud CM, Murray CJ, Bloom Br. Burden of disease implications for future research. JAMA 2001; 285:535-539
2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji. Gold Çalışma Raporu Özeti (2006)
3. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. Respir Med. 2005 Jun; 99 (6): 670-82.
4. Decramer M. et al. Systemic effects of COPD. Respir Med.2005 Dec; 99 (B): S3-10.
5. Jones PW Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001;56:880-7.
6. Celi B. et al. Future perspectives in COPD. Respir Med. 2005 Dec; 99 (B): S41-8
7. Celi BR. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med. 2004 Mar 4; 350(10): 1005-12.

8. Torres JP et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006 May; 27(5): 902-7. Epub 2006 Feb 2.
9. Pauwels RA, Buist As, Calverly PM et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76
10. Fabri LM, Hard SS, for the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003 ; 22:1-2
11. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–120.
12. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, ve ark. ERS-Consensus Statement. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8 (8): 1398–1420.
13. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
14. Baykal Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3–18.
15. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. *Bilimsel Tıp* 2003: 9–20.

16. Kocabaş A ve ark. BOLD-Adana çalışması (yayımlanmamış çalışma).
17. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436–42.
18. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. *Eur Respir J* 2003; 22: Supr 43: 15–35.
19. Snider GL, Faling J, Rennard SL. Chronic bronchitis and emphysema. Murry JF, Nadel JA (Ed): *Textbook of respiratory medical*. WB Saunders Company 1994;1331–97.
20. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–20.
21. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
22. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara 1995
23. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000.
24. Tabac C, Arts ICW, Smit HA et al: Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones. *Am J Respir Crit Care Med* 2001,164: 61-64
25. Watson L, Margetts B, Howarth P, et al: The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from generalpractice. *Eur Respir J* 2002, 20: 313-318

26. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, et al: Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J respir Crit Care Med* 2002, 165: 1299-1303
27. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Epidemiyoloji ve Doğal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, Ankara: 2000; 8-25
28. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR* 2002; 51: 1-16.
29. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
30. Takayama K, Dabbagh K, Lee HM, Agusti C et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3081-6
31. Calhoun WJ, Retamales I, Elliot WM; Meshi B, et al. More inflammation than lung in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: S28-38
32. Cosio MG, Cosio Piqueras MG. Pathology of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 124-9
33. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. *Bilimsel Tıp Yayınevi* 2003: 21-33.
34. Meshi B, Vitalis TZ, Lonescu D, Elliott WM, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection

on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52-7

35. Mayo J, Ghezzo H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17:946-53
36. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121:151S-155S
37. Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol* 1999;276: L28-34
38. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, Gamble E, Mantin D, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for inter-leukin-4, interleukin-5 and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 109-16
39. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta-1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1476-83
40. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 349-55
41. Langen RJ, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, et al. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J* 2001; 15:1169-80

42. Beeh KM, Beier J, Kommann O, et al. Long term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778-83
43. 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
44. Seventeenth Transatlantic Airway Conference Supplement: Oxidants and antioxidants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:S1-66
45. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195-207
46. Finlay GA, Russel KJ, McMahon KJ, D'arcy EM, Masterson JB, Fitzgerald MX, et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax* 1997; 52: 502-6
47. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7
48. Jones PW; Mahler DA. Key outcomes in COPD: health-related quality of life. Proceeding of an expert round table held July 20-22, 2001, Boston, Massachusetts, USA. *Eur Respir Rev* 2002; 12
49. Spencer S, Calverley PM; Sherwood BP, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 122-8

50. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880-7
51. Rutten-van Molken MP, Roos B, van Noord JA. An empirical comparison of the St George's respiratory questionnaire (SGRQ) and the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54: 995-1003
52. American Thoracic Society. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-17
53. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119: 256-70
54. Revill Sm; Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assesment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213-22
55. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.
56. Duranti R, Filipelli M, Bianchi R, et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009-2014
57. Rodriguez –Roisin R, Barbera JA, Roca J. Pulmonary gas exchange. In: Calverly PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (eds). *Chronic*

Obstructive Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Arnold Publishers, 2003: 175-93

58. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carier G, Jobin J, Bellau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-34
59. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351–1357
60. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, ve ark. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34–38
61. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). *Fever basic mechanisms and management* 2nd (Eds). Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997: 165–176.
62. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, ve ark. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426–430.
63. Torres JP, Lanus CE, Aguilar CL et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907
64. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Oct 2006; 174-8

65. Kılıçturgay K. Sitokinler. İn: Kılıçturgay (ed).İmmünolojiye Giriş. Bursa. Nobel Tıp Kitabevi . 1994: 72-83
66. Sin DD, Man Paul SF, Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol 2007; (85): 141-7
67. Godoy DI, Donahoe M, Calhoun WJ et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 633-7
68. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. Respir Med 1996; 90: 79-85
69. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Difference 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: 530-4
70. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, et al. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Med 1994; 150: 1453-5
71. Umut S, Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4. İstanbul 2005
72. Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6:253-8
73. Moffat MF, Cookson OCM. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma. Hum Mol Genet 1997; 6: 551-4

74. Seitzer U, Swider C, Stuber F. Tumor necrosis factor \pm gene promoter polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9: 787-90
75. Küçükbaycan M, Krugten M, Pennings H.J. et al. Tumor necrosis factor \pm +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2002, 3: 29
76. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1770-1776.
77. Dubar V, Gosset P, Aerts C, et al. In vitro acute effects of tobacco smoke on tumor necrosis factor- α and interleukin-6 production by alveolar macrophages. *Exp Lung Res* 1993; 19: 345-359.
78. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50s-59s.
79. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-1224.
80. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112: 505-510.
81. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-355.

82. Bacakoğlu F, Atasever A, Karaca Y. ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Periferik Kanda IL-8 Düzeyi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 1-6
83. Mac Nee W, Calverley pulmonary disease. 7. *Torax* 2003; 5 S: 261-5
84. Ito K, Lim S, Caramori G, et al. A molecular mechanism of action of teophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8921-6
85. Barnes PJ. Teophylline. New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-18
86. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 200;161:342-4
87. Tompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-12
88. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 46 (Suppl): 5S-13S
89. Agustí AG, Noguera A, Saucedo J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (2): 347-360
90. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758

91. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327
92. Alsaeedi a, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65
93. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557-65
94. Calverley PMA. The GOLD classification has advanced understanding of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 211-12
95. Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 149-152
96. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128: 3810-16.
97. Marin JM, Sanchez A, Alonso JE, et al. A multivariate grading system (BODE) as predictor of the severity of exacerbation in COPD (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A23
98. Raida I, Harik-Khan, Jerome L, et al. Body Mass Index and the Risk of COPD. *Chest* 2002; 121: 370-76
99. Schools AM: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 11791-97

100. Chailleux E: Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy. Chest 2003; 123: 1460-66
101. Marquis K: Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 809-13
102. Tüberk toraks Soler JJ, Sanchez L, Roman P, et al. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol 2004; 40: 250-8
103. Karadağ F, Karul A, Polatlı M ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında solunum fonksiyon kaybı ile beslenme parametrelerinin ilişkisi. Akciğer Arşivi 2001; 2: 73-8
104. Salepçi B, Eren A, Çağlayan B, et al. KOAH'ta beden kitle indeksi ile fonksiyonel parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007 (55); 4: 342-49
105. Soyuyğit Ş, Erk M, Güler N, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam kalitesinin belirlenmesinde SF-36 sağlık taramasının değeri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006; 54(3): 259-266.
106. Sahabjani H, Sathlanltayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 886-90
107. Bestal JC, Paul EA, Garrod R. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Torax 1999; 54: 581-86

108. Climent DF, Gallais D, Varray A. Factor analysis of quality of life dyspnea and physiologic variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and after rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001; 80: 113-20
109. Demir G, Akkoca Ö, Doğan R, ve ark. KOAH'da dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51 (4): 365-72
110. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1185-89
111. Mahler DA, Horowitz MB. Clinical evaluation exercitional dyspnea. *Clinics in Chest Med* 1994; 15: 259-69
112. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating. *Chest* 1988; 93-3: 580-6
113. Özalevli S, Uçan ES. Farklı Dispne Skalalarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2004; 5(2): 090-94
114. Paula S, Correia D, Morgado, et al. Correlation between dysnea and lung function evaluated by spirometry and body plethysmography in COPD patients. *Rev Port Peumol* 2005 Nov; 11(6): 22-3
115. O'Donnell De. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 1994; 106: 904-12
116. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-

minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395-99

117. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 6-17
118. Cloosterman SGM, Hofland ID, Schayk CP, et al. Exercitional dyspnea in patients with airway obstruction, with and without CO₂ retention. *Thorax* 1998; 53: 768-74
119. Pinto Plata VM: The 6-min walk distance; change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28-33
120. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007 Mar; 29(3): 535-40
121. Mahler DA. How should health related quality of life be assessed in patients with COPD? *Chest* 2000; 117: 54-7.
122. Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107: 187-93.
123. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. A comporison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999; 116: 1632-7
124. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a beter predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40

125. Havlucu Y, Çelik P, Dinç G, et al. Assesment of Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Turkish Respiratory Journal 2005; 6(2): 078-083
126. Peruzza S, Sergi G, Vianello A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. Respir Med 2003;97: 612-7
127. Engstrom CP, Person LO, Larsson S, et al. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used? Eur Respir J 2001; 163: 122-8
128. Özkan S, Durna Z, Gemicioğlu B, ve ark. KOAH ve Astım Hastalarında Fonksiyonel Performans ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. Türkiye Solunum Araştırmaları Dergisi
129. Akbay S, Kurt B, Ertürk A, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam kalitesi ve solunum fonksiyon test ilişkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001; 49 (3): 338-44
130. Ong KC, Lu SJ, Soh Cs. Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006; 1(1): 91-6
131. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and ametaanalysis. Thorax 2004; 59:574-580
132. Wu SJ, Chen P, Jiang XN,et al.C-reactive protein level and the correlation between lung function and CRP levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease.Zong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban. 2005 Aug; 30(4): 444-6

133. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758-762.
134. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005 Feb; 127(2): 558-64
135. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006 Jan;61(1):17-2
136. Garrod R, Marshall J, Barley E, et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
137. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006. Jan; 61(1):23-8
138. İnönü H, Canbakan S, Çapan N, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİH)'nda Akut Atak ve Stabil Dönemde Plazma Fibrinojen ve Serum C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri. *SolunumHastalıkları* 2006; 17: 1-7
139. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008 Jan 15
140. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121(5 suppl): 127-30.

141. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, et al. Tumor necrosis factor –alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.

142. Kanazawa H, Kurihara N, Otsuka T, et al. Clinical significance of serum concentration of interleukin-8 in patients with bronchial asthma or chronic pulmonary emphysema. *Respiration* 1996; 63: 236-40