TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STABİL DÖNEM KOAH'LILARDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE FONKSİYONEL VE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda ÖZCAN ÇİLOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sevgi BARTU SARYAL

ANKARA
2009

Türkiye Cumhuriyeti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Stabil Dönem KOAH'lılarda Sistemik İnflamatuar Belirteçler ile Fonksiyonel ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişki" başlıklı, Dr.Seda Özcan Çiloğlu' na

ait bu çalışma aşağıdaki juri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:30/10/2009

Prof.Dr.Oya Kayacan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Sevgi Saryal
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Öznur Yıldız
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak eğitim aldığım süre boyunca hekimlik sanatını öğrenmem ve uygulamamda emeği geçen Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a,

Engin bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sevgi Bartu Saryal'a,

Her zaman yakın desteğini gördüğüm, her konuda olduğu gibi tezimin hazırlanmasında da katkıları olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Akın Kaya'ya,

İhtisas sürecimin tamamında katkıları bulunan ve özveriyle deneyimlerini paylaşan anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Çalıştığım süre boyunca ihtiyacım olan her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Banu Eriş Gülbay'a, Uzm.Dr. Elif Şen'e, Uzm. Dr. Zeynep Pınar Önen'e, Uzm Dr Aydın Çiledağ'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini her konuda eksik etmeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yürütülmesinde gösterdikleri hassasiyet ve değerli emeklerinden dolayı başta sevgili Leyla Ayten olmak üzere tüm Solunum Fonksyon Testleri Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen başta Doç. Dr. Hüseyin Tutkak olmak üzere tüm İmmunoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Beni özveriyle yetiştiren aileme, her zaman en büyük desteğim olan eşime ve bana yaşam enerjisi veren biricik kızım Ece'ye sonsuz minnet ve şükranlarımla teşekkür ederim.

Dr Seda ÖZCAN ÇİLOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİL DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Tanım 2
2.2. Epidemiyoloji 2
2.3. KOAH'da Risk Faktörleri 5
2.3.1. Konakçı İle İlgili Faktörler 5
2.3.2. Çevresel Maruziyet 6
2.4. KOAH'ta Evreleme 7
2.5. Patogenez 8
2.5.1. Akciğerlerde İnflamasyon 9
2.5.2. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuar Hücreler 11
2.5.3. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuar Mediyatörler 13
2.5.4. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği 16
2.5.5. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği 17
2.6. Sistemik İnflamasyon 17
2.6.1. Sistemik İnflamasyonda Periferik Kan Bulguları 18
2.6.1.1. Akut Faz Proteinleri ve KOAH 19
2.6.1.1.1. Fibrinojen 20
2.6.1.1.2. C-Reaktif Protein 22
2.6.1.1.3. Prealbumin 23
2.6.1.1.4. Transferrin 24
2.7. Semptomlar 24
2.8. KOAH'ın Sistemik Etkileri 25
2.8.1. KOAH'da Kilo Kaybı Ve Beslenme Bozuklukları 26

2.8.1.1. İstirahatte Enerji Gereksinimi (REE) 27
2.8.1.2. KOAH'lılarda Vücut Kompozisyonu ve Kas Kaybı 28
2.9. Tanı Yöntemleri 30
2.9.1. Solunum Fonksiyon Testleri 30
2.9.2. Arteryel Kan Gazları 33
2.9.3. BODE İndeksi 34
2.9.4. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi 35
2.9.4.1. Altı Dakika Yürüme Testi 35
2.9.5. Dispne Değerlendirilmesi 37
2.9.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi 38
2.9.6.1. St George Solunum Anketi 39
2.9.7. İstirahatte Harcanan Enerji Ölçümü 40
2.9.7.1. İndirekt Kalorimetri 40
3. GEREÇ VE YÖNTEM 41
3.1. Hasta Grubu 41
3.2. Vücut Kompozisyonunun Belirlenmesi 43
3.3. Bazal Metabolik Hız Ölçümü 43
3.4. Solunum Fonksiyon Testleri 44
3.5. Arter Kan Gazları 45
3.6. Dispne Skalaları 45
3.7. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi 46
3.8. Altı Dakika Yürüme Testi 46
3.9. İstatistiksel Yöntem 46
4. BULGULAR 48
4.1. KOAH'ta GOLD Evrelerinin Nütrisyonel ve Metabolik Parametreler Açısından Karşılaştırılması 53
4.2. KOAH'ta GOLD Evrelerinin Kan Parametreleri Açısından Karşılaştırılması 55
4.3. Olguların Metabolik Durumlarına Göre Karşılaştırılması 56
4.4. KOAH'ta Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Fonksiyonel Parametrelerle Karşılaştırılması 60

4.5. KOAH'ta Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Kan Parametreleri ile Karşılaştırılması....63
4.6. KOAH'da Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Yaşam Kalitesi Skorları ve BODE İndeksi ile Karşılaştırılması 64
4.7. KOAH'ta Nütrisyonel Parametrelerin Metabolik Parametreler ile Karşılaştırılması 65
4.8. KOAH'ta Kan Parametreleri ile Fonksiyonel Parametrelerin Karşılaştırılması 66
4.9. KOAH'ta Kan Parametreleri ile SGRQ Skorları ve BODE İndeksinin Karşılaştırılması 68
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇLAR 83
7. ÖZET....85
8. SUMMARY 87
9. KAYNAKLAR DİZİNİ 89

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	:	Alfa-1 Antitripsin
ATS	:	American Thoracic Society
BMI	:	Body Mass Index
CO	:	Karbonmonoksit
CRH	:	Kortikotropin Salgılayan Hormon
CRP	:	C reaktif Protein
DEXA	:	Dual Energy X-Ray Absorbsiometre
DLCO	:	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DLCO/VA	:	Karbonmonoksit spesifik difüzyon katsayısı
ECP	:	Eozinofilik Katyonik Protein
ELİSA	:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPO	:	Eozinofilik Peroksidaz
ERS	:	European Respiratory Society
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEF 25-75	:	Maksimal ekspirasyonun ortası hava akım hızı
FEV1	:	Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm
FFM	:	Fat Free Mass
FFMI	:	Fat Free Mass Index
FRC	:	Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	:	Zorlu vital kapasite
GM-CSF	:	Granulosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör

GOLD	:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease
IL	:	İnterlökin
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTB	:	Lökotrien-B
MEP	:	Maksimum ekspiratuar basınç
MIP	:	Maksimum inspiratuar basınç
MMP	:	Matriksmetalloproteinaz
NF-κB	:	Nükleer faktör-κB
NHANES	:	National Health and Nutrition Survey
NO	:	Nitrik Oksit
PAF	:	Platelet aktive edici faktör
PAMP	:	Patojen İlişkili Molekül Yapıları
PCO_2	:	Parsiyel karbondioksit basıncı
PO_2	:	Parsiyel oksijen basıncı
REE	:	Resting energy expenditure
REE-HB	:	Harris Benedict formülüne göre hesaplanan REE
RV:	:	Rezidüel volüm
SGRQ	:	Saint George's Respiratory Questionnare
SLPI	:	Sekretuar Lökoproteinaz Inhibitor
TGF	:	Transforming Growth Factor
TLC	:	Total akciğer kapasitesi
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
TV	:	Tidal volüm
WHO	:	World Health Organization
6MWT	:	6 Minute Walking Test

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. KOAH'da Risk Faktörleri 4

Tablo 2.2. FEV1'e göre KOAH'ın sınıflandırılması 8

Tablo 2.3. Akut Faz Proteinleri 20

Tablo 2.4. Prealbumin ile malnutrisyon derecelendirilmesi 24

Tablo 2.5. KOAH'ın sistemik etkileri 25

Tablo 2.6. İskelet kas disfonksiyonuna neden olan potansiyel mekanizmalar ...30

Tablo 2.7. Değişkenler ve BODE İndeksinin Puanlaması 34

Tablo 2.8. BORG skalası 36

Tablo 2.9. Modifiye "Medical Resarch Council (MRC) " dispne skalası. 38

Tablo 3.1. Hastaların evrelendirilmesi 41

Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri 48

Tablo 4.2. Olguların solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri ..50

Tablo 4.3. Olguların dispne ve yaşam kalitesi skorları 51

Tablo 4.4. Olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri 51

Tablo 4.5. Olguların kan parametreleri 53

Tablo 4.6. GOLD evrelerine göre olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri 54

Tablo 4.7. GOLD evrelerine göre olguların kan parametreleri 55

Tablo 4.8. Olguların metabolik durumlarına göre genel özellikleri 57

Tablo 4.9. Olguların metabolik durumlarına göre solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri 58

Tablo 4.10. Olguların metabolik durumlarına göre kan parametreleri 59

Tablo 4.11. Olguların metabolik durumlarına göre St George solunum anketi ve BODE indeksi skorları 60

Tablo 4.12. Nütrisyonel ve metabolik parametreler ile solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları arasındaki ilişki.....61

Tablo 4.13. Nütrisyonel ve metabolik parametrelerin kan parametreleri ile ilişkisi 63

Tablo 4.14. Nütrisyonel ve metabolik parametrelerin SGRQ skorları, Altı dakika yürüme testi ve BODE indeksi ile ilişkisi 64

Tablo 4.15. Nütrisyonel parametrelerin metabolik parametreler ile ilişkisi.....66

Tablo 4.16. Kan parametreleri ile solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları arasındaki ilişki 67

Tablo 4.17. Kan parametreleri ile SGRQ skorları ve BODE indeksi arasındaki ilişki 69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Harris-Benedict Formülü 27

Şekil 2.2. Kısaltılmış Weir formülü 40

Şekil 4.1. Olguların GOLD evrelerine göre dağılımı 49

Şekil 4.2. Olguların sigara içme durumuna göre dağılımı 49

Şekil 4.3 Olguların metabolik durumlarına göre dağılımı 52

Şekil 4.4 . Olguların BMI'ne göre dağılımı 52

Şekil 4.5. Olguların GOLD evrelerine göre metabolik durumlarının dağılımı 54

Şekil 4.6. Olguların GOLD evrelerine göre IL-6 değerlerinin dağılımı 56

Şekil 4.7. FEV1 ve REE/REE(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi.....62

Şekil 4.8. RV/TLC ve REE/REE(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi 62

Şekil 4.9. BODE indeksi ve REE/REE(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi 65

Şekil 4.10. FFM ve REE arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi 66

Şekil 4.11. IL-6 ve pO2 arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi 68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan KOAH; dünyadakine paralel olarak ülkemizde de ciddi bir problem haline gelmektedir. Araştırmalar ışığında gelişen yeni yaklaşım; KOAH'ın sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık olmaktan çok; akciğer dışı bulguları da olan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesi yönündedir. KOAH'da sistemik bulguların prognoza ve yaşam kalitesine olan etkileri ve bu sistemik bulguların nedenleri son zamanlarda bilimsel çevrelerde oldukça merak edilen bir konudur. Bu nedenleri irdelemek amacıyla araştırılan sistemik inflamatuar belirteçlerin sayısı her geçen gün artmaktadır. KOAH'ın sistemik bulgularından olan nütrisyonel ve metabolizma ile ilgili değişiklikler; egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesine etkileri nedeniyle, araştırılmaya değer bulunmaktadır. Özellikle geliştirilmekte olan yeni tedavi seçenekleri ve pulmoner rehabilitasyon hedefleri nedeniyle sistemik inflamasyon ve bulguları daha da önem kazanmıştır.

Bu araştırmada; KOAH'lılarda fonksiyonel kısıtlanmanın, havayolu obstrüksiyonu dışındaki nedenlerinin araştırılması ve sistemik inflamasyonun direkt ve dolaylı olarak bu kısıtlanmaya katkılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, sistemik inflamasyonun nutrisyonel bozukluğa neden olup olmadığı ve bu bozukluğun kas kaybı ve egzersiz kapasitesindeki kısıtlanmayla ilişkisi araştırılmıştır. KOAH'lılarda başka bir sistemik bulgu olan istirahatte harcanan enerji (REE) artışının, sistemik inflamasyon ve bu inflamasyonun nutrisyonel ve fonksiyonel sonuçlarıyla ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Stabil dönem KOAH'lılarda sistemik inflamatuar belirteçlerin fonksiyonel ve klinik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarla FEV1'e göre daha iyi bir klinik izlem kriteri olduğu öne sürülen BODE indeksinin sistemik inflamatuar belirteçler ve nutrisyonel-metabolik parametrelerle, ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. KOAH'lılarda yaşam kalitesinin önemli bir göstergesi olduğu kanıtlanmış St George solunum anketi kullanılarak; stabil dönem KOAH'lılarda yaşam kalitesini etkileyen faktörler irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'a karşı küresel girişim stratejileri kapsamında 2003 yılında yayınlanan GOLD rehberindeki tanıma göre; KOAH, önemli bazı sistemik etkilerinin bireylerde hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni bütünüyle geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuar yanıtla bağlantılıdır (1).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşliyolit) ile parankim harabiyeti (amfizem) birlikte yol açar ve bu iki bileşenin göreceli katkısı kişiden kişiye değişir. Spirometri en kolay erişilebilen ve tekrar edilebilen akciğer fonksiyon testi olduğu için, hava akımı kısıtlanması en iyi bu yöntemle ölçülür.

KOAH daha çok uzun süredir sigara içen orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanmayla ilişkili bir dizi başka hastalık da vardır (2). KOAH'ın kendisi de önemli akciğer dışı (sistemik) etkiler yaparak, ek hastalıklara yol açabilir (3). Dolayısıyla, KOAH tedavisinde ek hastalıklara ve bunların hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine özel bir dikkat gösterilmelidir. Kronik hava akımı kısıtlanması bulunan bütün hastalarda dikkatli bir ayırıcı tanı ve ek hastalıkların şiddetine ilişkin kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Geçmiş yıllardaki tanım kargaşası, KOAH'ın prevelans, mortalite ve morbiditesinin sayısal değerlendirmesini oldukça zor kılmıştır. Ayrıca, KOAH'ın hem hastalar hem de hekimler tarafından bilinmemesi eksik bildirimlere neden olmuştur. Eksik

bildirimin boyutları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir ve bu farklılık sağlık çalışanlarının hastalığı fark edip tanımalarına, sağlık sisteminin örgütlenmesine ve ilaç erişim olanaklarına bağlıdır (4). KOAH prevalansına ilişkin tahminler, örnekleme yöntemleri, spirometride kalite kontrolü ve spirometrinin bronkodilatatör öncesinde ya da sonrasında yapılması gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Ancak yine de yapılan bazı büyük boyuttaki ve uzun soluklu çalışmalar ile prevelans ile ilgili sağlıklı veriler elde edilmeye başlamıştır (5,6,7). KOAH (evre I, hafif KOAH ve üstü) prevalansının sigara içen ya da geçmişte sigara içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki kişilerde 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlara ulaşılmıştır.

Geleneksel olarak morbidite ölçümlerinde hekim, acil başvuruları ve hastane yatışlarıyla yapıldığı için mortalite verilerine göre daha az güvenilirdir ancak elde edilen veriler ileri yaşta ve erkeklerde morbiditenin daha fazla olduğunu göstermiştir (8,9). Genellikle erken evrelerde (evre I ve II) KOAH'ın fark edilmemesi, tanının konulmaması ve tedavi uygulanmaması nedeniyle, hastanın tıbbi kayıtlarında mortalite ve morbidite bulgularına rastlanmayabilir.

KOAH'a bağlı morbiditede, doğrudan KOAH'la ilgili olmamakla birlikte hastanın sağlık durumunu ya da tedavisini etkileyebilecek, diğer kronik sorunların da (kas ve iskelet sistemi hastalıkları, diabetes mellitus) rolü olabilir (10). Daha ileri evre hastalık (evre III ve IV) bulunan kişilerde KOAH'a bağlı morbidite, başka hastalıklara da atfedilebilir.

KOAH birçok ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Küresel Hastalık Yükü Çalışmasında (Global Burden of Disease Study) (11,12). 1990'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2O20'de üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmüştür. Bu mortalite artışına sigara içme salgınının giderek yayılması ve ülkelerin çoğunda demografik yapının değişmesi ve nüfusun daha büyük bir bölümünün daha uzun yaşaması yol açmaktadır.

KOAH ülkemizde de dünyayla paralel olarak ciddi bir problem haline gelmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde yaklaşık 3 milyon KOAH tanılı hasta vardır. Hastanelerdeki ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır.

Ülkemizde de KOAH erkekler arasında yaygındır ve yaşla insidansı artmaktadır. Sağlık bakanlığı ve DSÖ'nün 2000 yılında yürüttüğü bir çalışmada KOAH ülkemizdeki ölüm nedenleri içinde 3. sırada yer almaktadır. Bu tüm ölümlerin %5.8'ini oluşturmaktadır. Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin %7.8'i) kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin %3.5'i). Bu veriler ülkemizde her yıl yaklaşık 26 bin kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir (13). Türkiye'de sigara içimine ek olarak, tezek kullanımı, keten-kenevir işçiliği, odun sobası kullanımı ve asbestle karşılaşmanın rolü konusunda çalışmalar sürmektedir (14).

TABLO 2.1. KOAH'da Risk Faktörleri

ÇEVRESEL FAKTÖRLER	**KONAKÇI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER**
Sigara İçimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı duyarlılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

2.3. KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. KONAKÇI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

a) Genler: En iyi kanıtlanmış genetik risk faktörü, nadir görülen kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Şiddetli AAT eksikliği bulunan kişilerde erken ve hızlı panlobüler amfizem gelişimi ve akciğer fonksiyonlarında azalma görülür. Sigara içimi bu hastalarda KOAH gelişme riskini belirgin derecede arttırır (15,16).

***b) Atopi, Hava yolu aşırı duyarlılığı (Bronşial hiperreaktivite, BHR)*:** Atopi ve BHR'nin KOAH gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Atopi ve yüksek IgE varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır (17). Sigara içimi, IgE, deri testleri ve BHR ile semptomlar arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. Sigara içimi ve atopi arasında ilişki gözlenmezken, sigara içicilerde IgE'nin ve periferik kan eozinofil sayısının hafif arttığı bildirilmiştir. Yüksek düzeydeki IgE ile FEV1 düzeyi arasında ilişki bulunurken, atopi ile FEV1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. BHR'nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörü mü olduğu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak BHR'nin geliştiğini belirlemek güçtür. Yapılan birçok çalışmada BHR varlığı ile FEV1'deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (17).''Akciğer Sağlığı''çalışmasında, erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip sigara içiciler arasında BHR insidansı oldukça yüksek bulunmuştur (erkek sigara içicilerde % 59, kadın sigara içicilerde % 85). Mevcut kanıtlar, BHR ile KOAH gelişimi arasında temeli henüz bilinmeyen bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir (17). Dutch hipotezinde; KOAH'ın bazı ailelerde daha sık görülmesinden, atopiyi belirleyen genlerin sorumlu olabileceği ile sürülmüştür ancak bu görüş kesinlik kazanmamıştır (18).

c) Akciğer gelişimi: Akciğer gelişimi, gebelik sırasındaki süreçlerle, doğum ağırlığı ile ve çocukluk dönemindeki maruziyetle ilişkilidir (19,20). İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnütrisyon gibi olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda, diyetle antioksidan (A,C,E) vitaminlerin ve

doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alımının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat diyetin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (21).

d) Solunum sistemi infeksiyonları*:* Çocukluk çağında özelliklede yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu infeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturabilirler. Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virus) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirüs gibi latent viral infeksiyonların da KOAH'a yatkınlık oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde de kronik adenoviral infeksiyonların, sigara dumanı ile indüklenen inflamasyonu artırdığı görülmüştür. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum infeksiyonları da fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu infeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilmektedir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır (18).

2.3.2. ÇEVRESEL MARUZİYET

a) Sigara dumanı*:* Yapılan çalışmalarda KOAH gelişimi ve sigara içiciliği arasında ilişki herhangi kuşkuya yer bırakmayacak şekilde kanıtlanmıştır. Sigaranın etkileri içiciliğin yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. KOAH'lılarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içimi öyküsü saptanır. Sigara içicilerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken, % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı KOAH gelişir. Bu durum kişisel duyarlılıkların farklı oluşu ile açıklanabilmektedir (22).

b) Mesleki tozlar ve kimyasallar*:* İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan kişilerde, KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri / fırınlarda, ulaşımda, odun / kağıt işlerinde, inşaat / beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme

riski yüksektir. Populasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda bu riskin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ve çevresel / mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar. Sosyoekonomik durum da bu etkileşime katkıda bulunan bir diğer faktör olarak görülmektedir (23).

c) Hava kirliliği: Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava KOAH morbiditesini artıran risk faktörleridir. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu açıkça bilinmese de 10 μm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir. Havada SO2, NO2, CO düzeyleri arttıkça, atakla acil servislere başvurular artmaktadır. Evlerin içindeki solunabilir partiküller dış ortama göre iki-dört kat daha yoğundur. Havalanması iyi olmayan evlerde, "biomass" yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için irritan özelliktedir. Nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, karbon vs. üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunurlar (18).

2.4. KOAH'TA EVRELEME

Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi ile ERS, predikte değerin erkekte % 88, kadında % 89'undan daha düşük bir FEV1/FVC saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirilirken; GOLD, FEV1/FVC oranının % 70'in altında olmasını kriter olarak almıştır (24). KOAH ile ilgili en son yayımlanan konsensus olan GOLD'a göre bronkodilatör FEV1'in predikte değerin % 70'ten küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV1/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV1'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV1/FVC oranının %70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (24). Bugüne kadar yayınlanan rehberlerde KOAH'ın sınıflandırılmasında çok ciddi farklılıklar vardır (Tablo 2.2).

TABLO 2.2. FEV1'e göre KOAH'ın sınıflandırılması

	HAFİF	ORTA	AĞIR	ÇOK AĞIR
ATS (1995)	% 50	% 35-49	<% 35	
ERS (1995)	% 70*	% 50-69	<% 50	
BTS (1997)	% 60-80	% 40-59	<% 40	
Toraks Derneği (2000)	% 70	% 50-69	% 35-50	<% 35
GOLD (2003)	>% 80**	%50-79	% 30-49	<%30

* FEV1/FVC < predikte % 88 (erkek), % 89 (kadın)

** FEV1/FVC < % 70

2.5. PATOGENEZ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), inhale edilen zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuar yanıtla karakterize bir hastalıktır. Bu abartılı yanıtın mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır; ancak genetik olarak belirleniyor olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan bazı hastalarda sigara içmemelerine karşın KOAH gelişmektedir ama bu hastalardaki inflamatuar yanıtın niteliği bilinmemektedir (25). KOAH'ın başlıca fizyopatolojik özelliği olan kronik hava akımı sınırlanmasına akciğerlerde gelişen bu inflamasyonun yol açtığı düşünülmektedir. İnflamasyonda yer alan başlıca hücreler makrofajlar, T lenfositler

(özellikle CD8+) ve nötrofillerdir. Aktive olmuş inflamatuar hücrelerden açığa çıkan lipidler, kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri gibi bir dizi medyatörün rol oynadığı bu yoğun inflamatuar yanıt doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Alveolar duvar hasarı ve anormal onarımı amfizeme yol açarken, küçük hava yollarındaki hasar-onarım süreci de başlıca fibrozis olmak üzere yapısal değişiklikler ile küçük hava yollarında obstrüksiyona yol açarak, amfizem ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişmesine neden olmaktadır. Amfizem gelişmesinde bir diğer nedenin de apopitoz ile alveolar hücre kaybı olduğu ileri sürülmektedir. KOAH patogenezinde akciğerlerde proteaz/antiproteaz denge bozukluğu ve oksidan stres de inflamasyon kadar önemli rol oynamaktadır.

2.5.1. AKCİĞERLERDE İNFLAMASYON

A) Solunum Yollarında İnflamasyon: KOAH'da santral ve periferik solunum yollarının tümünde inflamasyon söz konusudur. Sigara içen, solunum yolu darlığı olmayan kronik bronşitlilerde; mukus bezlerinde, solunum yolu duvarında inflamatuar hücre birikimi artmıştır (26). Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler ve mast hücreleridir. Periferik solunum yollarında ise inflamasyonun yanında goblet hücre sayısı ve volümünde belirgin artış söz konusudur (27). Sigara içen ve solunum yollarında akım kısıtlaması saptanan KOAH olgularında bronş ve bronşiol duvarında inflamasyon mevcuttur. KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür. Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktifleştirdiği epitel hücrelerinden serbestleşen IL-2 lenfosit göçünden ve proliferasyonundan, makrofaj / monosit göçünden ve aktivitesinden sorumludur.

Epitel hücresinin serbestleştirdiği IL-10 gibi doğal antiinflamatuar sitokinler inflamasyonun kontrolünde etkilidir. Epitel kaynaklı değiştirici-dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-1β) lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına, anjiogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. LTB4 ve TNF-α özellikle nötrofil göçüne yol açar. Epitel ve makrofaj kökenli TNF-α, NF-κB etkisi ile daha fazla IL-8 yapımına ve

solunum yolunda daha fazla nötrofil birikimine sebep olur. Lenfosit kökenli IL-5 yanında epitel kökenli IL-8, granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör(GM-CSF) ve sekretuar epitel kökenli IL-5 eozinofillerin göçüne yol açar. T lenfositlerin serbestleştirdiği IL-3 ve TGF-β1 ise bronş duvarında mast hücre birikimine yol açar. TNF-α da mast hücre birikiminde rol oynamaktadır. Sigara içen ve solunum yollarında inflamasyonun izlendiği olgularda mukozada toplam lökositler (CD45), total T lenfositleri (CD3) artmış ve nötrofiller birikmiştir. Bazal membran hizasında lenfositler (CD3, CD8), makrofajlar ve plazma hücreleri, submukozada CD8 lenfositleri ve makrofajların birikimi artmıştır. Epitel hücreleri aralıklarında makrofajlarda olduğu gibi çok sayıda mononükleer hücre birikir. Bu birikimde epitel yüzeyinde aktif adezyon moleküllerinin belirmesinin rolü vardır. Adezyon moleküllerinin aktivasyonu da makrofajlar aracılığı ile başlatılır (28,29,30,31,32).

Bazal membranın altında kalan hava yolu duvarını submukoza ve adventisya olarak iki bölümde inceleyebiliriz. KOAH olgularında inflamatuar hücreler daha çok submukozada bulunmaktadır. KOAH'ta submukozada nötrofil artışı ile akım kısıtlanması arasında yakın ilişki bulunmuştur (33,34).

B) Alveol Duvarında ve Parankiminde İnflamasyon: Sigara içenlerde izlenen sentrilobüler amfizem ve proteaz inhibitor fonksiyon kusurunda izlenen panlobüler amfizem KOAH'ta çeşitli oranlarda birlikte bulunmaktadır (30,35). Destrüksiyon daha çok alveol duvarındaki ve parankimdeki elastik liflerdedir (31). Alveol duvarındaki destrüksiyon ile inflamatuar hücreler (özellikle CD8 T lenfositleri) arasında yakın ilişki vardır. Alveol duvarında CD8 T lenfositlerinin yüksek bulunduğu KOAH olgularında akım kısıtlılığı daha belirgindir (29). Bunun sebebi solunum yolu açıklığını sağlayan alveol tutamaklarının yıkımıdır. Bununla birlikte, amfizem alanlarının az olduğu ya da olmadığı bölgelerde yapılan biyopsilerde, bu bölgelerde kollojenin alveol duvarında daha fazla olduğu gösterilmiştir (28,36).

C) Akciğer Damarlarında İnflamasyon: Akciğer damarlarında inflamasyon, destrüksiyon ve hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bronş-bronşiyol duvarında ve akciğer parankiminde arter çevresindeki inflamasyonu değerlendiren çok az çalışma vardır. İnflamasyonun özellikleri bronş duvarındakine benzemektedir

(31). Pulmoner arterlerin adventisyasında CD8 T lenfosit infiltrasyonu vardır (28,29,32,36). İnflamasyon arttığında FEV1 azalmaktadır (29). İnflamasyon epitelde olduğu gibi endotelde de NO ve PGE2 yapımını azaltmakta, damar yatağını daraltmaktadır. İnflamasyon ne kadar belirgin ise damar yatağında daralma da o kadar belirgindir (37). Ancak inflamasyonun mu damar yatağını etkilediği, yoksa hipoksinin mi etkin olduğu net değildir. Ayrıca sigara dumanının etkisiyle damar yatağında değişikliklerin olması, inflamasyon ve hipoksinin buna katkıda bulunması da mümkündür (35,37). Endotelden salınan prostoglandin I_2'nin azalması damar duvarındaki kas kitlesinin artmasına ve prekapiller yatakta düz kas oluşumuna yol açar. KOAH olgularında tüm damarlardaki düz kaslar hipertrofik ve hiperplaziktir. Büyük damarlarda da aterom plakları vardır. Ayrıca trombotik lezyonlara rastlanır. Alveol duvarındaki destrüksiyon damar yatağının total yüzeyini azaltır, pulmoner arter basıncını artırır, perfüzyon yüzeyini azaltır (38).

2.5.2. PATOGENEZDE ROLÜ OLAN İNFLAMATUAR HÜCRELER

A) Nötrofiller: Nötrofiller kronik bronşit ve amfizemin patotogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, birçok enzimin sigara ile ilişkili KOAH'ın pek çok özelliğini doğrudan ortaya çıkarabildiğini göstermiştir. Örneğin; nötrofil elastaz, proteinaz ve katepsin B deney hayvanlarında amfizematöz lezyonlar oluşturabilmektedir. Ayrıca nötrofil elastaz, katepsin G ve katepsin B benzer modellerde havayollarında hasar oluşturmaktadır. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir. Kronik bronşiti olan bireylerin aşırı miktarda mukus üretimi, siliyer epitelde yamalı tarzda kayıpları ve azalmış mukosiliyer hareket kapasiteleri bulunmaktadır. Çalışmalar nötrofil elastazın epitel hasarı, müköz bez hiperplazisi, azalmış siliyer hareket ve azalmış mukus salgısına neden olduğunu doğrulamıştır. Yine yapılan çalışmalarda; KOAH tanısı almış olan hastaların nötrofillerinin standart bir kimyasal uyarıcıya karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiği ve her hücrenin hem bazal durumda hem de upregüle edildiğinde bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu yıkım AAT tarafından

azaltılabilir, ancak önlenemez. Normal AAT düzeyine sahip bireylerde, hastalığın gelişimi büyük ölçüde hücreler göç ettiğinde oluşan normal bağ dokusu yıkım süreci ile ilişkili iken, AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz / antiproteaz dengesizliği mevcuttur (39). Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin ön plana çıktığı görülmektedir.

B) Makrofajlar: Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri tam olarak anlaşılamamış olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF-α, IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveoler makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuar proteinlerin büyük kısmının up-regülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktor-κB (NF-κB) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (18).

C) T-Lenfositler: Santral, periferik havayolları ve akcier parankiminde CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır. T hücre sayısı ile alveolar destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (40,37). Ancak T hücre patofizyolojisi henüz netleşmemiştir. CD8+ hücrelerinin perforin, granzyme-B, TNF-α salınımı ile alveolar epitel hüceleri apoptoza uğrar (41).

D) Eozinofiller: Eozinofillerin patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskobunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (18).

E) Epitel hücreleri: Hava yolunda silyalı kolumnar hücreler ve goblet hücreler temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin bu fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olmuş epitel hücrelerden sentez ve salgılanan TNF-α, IL-1β, granülosit makrofaj-koloni sitimüle edici factor (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler, inflamatuar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyator olan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β'nın önemli bir kaynağıdır. KOAH'ta epitel özellikleri de değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerinde, goblet hücre metaplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (18).

2.5.3. PATOGENEZDE ROLÜ OLAN İNFLAMATUAR MEDİYATÖRLER

KOAH'ta inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (28). Bu mediyatörler arasında LTB4, IL-8, TNF-α ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

A) Lökotrien B4: Nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB4'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB4'ün büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, alfa-1 antripsin eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB4 salgılaması için uyarmakta ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (18).

B) İnterlökin 8: IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilmektedir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (18).

C) Tümör nekroz faktor-α: TNF-α sistemik inflamasyonda oldukça önemli basamak olan akut faz reaktanlarını uyarmakla yükümlü proinflamatuar bir sitokindir. TNF-α'nın asıl rolü immun hücre regulasyonudur. Ayrıca apopitoz ve inflamasyonun indüklenmesinden; tümöral ve viral replikasyonun inhibisyonundan sorumludur. TNF-α üretimindeki regulasyon bozukluğu ve üretiminin artması birçok hastalığa neden olabilmektedir. TNF-α antitümöral özelliği ilk olarak 100 yıl önce William B. Coley tarafından incelenmiştir. 1975'de Lloyd J. Old makrofajlardan salgılanan sitotoksik maddeyi tümör nekrozis faktör olarak adlandırmıştır. 1985'de Bruce A. Beutler ve Anthony Cerami kaşeksiye neden olduğunun tespit ettikleri maddenin TNF-α olduğunu ve bu maddenin septik şokta da rolü olduğunu bildirmişlerdir (42). TNF-α asıl olarak makrofajlarda üretilir. Lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreler, kardiyak miyositler, fibroblastlar ve adipoz doku da bilinen diğer üretim yerleridir. Özellikle lipopolisakkarit gibi bakteri ürünlerine yanıt olarak ve IL-6 uyarısı sonrası çok miktarda TNF-α salınır. IL-1 ve IL-6 ile beraber birçok organ sisteminde çok sayıda etkisi vardır;

- Hipotalamusta;
    - Kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salgısını artırarak hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksını uyarır.
    - İştahı baskılar
    - Ateşe neden olur
- Karaciğerde; CRP ve diğer mediatör üretimini artırarak akut faz cevabının uyarır. Ayrıca, insülin sinyal iletimini bloke ederek insülin direncine neden olur.

- Nötrofiller için güçlü bir kemotaktiktir; endotele yapışmasını sağlayarak inflamasyonda hücre migrasyonunu sağlar.
- Makrofajlarda fagositozu uyarır ve IL-1, oksidatif ürünler ve PGE2 salınmasına neden olur.
- Tüm diğer dokularda insülin direncine neden olur.

TNF-α, KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktifleştirdiği NF-κB yardımıyla epitel hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir (43). Özellikle kilo kaybı olan ileri evre KOAH'lı hastalarda TNF-α'nın hem serum düzeyinin hem de periferal monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir (18). Birçok çalışmada KOAH'lılarda sistemik dolaşımda sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (44,45). TNF alfa, TNF alfa reseptörleri (TNFR-55 ve TNFR-75), IL-6 ve IL-8 düzeyleri KOAH'lılarda stabil dönemde ve özellikle akut atak döneminde sistemik dolaşımda yükselmektedir (46). KOAH'lıların makrofajları ile in-vitro yapılan testlerde sağlıklı kişilere TNF alfa üretme kapasitesinin arttığı gösterilmiştir.

D) IL-6: IL-6 hem proinflamatuar hem de anti inflamatuar olarak görev yapan bir sitokindir. Travma, yanık gibi doku hasarı sonrası oluşan inflamasyonda immun sistemi tetiklemek üzere makrofaj ve T-hücrelerden salgılanır. Yabancı cisimlere karşı da konakçı yanıtı olarak IL-6 salgılanır. IL-6; kas kontraksiyonu sırasında iskelet kasından da salgılandığı için myokin olarak da adlandırılır. Ayrıca osteoblastlar kemik üretimi sırasında IL-6 salgılayarak osteoklast oluşumunu indüklerlerKan damarlarında; tunika medianın düz kas hücreleri proinflamatuar mekanizmalar ile IL-6 salgılarlar. TNF-α, IL-1 inhibisyonu ve IL-1ra ve IL-10 aktivasyonu ile anti-inflamatuar süreçte de oldukça önemli bir rol oynarlar.

IL-6 akut faz cavabında ve ateş oluşumunda önemli bir mediyatördür, kas ve yağ dokusunda enerji yıkımını indükleyerek vücut ısısını artırır. Vücuda giren patojen ilişkili molekül yapılarına (PAMP) cevap olarak makrofajlardan salgılanır. IL-6 yağ hücrelerinden de salgılanır ve CRP sentezinde önemli bir proinflamatuar rol oynar. Bu nedenle obez kişilerde CRP değerleri oldukça yüksek bulunur.

Kronik inflamatuar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini düzenler (47). IL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuar hücrelerinde sentezlenir (48,49). Kronik olarak çok az miktarda salınsa bile, IL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi vardır (50). Bu nedenle sadece sigara dumanı inhalasyonu değil, aynı zamanda akut faz reaktanları da havayolu inflamasyonunun belirteci olarak kullanılabilir (51).

2.5.4 PROTEİNAZ-ANTİPROTEİNAZ DENGESİZLİĞİ

Alveol duvar harabiyeti ve ekstraseluler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasında dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretimi ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar (52). Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda irritan madde, inhalasyon ile birlikte epitel ve endotel hücrelerini uyarabilmektedir. Sonuçta bronş, bronşiol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediyatör ve proteinazlar serbestleşmektedir. Proteinazlar elastik dokuları yıkar, .salgı hücrelerini ve bezlerini uyararak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. IgA ve IgG'yi yıkarak solunum yolları humoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastin ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir. Nötrofillerden salgılanan elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz-3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S ve her iki hücreden de açığa çıkan metalloproteinazlar elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının ana komponentlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir. AAT, α-2 makroglobülin, sekretuar lökoproteinaz inhibitor (SLPI), MMP'nın doku inhibitörleri, cystatin-C, gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler (53).

2.5.5. OKSİDAN-ANTİOKSİDAN DENGESİZLİĞİ

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda AAT, sekretuar lökoproteinaz inhibitor (SLPI) gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H2O2) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrojen dioksit gibi oksidanlar da vardır. İzoprostan F2α-III de yine bir oksidan olup, akciğer oksidatif stresin in-vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyona da neden olabilir (18,52).

2.6. SİSTEMİK İNFLAMASYON

KOAH; akciğer yapısını ve fonksiyonunu etkileyen bir hastalık olmasının yanı sıra uzak organlarda da ciddi etkiler oluşturmaktadır (54,55). Bu etkiler akciğerlerde oluşan inflamatuar değişiklerin benzeri olarak sistemik dolaşımda da karşımıza çıkabilir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar KOAH'da sistemik inflamasyonun nedenleri araştırılmış ancak kesin bulgulara ulaşılamamıştır, ancak bazı potansiyel mekanizmalar ortaya konmuştur.

- KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigara kendi başına sistemik inflamasyona neden olabilmektedir. KOAH'lı hastaların sigara içiyor ya da bırakmış olması sistemik inflamasyonun derecesini belirlemediği için başka mekanizmaların varlığı söz konusudur.
- Alternatif bir mekanizma; akciğer parankiminde izlenen inflamatuar sürecin sistemik dolaşıma'taşması'ya da pulmoner dolaşım aracılığıyla sistemik inflamatuar hücreleri uyarmasıdır.
- Başka bir sistemik inflamasyon nedeni olarak doku hipoksisi gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda KOAH'lılarda sistemik dolaşımdaki TNF alfa ve reseptör düzeylerinin arteryel hipoksemi ile ciddi düzeyde korele olduğu gösterilmiştir. (56,57)

- İskelet kası da sistemik inflamasyonun izlenebileceği başka bir potansiyel bölgedir. Özellikle egzersiz sırasında inflamatuar belirteçlerin sistemik dolaşımda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (58).
- KOAH'lılarda sistemik inflamasyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülen kemik iliği ile ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sigaranın tek başına lökositoza neden olduğu bilinmektedir. Sigara, ayrıca periferal dolaşımda myeloperoksidaz yüklü çomak hücreler ve L-selektin ekspresyonunu artırmaktadır (59).

2.6.1. SİSTEMİK İNFLAMASYONDA PERİFERİK KAN BULGULARI

Periferik kanda nötrofiller artmış olup oksidan / antioksidan dengesizliği söz konusudur. Oksidanlar dokularda hasar meydana getirebilirler. Yarı-ömürlerinin kısa olması nedeniyle kanda oldukça zor tespit edilen reaktif oksijen bileşenlerin sigara içenlerde ve KOAH'lılarda bu bileşenlerin metabolştlerinin yükseldiğine dair kanıtlar bulunmuştur. Birçok çalışma özellikle ataklar esnasında oksidatif stresin daha da belirgin olduğunu göstermektedir (60). İdrardan atılan bir peroksidasyon ürünü olan isoprostan F2α-3, KOAH'lılarda belirgin olarak yüksek izlenmiştir.

Sistemik dolaşımdaki nötrofillerin; sigara içmeyenlere ve sağlıklı sigara içenlere göre KOAH'lılarda çeşitli farklılıklar gösterdiği gösterilmiştir. KOAH'lılardan örneklenen nötrofillerde daha fazla kemotaksis ve proteoliz izlenmiştir (61). Bu durum oksijen radikallerinin üretiminin ve yüzey adezyon molekülü olan MAC-1 ekspresyonunun artmasıyla açıklanmıştır (62,63). Ayrıca KOAH'lılarda nötrofillerin apopitozun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64).

KOAH'lılarda dolaşımdaki lenfositlerin sistemik inflamasyondaki rolü nötrofillere göre daha az araştırılmıştır. KOAH'lılardan örneklenen lenfositlerde sitokrom oksidaz enzim aktivitesi sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek bulunmuştur.(65). KOAH'lılarda CD4/CD8 oranındaki düşme akciğerdeki inflamasyon sürecinin sonucu gibi gözükmektedir. Bu oran sistemik dolaşımda da benzer şekilde izlenmektedir (66). Benzer çalışmalarda sigara içenlerde CD4 +

lenfositlerin azaldığı ve CD8+ lenfositlerin arttığı gösterilmiştir (67). Tüm bu çalışmalarda, sigaranın immunomodülatör T hücrelerinin sayı ve fonksiyonunda değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir. Ancak KOAH'ın sigaradan bağımsız olarak T hücreler üzerindeki etkisi çok az çalışılmıştır. Genetik olarak kodlandığı bilinen CD4/CD8 oranının KOAH'a yatkınlığı değerlendirme de rolü olabileceği de akla gelmiştir.

2.6.1.1. AKUT FAZ PROTEİNLERİ ve KOAH

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında fibrinojen, CRP, haptoglobulin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Tablo 2.3). Bu akut faz proteinleri, inflamatuar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılırlar. İnflamatuar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin, transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denir (68). Bu proteinlerden seruloplazmin, inflamatuar uyarıyla %50 artarken, CRP binlerce kat yükselebilir. Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP testleri kullanılmaktadır. ESH ve CRP tamamen normal sınırlarda olan kişilerde, önemli iltihabi hastalık genellikle ekarte edilebilir (68).

TABLO 2.3. Akut Faz Proteinleri

(+) Akut Faz Proteinleri	(-) Akut Faz Proteinleri
CRP	Albumin
Ferritin	Transtiretin
SAA (serum amiloid-A)	Transferin
Fosfolipaz A2	α2-HS glikoprotein
Haptoglobin	
Plazminojen aktivator inhibitörü	
α1-Asit glikoprotein	
α2-Makroglobulin	
α1-Proteaz inhibitörü	
Hemopeksin	
Fibrinojen	
Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü	
Seruloplazmin	
İnter- α proteaz inhibitörü	
Kompleman (C3,C4)	
Mannoz bağlayan protein	
C1-esteraz inhibitörü	
Lipopolisakkarit bağlayan protein	
C4b-Bağlayan protein	
Fibronektin	

2.6.1.1.1. FİBRİNOJEN

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı (340,000) heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşan bir aku faz proteinidir. Plazmadaki düzeyi 100-700 mg/dl arasında değişir. Fibri nojen karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki konsantrasyonu azalır. Patolojik durumlarda kapillerlerin geçirgenliği arttığında, fibrinojen doku sıvısına sızar ve pıhtılaşma proçesi başlar. Bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörü olan fibrinojen hepatositlerden IL-6 stimülasyonu ile büyük miktarlarda kan dolaşımına salınır (50). Bu nedenle fibrinojenin, devam eden havayolu inflamasyonu ve akciğer doku harabiyetini ölçmede noninvazif ölçüm olabileceğini iddia eden çalışmalar vardır (50). Akut faz proteini olması nedeniyle geçici fibrinojen düzeyi yüksekliği; travma, postoperatif, miyokard infarkt ve enfeksiyon durumlarında görülür. Ayrıca kanser, stress, oral kontraseptif kullanımının fibrinojen düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (69,70,71). Yapılan çalışmalarda fibrinojen düzeyinin yaşın ilerlemesiyle arttığı, yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69,72).

Artmış plazma fibrinojeni, vasküler endoteliyal inflamasyon sonucu oluşan arteryel ya da venöz trombüs riskini artırır. Fibrinojen sentezini etkileyen olası birçok faktör vardır. Yapılan çalışmalarda kronik sigara içenlerde fibrinojen ve AAT gibi akut faz proteinlerinin hafif düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Endotel inflamasyonu sonucunda; IL-6 ve IL-1β gibi sitokinlerin ve fibrinojen sentezini arttıran TNF-α'nın yapımı artar (75). Katekolaminler de trombus oluşumuna katkıda bulunur. Sigaranın etkisiyle artan katekolaminler (76), fibrinojen sentezini uyarıcı etki yapar. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda, fibrinojen artışının kardiyovasküler olayların gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77,78). KOAH alevlenmelerinde fibrinojen düzeyinin arttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (79,80). Yapılan çalışmalarda, fibrinogen değeri yüksek KOAH'lılarda FEV1 değerinin oldukça düşük olduğu bulunmuştur (81). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)-3 çalışmasında CRP ve fibrinojen düzeylerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak FEV1 değerleri ve sigara alışkanlığı ile güçlü ilişkisi tespit edilmiştir (82).

2.6.1.1.2. C-REAKTİF PROTEİN

CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren akut faz reaktanıdır (68). CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden meydana gelir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. Sağliklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (83). CRP inflamasyonu kantitatif olarak çok iyi temsil eder. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi 5 mg/L ve 48 saatte maksimum değere ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (84). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa,''CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuar durumda değişiklik olmamıştır''diye yorum yapılabilir. İnflamatuar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. CRP ölçümü için; 1965'te radyal immunodiffüzyon, 1978'de elektro immunodiffüzyon, 1981'de hız nefelometrisi, 1989'da turbidometri, 1984'de ELİSA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) kullanılmıştır. Ticari olarak temin edilebilen metodlardan nefelometri ve türbidometri klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (85). CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2 mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerde de CRP bu düzeyde saptanır. CRP'de mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz, toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (86). Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireyler arasında CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87).

Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP kalsiyum bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. Bunların en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan C polisakkaritlerin parçası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin bileşenidir. Ayrıca CRP süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini, PAF (trombosit aktive edici faktör) aracılığı ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (85). CRP viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP> 100 mg/L ise, % 80-85 ihtimalle bakteriyal infeksiyonu vardır (88). Sigaranın CRP düzeyini artırıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (89) . NHANES-3 çalışması genel populasyonda yüksek CRP değerlerinin düşük FEV1 değerleri ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (82). KOAH'lılarda CRP düzeyinin normal populasyona göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (90,91).

2.6.1.1.3. PREALBUMİN

Prealbumin, diğer adıyla transtretin, serumda ve beyin omurilik sıvısında tiroksin (T4) taşıyan, elektroforezde albuminden hızlı haraket ettiği için prealbumin adını almış bir akut faz reaktanıdır (92). Prealbumin karaciğer, koroid pleksus ve retina epitelinden salgılanan homotetradimer yapılı bir proteindir. Amiloid fibrillerini yapısında biriktirebildiği için, nörodejeratif hastalıklarda ve organ yetmezliklerinde rolü önemlidir. Prealbumin klinikte yaygın olarak serum düzeylerinin nütrisyonel durumu göstermesi amacıyla kullanılılır. Albumin, transferrin gibi diğer belirteçlere üstünlüğü kısa yarı ömrü (2-3 gün) nedeniyle genel nutrisyonel durumdan çok kişinin yakın zamandaki beslenme durumunu göstermesidir. 15 mg/dl'nin altında olması beslenme yetersizliğini gösterir. Malnütrisyonu derecelendirmede ve tedavi seçeneği belirlemede oldukça önemlidir (Tablo 2.4).

TABLO 2.4. Prealbumin ile malnutrisyon derecelendirilmesi

Protein	Yarı ömür	Normal seviye	malnutrisyon		
			hafif	orta	ciddi
Prealbumin	2-4	15.7-29.6 mg/dL	12-15	8-10	<8

2.6.1.1.4. TRANSFERRİN

Transferrin demir iyonunu oldukça sıkı ancak geri dönüşümlü olarak bağlayan bir glikoproteindir. Her transferrin molekülü 2 tane demir iyonu taşıma kapasitesine sahiptir. Özellikle demir eksikliği anemisi, hemosiderozis gibi demir mekanizması ile ilgili hastalıklarda serum düzeyi önem kazanır. Yarı ömrü 8-10 gündür. Asıl üretim yeri karaciğer olmakla birlikte beyinde de üretilir. İmmun mekanizmasında da önemli bir rol üstlenen transferrin mukozalarda demiri bağlayarak bakterilerin yaşaması için serbest demirden fakir, uygunsuz bir ortam yaratır. İnflamatuar durumlarda serumda teransferrin seviyesi düşer (3). Serumda transferrin seviyesinin yükselmesi demir eksikliği anemisini gösterirken, yükselmesi demir yüklenmesini ya da malnütrisyonu gösteriyor olabilir. Özellikle 200 mg/dl'nin altındaki transferrin değerleri malnutrisyonu göstermede oldukça değerlidir.

2.7. SEMPTOMLAR

KOAH'ın majör semptomları; öksürük, balgam ve nefes darlığıdır. Klinik olarak kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl içinde her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma şeklinde tanımlanır. Hasta tarafından genellikle sigara içmenin beklenen bir sonucu olarak algılanan öksürük sabahları şiddetlenen, prodüktif ve kronik karakterdedir. Balgam genellikle müsinözdür, ama alevlenmeler sırasında pürülansı ve hacmi artar. Kronik prodüktif öksürük havayolu obstrüksiyonu olmadan da tek başına gelişebilir. Dispne solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır ve en çok doktor başvurularına neden olan semptomdur. KOAH ilerledikçe, dispne daha az eforla gelişir ve bu efor dispnesi egzersiz sırasında ekspiryum sonu hacimdeki değişiklikler ile ilişkilidir (94,95). Ciddi dispne ile

başvuran KOAH'lılarda FEV1 değeri <%50 düzeyindedir. Göğüs ağrısı sıktır ve eşlik eden bir kalp hastalığına bağlı olabilir. İştahsızlık ve kilo kaybı ileri evre hastalıkta sık görülür ve solunum işindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (96).

2.8. KOAH'IN SİSTEMİK ETKİLERİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının patogenezinin pulmoner inflamasyonla sınırlı olmadığı gibi kliniği de akciğerle sınırlı değildir (97,98). Bu kronik hastalık diğer organ fonksiyonlarında klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olur ve bu nedenle artık sistemik hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemik etkiler inflamasyon, oksidatif stres, sitokinler ve nörohormonal değişikliklere bağlı gelişir. Kronik sistemik inflamasyon, özellikle ileri KOAH'lı olgularda birçok sistemik değişikliğe neden olmaktadır (Tablo 2.5). Bu sistemik değişiklikler sağkalım ve genel sağlık durumu ile korelasyon gösterir. Hastalığın sistemik etkilerinin bilinmesi erken tedavi ve böylece hastalığın komorbiditesinin ve mortalitesinin azaltılması açısından önemlidir.

TABLO 2.5. KOAH'ın sistemik etkileri

Kilo kaybı ve beslenme bozuklukları
• **Bazal metabolizma hızında artış**
• **Vücut kompozisyonunda değişiklikler**
• **Aminoasit metabolizmasında değişim**
İskelet kas kaybı
• **Kas kitlesinin kaybı**
• **Kas fonksiyonunda değişiklikler**
Diğer sistemik etkiler
• **Kardiyovasküler etkiler**
• **Sinir sistemi etkileri**
• **Kemik iliği etkileri**
• **İskelet sistemi etkileri**

Agusti ve ark.'dan adapte edilmiştir.(54)

2.8.1. KOAH'DA KİLO KAYBI VE BESLENME BOZUKLUKLARI

İleri evre KOAH ve kilo kaybı arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. KOAH'lılarda ortaya çıkan protein-enerji malnutrisyonu ilk olarak 19. yy sonunda Fowler ve Godlee tariflemiş ve takiben KOAH'lılarda kilo kaybı ve bunun prognoz üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaya başlamıştır. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda KOAH'lılarda yağsız beden kütlesi ve kilo kaybının fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (99). Celli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; yeni bir skorlama şekli (BODE indeksi) belirlemiş havayolu obstrüksiyonunun yanı sıra egzersiz kapasitesi, dispne düzeyi ve VKİ'nin prognozu belirlemede daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir (100). KOAH'lılarda beslenme yetersizliğinin azımsanmayacak düzeyde olduğu, malnutrisyonu olan KOAH'lıların %25-50'lere ulaştığı gösterilmiştir(101).

KOAH'lılarda nütrisyonel yetersizliğe birçok faktörün katkıda bulunduğu bilinmektedir;

- Yemek yeme eyleminin hastalarda dispneyi artırması nedeniyle KOAH'lılar daha az yeme eğilimindedirler. Ayrıca dolu mide özellikle amfizemlilerde zaten fonksiyonu bozulmuş olan diaframın haraketini kısıtlayarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır ve dispne hissini artırır. KOAH tedavisi için verilen beta-mimetik, teofilin gibi ilaçlar gastrik irritasyona yol açarlar. Ayrıca KOAH'lılarda peptik ülser prevelansı artmıştır ve beslenme üzerine olumsuz etki yaratmaktadır. KOAH'lılarda ileri evrede oluşan hipoksemi gastrointestinal mukozada etki gösterer besinlerin absorbsiyonunu azaltır (102).
- KOAH olgularında insulin, büyüme hormonu (GH), insüline benzeyen büyüme hormonu (IGF-1) gibi protein sentezini artıran anabolik hormonlar azalmıştır. Bu hormonel değişikliklerde beslenme bozukluğuna katkıda bulunmaktadır.

2.8.1.1. İstirahatte Enerji Gereksinimi (REE)

İstirahatte harcanan enerji artışı KOAH'lılarda izlenen kilo kaybında baskın mekanizma gibi gözükmektedir. İstirahatte enerji gereksinimi terimi, tamamen hareketsiz bir günde 24 saat boyunca harcanabilecek enerjiyi kalori olarak temsil etmektedir. Sedanter kişilerde günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %70'ini belirler. Günümüze kadar enerji gereksinimi birçok formülle hesaplanmaya çalışılmıştır (103). En sık kullanılan formül Harris-Benedict formülü olmuştur (Şekil 2.1). Ancak bu formülle hesaplanan istirahat enerji gereksiniminin indirekt kalorimetri ile ölçülen değerlerle kıyaslandığında %6-15 fazla tahmin ettiği görülmüştür (104).

HARRİS-BENEDİCT FORMÜLÜ (KALORİ/GÜN)
Erkeklerde; REE(kcal): (66,5 + 13,8 x kilo(kg))+ (5 x boy(cm))– (6.8 x yaş)
Kadınlarda; REE(kcal): (665 + 9,6 x kilo(kg))+ (1,8 x boy(cm))– (4,7 x yaş)

ŞEKİL 2.1. Harris-Benedict Formülü

Birçok çalışma ile KOAH'lılarda istirahat enerji gereksinimi (REE) başka bir deyişle bazal metabolizma hızının artmış olduğu gösterilmiştir. Total günlük enerji ihtiyacının büyük bir kısmını oluşturan REE artışı KOAH'lılarda kilo kaybını açıklayabilir. KOAH'lılarda yapılan çalışmalar; indirekt kalorimetri yöntemi ile ölçülen metabolizma hızının; boy, kilo, yaş ile hesaplanan beklenen metabolizma hızına göre oldukça yüksek bulunduğunu ortaya koymuştur (102). Yine ileri evre KOAH'lılarda solunum işi için gerekli enerji belirgin oranda artmıştır. Hormonal durumun bazal metabolizma hızı üzerine etkileri araştırılmış, yükselmiş noradrenalin düzeyinin istirahat enerji gereksinimini artırabileceği düşünülmüştür (105). KOAH

tedavisinin önemli komponentlerinden biri olan beta agonistlerin REE'yi artıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Ayrıca doku hipoksisinin de bazal metabolizma hızını artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (107). Doku hipoksisi ile seyreden diğer hastalıklardan kalp yetmezliğinde de aynı şekilde bazal metabolizma hızında artış izlenmektedir (108). KOAH'da stabil dönemde de görülen inflamasyon hipermetabolizmaya katkıda bulunan bir diğer faktördür. Proinflamatuar bir polipeptid olan TNF-α enerji tüketimini artıran; aminoasit mobilizasyonunu ve protein katabolizmasını artıran diğer sitokinlerin de salınımını tetikler. İstirahatte harcanan enerji miktarı yüksek tespit edilen KOAH'lıların; serum TNF-α düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (45). KOAH alevlenmeleri de metabolizmanın oldukça yükseldiği bir dönemdir ve birçok çalışmacı KOAH'lılarda kilo kayının bu ataklarda gerçekleştiğini savunmaktadır (102).

2.8.1.2. KOAH'lılarda Vücut Kompozisyonu ve Kas Kaybı

Özellikle ileri evre KOAH'lıların yaklaşık %50'sinde izlenen kilo kaybının nedeni büyük bir oranda kas kaybıdır. Yağ kitlesinde azalma daha az oranda izlenir (109). Belirgin kilo kaybı olmayan KOAH'lılarda dahi vücut kompozisyonunda değişiklik izlenebilir (46). Bu değişiklikleri görmek için ileri teknolojilere ihtiyaç vardır; dual-enerji X-Ray absorbsiyonu (DEXA) ya da bioelektriksel empedans ölçümü ile vücut kompozisyonu detaylı olarak incelenebilir. Bu teknolojiler ile KOAH'lıların normal kişilerle kıyaslanmasının yanı sıra kendi içlerindeki sınıflanması da detaylı olarak yapılabilir. Özellikle amfizemli olgularda yağsız vücut kitlesinin dolayısıyla kas kaybının kronik bronşitli vakalara göre oldukça fazla görüldüğü bilinmektedir (54).

Birçok çalışmada KOAH'lılarda görülen kilo kaybının özellikle ekstremitelerde gerçekleşen iskelete kas kaybı sonucunda oluştuğu bilinmektedir (110). Kas kaybı oldukça karmaşık patofizyolojik değişiklikler ile açıklanabilir; protein yıkımı ve yapımı dengesindeki bozukluk ve hücresel düzeydeki apopitoz bu fizyolojik değişikliklerin başında gelir (111). Kas kaybındaki santral sitokin TNF alfa'dır ve iskelet kasında protein kaybını direkt olarak indükleyebilir (112). Yine TNF alfa'nın reseptörlerine bağlanması ile apopitoz mekanizmaları harakete geçer. Kas kaybında

bir başka mekanizma ise TNF alfa / NF-κβ yolağının ROS (oksijen radikalleri sistemi) tarafından indüklenmesidir (113). Ayrıca epitel hücreler ve fibroblastlar da inflamatuar moleküller salgılayarak bu sürece katkıda bulunurlar (114).

KOAH'lılarda kas kaybının yanısıra kalan kasların fonksiyonunda da bazı değişiklikler oluştuğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki KOAH'lılar dispneden çok kas yorgunluğu nedeniyle egzersizden kaçınırlar (115). Kas fonksiyonunda bozulma intrinsik ya da ekstrinsik mekanizmalarla oluşabilir. İskelet kas mitokondrilerinde oluşan anormallikler ve kontraktil protein kaybı intrinsik mekanizmaları açıklarken; doku hipoksisi, asidoz ve hiperkapni kas disfonksiyonuna neden olan ekstrinsik durumlardır (116). Klinikte kas disfonksiyonuna neden olan bu mekanizmaların ayrımını yapmak pek mümkün değildir ancak KOAH'lılarda kas disfonksiyonunu açıklayacak birçok klinik mekanizma mevcuttur (Tablo 2.6). KOAH'lılar dispne nedeniyle sedanter yaşam şeklini tercih ederler (117). Bu nedenle kas kitlesindeki azalma ile birlikte kasta güç oluşturma mekanizması ve yorgunluğa karşı direnç azalır. KOAH'ta kas kontraksiyonu için gerekli olan glutamat hipoksi, kronik hiperkarbi ve laktik asidoz etkisiyle azalmıştır. İnflamasyon, hipoksi, artmış solunum frekansı kas lifleri arasında proteazların ve oksidanların artışına yol açar (118). Buna karşılık antioksidanlar azalmıştır. KOAH'ta sistemik olarak artan TNF-α, IL-6, IL-1 myoglobinin etkinliğini azaltır ve baskılar. Azalan myoglobin etkinliği sonucunda iskelet kasının diferansiyasyonu ve tamir mekanizması zayıflar. KOAH olgularında TNF-α ve IL-6 artışı, inflamasyon, oksidanların artışı, mitokondrilerde kalsiyumun azalması apoptozu başlatan nedenlerdendir. Sigara da kendi başına nöromüsküler bileşkeyi etkileyerek iskelet kas fonksiyonunu bozar (119).

TABLO 2.6. İskelet kas disfonksiyonuna neden olan potansiyel mekanizmalar

Sedanter yaşam	Anormal nitrik asit regulasyonu
Nutrisyonel değişiklikler/kaşeksi	Sigara
Doku hipoksisi	Genetik yatkınlık
Sistemik inflamasyon	Hormonal değişiklikler
İskelet kas kaybı	Elektrolit bozuklukları
Oksidatif stres	İlaçlar

Agusti ve ark adapte edilmiştir (54)

2.9. TANI YÖNTEMLERİ

2.9.1.SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, seyrinin ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır. Ekspiratuar akımın kısıtlandığı bir hastalık olduğundan FVC, FEV1 ve zorlu ekspiratuar akım hızlarında (PEFR, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) azalmalar saptanır. En sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV1'dir. FEV1 hastalığın izlenmesini sağladığı gibi hava yolu obstrüksiyonunun derecesini de belirler. FEV1/ FVC'nin FVC ile birlikte değerlendirilmesiyle obstrüktif ve restriktif hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılabilir (120).

Soluk Volümü (Tidal Volüm-VT) Sakin solunumda akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde 500 ml'dir.

Vital Kapasite (VK) Derin bir inspiryum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. İnspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümün toplamıdır.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV) Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar çıkartılan gaz hacmidir. Vital kapasitenin yaklaşık %25'idir.

İnspiratuar Kapasite (IK) Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir inspirasyonla akciğerlere alınabilen gaz hacmidir. Soluk volümü ve inspiratuar rezerv volümü içerir. Vital kapasitenin yaklaşık %75'ni oluşturur. KOAH'lı olgularda IK değeri azalır.

Fonksiyone Rezidüel Kapasite (FRC) Sakin solunum sırasında ekspirasyonun bitiminde akciğerler ve hava yollarında bulunan gaz hacmidir. Ekspiratuar rezerv volüm ile rezidüel volümün toplamıdır. İstirahat durumundaki sağlıklı bireyde, solunum kaslarının aktivasyonunun olmadığı ve solunum sisteminin elastik güçlerinin dengede olduğu akciğer volümüdür. KOAH'lı olgularda bu FRC değeri artar.

Total akciğer kapasitesi (TLC): Maksimum inspirasyon düzeyinde akciğerde bulunan hava volümüdür. VC+ RV içerir. Normal değeri 4-6 lt'dir.

Rezidüel Volüm (RV): Maksimal ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava volümüdür. Total akciğer kapasitesinin %25-30'unu oluşturur.

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. FVC sağlıklı kişilerde VK'den en fazla 200 ml daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında, zorlu ekspirasyon sırasında oluşan bronşiyal kollaps nedeni ile FVC ile VK arasındaki fark daha fazladır.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm-FEV1 Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. KOAH'lı olgularda FEV1 değeri düşer.

FEV1/FVC - Tiffeneau Indeksi: FEV1/FVC mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametredir. FEV1/FVC'nin beklenen değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. FEV1/FVC düşük iken FVC düşük değilse KOAH'lılarda olduğu gibi obstrüksiyonu işaret eder. FEV1/FVC normal iken FVC düşük ise restriksiyon, normalse normal spirogram olarak yorumlanır.

Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75) Zorlu ekspiryum manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25'i ile %75'nin arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarının göstergesi olarak kabul edilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının erken dönemlerinde bu parametre azalır.

Akım-Volüm Halkası Akım-volüm halkasında iki parametre ayrı ayrı ölçülür eş zamanlı kaydedilir. İki temel bölümü söz konusudur. Total akciğer kapasitesi (TLC) seviyesinde maksimum derinlikte, hızlı bir ekspiryumla rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar süren maksimum ekspirasyon eğrisi ve RV seviyesinden başlayan maksimum derinlikte, hızlı bir inspirasyonla TLC seviyesine kadar süren maksimum inspirasyon eğrisinden oluşur. İleri evre KOAH olgularında maksimum ekspirasyon eğrisinin efora bağlı bölümünde, FVC'nin ilk %25'indeki akım hızlarında da düşme izlenir.

Difüzyon Testi (DLCO): Difüzyon akciğerlerde gaz ve sıvı fazlar arasında, gazların parsiyel basınç farkı doğrultusunda olan elektrokimyasal bir olaydır. Difüzyon kapasitesi herhangi bir gazın birim zaman içinde (1 dakika), belirli bir basınç (1 mmHg) farkıyla alveolokapiller membrandan geçen miktarıdır (ml); ml/dk/mmHg ile ifade edilir (121). Difüzyon kapasitesinde standart olarak kullanılan gaz CO'tir. CO difüzyon kapasitesi ölçümü için birçok test kullanılmasına karşın, en sık kullanılan teknik tek nefes (single breath) CO testidir. ATS de yalnız bu testi önermektedir. İstirahat halinde bir kişide DLCO genellikle 25 ml CO/dk/mmHg civarındadır.

Cinsiyet, boy, yaş için beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilir. Ölçülen DLCO değerinin, beklenenin % 81-140'ı olması normal sayılır. Yüzde 61-80 olduğu zaman hafif, % 42-60'ı olduğu zaman orta, % 40'ın altında olduğu zaman ileri derecede azalma bulunduğu kabul edilir (121). DLCO ölçümünü etkileyen faktörler; yaş, boy,

vücut yüzey alanı, akciğer volümü, hemoglobin ve hematokrit düzeyi, alveolar parsiyel O2 basıncı ve yükseklik, karboksihemoglobin ve sigara içimi, hastanın pozisyonu, diurnal varyasyon, alveolar parsiyel CO2 basıncı, egzersiz, gebelik ve etnik grup olarak özetlenebilir (122). Amfizemde alveolar-kapiller yatak kaybına bağlı difüzyon kapasitesi azalmıştır. Difüzyon kapasitesi ölçümü, hafif dereceli amfizemi yansıtamadığı ve özgül bir test olmadığı halde, amfizemin varlığının ve şiddetinin en iyi fonksiyonel parametresidir. DLCO, amfizemi astımdan ayırmada klinik önem taşır. DLCO astımda normal, hatta yüksek bulunur.

MIP-MEP (Maksimum İnspiratuar Basınç-Maksimum Ekspiratuar Basınç): Solunum kas gücünün indirekt olarak en kolay değerlendirilebileceği non-invazif testlerdir. Ağız içi basıncının ölçümü esasına dayanır. Kişi TLC seviyesine kadar inspirasyon yapar ve hızlıca ölçüm cihazına üfler. Bu arada elde edilen ve en az 1 saniye tutulabilen en yüksek basınç, maksimal ekspiratuar basıncı verir. Daha sonra hastadan RV düzeyine kadar ekspirasyon yapması ve ölçüm aletinin içinden derin bir inspirasyon yapması istenir; bu arada elde edilen ve en az 1 saniye tutulabilen en düşük basınç ise maksimum inspiratuar basıncı verir. MIP, inspirasyon kas larının gücünü ölçer. Nöromüsküler hastalıklarda, diafragma hastalıklarında, göğüs duvarı ve vertebra deformitelerinde ve hiperinflasyonda azalır. MEP ise ekspiratuar kas gücünü gösterir, nöromüsküler hastalıklarda ve karın kas fonksiyonlarının etkilendiği durumlarda azalır.

2.9.2. ARTERYEL KAN GAZLARI

İleri evre KOAH'ta arterial kan gazı ölçümü önemlidir. Bu test, FEV1 değeri beklenenin % 40'ın altında olan hastalarda ya da solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündürecek klinik bulgulara sahip hastalarda yapılmalıdır. Solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları santral siyanoz, ayak bileğinde şişme ve juguler venöz basınçta artmadır. Hiperkapninin klinik bulguları, akut alevlenme dışında, büyük oranda özgül değildir. Solunum yetmezliği, deniz seviyesinde oda havası solurken PaO2'nin 60 mmHg'nın altında olması (PaCO2 45 mmHg'nın üzerinde olsun ya da olmasın) şeklinde tanımlanır. Arteryel kan gazlarının ölçümü, arter ponksiyonuyla gerçekleştirilmelidir, arterial oksijen

satürasyonu (SaO2) tayini için kullanılan parmak ya da kulak oksimetresi daha az güvenilir kabul edilmektedir (123).

2.9.3. BODE İNDEKSİ

KOAH'lı hastaların sınıflandırılmasında, günümüze kadar gelen rehberlerde havayolu obstrüksiyonunu yansıtan bir parametre olan FEV1 kullanılmıştır (124). Halbuki hipoksi veya hiperkapni, yürüme mesafesi kısalığı, dispne derecesi ve düşük VKİ gibi faktörler de KOAH'lı hastalarda ölüm riskini artırmaktadır (125). Çok boyutlu bir evreleme sistemi olan BODE indeksinin KOAH'lı hastaların solunumsal ve sistemik semptomlarını FEV1'e göre daha iyi kategorize ettiği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (126). BODE indeksi vücut kitle indeksi (VKİ) (B), havayolu obstrüksiyonu derecesi (O), dispne derecesi (D) ve egzersiz kapasitesi (E) parametrelerinin bir araya gelmesinden oluşmaktadır.

(B) için Kg/m2 cinsinden VKİ hesaplanmaktadır. Solunum fonksiyon testindeki postbronkodilatör FEV1 (% beklenen), havayolu obstrüksiyonu derecesi (O) olarak kullanılmaktadır. MMRC dispne skalası kullanılarak dispne derecesi belirlenmekte (D) ve 6 dakikalık yürüme testi sonucundaki yürüme mesafesi metre cinsinden alınarak egzersiz kapasitesi (E) olarak kullanılmaktadır. Daha sonra Tablo 2.7'de görüldüğü şekilde BODE indeksi puanlaması yapılmaktadır.

TABLO 2.7. Değişkenler ve BODE İndeksinin Puanlaması

Değişkenler	**BODE İndeks puanları**			
	0	1	2	3
FEV1 (%pred)	≥65	50-64	36-49	≤35
Altı dakika yürüme mesafesi (m)	≥350	250-349	150-249	≤150
MMRC dispne skalası	0-1	2	3	4
***VKİ (kg/m^2)**	>21	≤21		

***VKİ: Vücut kitle indeksi**

2.9.4. EGZERSİZ KAPASİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik pulmoner hastalıklarda egzersiz kapasitesinde azalma önemli bir klinik sonuçtur. Egzersiz toleransı KOAH hastalarında bozulmuştur ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (127).

Egzersiz kapasitesindeki kısıtlılığının nedeni multifaktöriyeldir. Çoğunlukla ventilasyondaki sınırlamalar, akciğer gaz değişim kapasitesinde azalma ve bunun neden olduğu artmış ventilasyon ihtiyacı, dinamik hiperinflasyon ve dispne nedeniyle fonksiyonel egzersiz kapasitesi kısıtlanır (128). Periferik kas disfonksiyonu ve bacakta güçsüzlük ile sonuçlanan kondisyonsuzluk KOAH'lı hastalar sedanter yaşamı ve kolay gelişen dispne nedeni ile aktivite düzeyleri belirgin şekilde düşer. Bu durum ciddi bir kısır döngüye yol açmaktadır. Yine KOAH'lılarda iskelet kas miyopatisi, oral steroid kullanımına bağlı olarak şiddetlenerek egzersiz intoleransına neden olan diğer bir etkendir (110). Egzersiz kapasitesindeki bozulma mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (129).

2.9.4.1. Altı Dakika Yürüme Testi

1976 yılında ilk olarak, Mc Gavin ve Copper tarafından sağlıklılarda tanımlanmış olan 12 dakika koşu testi modifiye edilip, KOAH'lı hastalarda yürüyüş testi olarak kullanılmıştır. Hastalardan en az 30 metre uzunluğundaki bir koridorda orijinali 12 dakika (130) ve günümüzde tercih edilen 6 dakikada yürüyebildikleri kadar hızla yürümeleri istenir. Devam edemeyeceklerini düşündüklerinde durmalarına izin verilir, yeniden başlayabileceklerini hissettiklerinde tekrar başlamaları söylenir. Testin başında ve sonunda dispne hissi kaydedilir. Oksijen satürasyonu ve kardiyak frekans da taşınabilir bir pulse oksimetre kullanılarak kaydedilir. Yürünen mesafe metre olarak kaydedilir. Hastanın hem dinlenme süresi hem de dinlenme için harcadığı süre not edilir. Egzersiz sırasında oksijen kullanan hastaları test sırasında da oksijen alması tavsiye edilir. Uygulayıcı tarafından mobil oksijen ekipmanları taşınabilir. Yürüme desteğine ihtiyacı olan hastalar''walker''kullanabilir. Uygulayıcı test sırasında hastaya eşlik ediyorsa hastanın adımlarını etkilememek için hastanın

arkasından yürümeli ve test sırasında teşvik edici sözler söylemelidir (gayet iyi, devam edin, çok iyi gidiyorsunuz gibi). Standardizasyon ve tekrarlanabilirlik dikkate alındığında, yürüyüş sırasında destek ve sirküler süreç tekrarlanabilir test düzeyini iyileştirmiştir (131). Veri kaydedilmeden önce en azından bir veya daha fazla yürüyüş yapılmalıdır. Test yürüyüşü sonrası hastanın mutlaka dinlendirilmesi gerekir.

6 dakika yürüme testi KOAH'lılarda mortalitenin (132) ve sağlık durumunun (133) önemli bir prediktörüdür. Bu test pulmoner hipertansiyon tedavi çalışmalarında standardize sonuç ölçümü olarak kullanılmaktadır ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara uygulanmaktadır.

Her egzersiz testinde olduğu gibi KOAH alevlenmelerinde veya hastanın başka ciddi bir komorbiditesinin olduğu durumda yürüme testi önerilmez. Test koridorda belirlenen bir mesafe, uygun zaman ayarlayıcı, pulse oksimetre ve Borg dispne anketini (Tablo 2.8) gerektirir. Hastalar için öncesinde pratik yürüyüş ve uygulayıcının teste aşina olması önerilir. Testin maliyeti göreceli olarak düşüktür ve uzman olmayan kişilerce uygulanabilir.

Tablo 2.8. Borg Skalası

0 hiç yok
0,5 çok çok az
1 çok az
2 az
3 orta
4 biraz ciddi
5 ağır
6
7 çok ağır
8
9
10 çok çok ağır

2.9.5. Dispne Değerlendirilmesi

KOAH'da sık görülen bir semptom olan dispne, solunumun bilinç düzeyine gelmesi, solunumun anormal ve rahatsız edici bir his olarak algılanmasıdır. Dispne hastayı hekime getiren en sık semptomdur. Yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, bireysel farklılıklar ve sosyokültürel faktörlerin dispnenin algılanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. KOAH'ta dispne, egzersiz kapasitesini kısıtlayan en önemli semptomdur. KOAH ilerledikçe, dispne daha az efor ile gelişir ve bu efor dispnesi egzersizde ekspiryum sırasındaki hacimdeki değişiklikler ile ilişkilidir (95). Hastalar genellikle doktora akciğer fonksiyonlarının %50'sini kaybettikten sonra ve dispne göreceli olarak hafif eforla gelişmeye başladığında başvururlar (134).

Nefes darlığı ile hastalığın şiddeti arasındaki uyumsuzluk dispnenin değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Dispne veya nefessizlik hissi uyarı-yanıt ilişkisi prensipleri temel alınarak ölçülebilir. Dispne düzeyini ölçmek için çeşitli anket ve skalalar oluşturmuştur (135). Klinik yaklaşımlarda dispne ölçümü için iki farklı yaklaşım kullanılmıştır. Bunlar; günlük yaşam aktivitelerine göre klinik derecelendirme (indirekt yöntemler) ve egzersiz sırasında (direkt yöntemler) derecelendirmedir. Direkt yöntemler hastanın algıladığı nefes darlığı şiddetini belirlemek için kullanılırken, indirekt yöntemler dispneye bağlı fonksiyonel kısıtlama ile ortaya çıkan şiddeti derecelendirmeyi sağlar (Tablo2.9) (136) .

Dispneyi doğrudan değerlendirmeyle ölçmenin temel olarak iki önemli hedefi vardır.

1. Daha hafif derecede dispnesi olan hastaları daha ağır derecede dispnesi olan hastalardan ayırt etmek,

2. Zaman içinde veya çeşitli tedavi protokolleri sonrası dispnenin derecesinde gelişen değişiklikleri değerlendirmek (137).

TABLO 2.9. Modifiye "Medical Resarch Council (MRC) " dispne skalası.

Evre 1	Ağır efor dışında solunum sıkıntısı yok
Evre 2	Yokuş yukarı çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
Evre 3	Düz zeminde kendi yaşıtlarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken (bir mil sonra veya 30 dakika sonra) durmak zorunda kalmak
Evre 4	Düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes darlığı nedeniyle durmak zorunda kalmak
Evre 5	Evden çıkmak veya giyinmek gibi aktiviteler sırasında belirgin nefe darlığı olması

2.9.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

1980'li yılların başından bu yana kronik solunum yolu hastalıklarında yaşam kalitesi ölçümünün önemi ön plana çıkmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi sıklıkla bir klinik sonuç olarak kabul edilir, oysa medeni durum, gelir düzeyi, iş tatmini, sosyal olanaklar gibi sağlık dışındaki pek çok faktör ile etkilenir.

KOAH'ta hastalık ilerledikçe hava yolu obstrüksiyonu şiddetinde artma ve dispne, yorgunluk gibi semptomlarda giderek kötüleşme söz konusudur. Semptomlar, genellikle merdiven inip çıkma, yürüme banyo yapma ve hatta yemek yeme gibi daha az efor gerektiren günlük aktivitelerin güçleştiği noktaya kadar ilerler (138).

KOAH'lı hastaların günlük yaşam aktiviteleri düzeyinin ölçülmesi ve etkileyen değişkenlerin belirlenmesi, fonksiyonel kapasiteyi arttıracak uygulamaların geliştirilmesi için yön gösterici olabilir (139).

Yaşam kalitesi;''kişinin kendi durumunu kendi kültürü ve değerleri yargıları ile algılama biçimidir''olarak tanımlanabilir. Fiziksel ve ruhsal sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre etkenleri, aktiviteler, alışkanlıklar ve beklentiler bu tanımlamalar içinde yer

alır. Yaşam kalitesi ve sağlık durumu ölçümleri birbiri içinde yer aldığından''sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK)''terimi de kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirme, kişilerin var olan sağlık durumlarını kendilerinin tanımlamasına dayalı anketle değerlendirme yöntemidir. Subjektif bir yöntem olup fizik muayene ve laboratuar değerleri ile farklılık gösteren sonuçlar ortaya çıkabilir.

2.9.6.1. Saint George Solunum Anketi

(Saint George Respiratory Questionnaire-SGRQ)

KOAH ve astımlı hastalarda en yaygın kullanılan güvenirliliği ve geçerliliği gösterilmiş bir ankettir. 1992 yılında PW Jones tarafından geliştirilmiştir. Yaklaşık 15 dakika içerisinde doldurulabilen 76 sorudan oluşur. Solunum semptomlarını (dispne, öksürük, balgam, wheezing, şiddet ve sıklığını), aktivite durumunu (nefes darlığı yaratan fiziksel fonksiyonlar, ev işleri, hobiler) ve hastalığın etkisini (sosyal aktiviteler ve psikolojik durum) değerlendiren üç alt gruptan oluşur. Bilgisayar tarafında hesaplanan bir puanlama sistemine sahiptir. 0-100 arasında puanlanır. 100 en kötü puandır. Hastalık şiddetini detaylı ve yüksek duyarlılıkla belirleme şansı verir. Türkçeye çevrilmiştir (140). Normal kişiler için bir veri tabanı mevcuttur, daha yüksek skorlar hastalıktaki kötüleşme ve semptomlarda artışı ifade eder. Her skor için 4 ünite değişim klinik olarak anlamlıdır (KAD). KOAH'da güvenilirliği ve yanıt verebilirliği iyidir. Yüksek SGRQ puanlarının, sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141). KOAH'ta hastalığa özel olarak en sık kullanılan yaşam kalitesi anketi SGRQ'dir. SGRQ, ayırt edici (hastalar arasındaki farklı şiddet düzeylerini ayırt edebilen) ve tanımlayıcı (hastalığın progresyonu veya tedaviyle oluşacak değişiklikleri saptayabilen) özelliklere sahiptir.

2.9.7. İSTİRAHATTE HARCANAN ENERJİ ÖLÇÜMÜ

2.9.7.1. İndirekt Kalorimetri

Enerji tüketimi kalorimetri ile ölçülür. Hava geçirmeyen yalıtılmış bir yaşam bölgesinden oluşan kalorimetri ile ısı ölçümü direkt ölçülebilir ve buna direkt kalorimetri denir. Oldukça güvenilir olan bu yöntem pahalı ve kullanışsızdır. Bu nedenle indirekt kalorimetri kullanımı gündeme gelmiştir. Biyolojik oksidasyon ürünlerinin veya kullanılan oksijenin ölçümü ile enerji ölçülebilir. Alınan oksijen o andaki gereksinim için tüketildiğinden birim zamanda tüketilen O_2; üretilen enerji ile orantılıdır. İstirahatte enerji harcamasını ölçmek için kullanışlı bir yöntemdir kişi oda havasını inhale eder; alınan hava ve verilen havanın kompozisyonları arasındaki farkın analiziyle vücutta serbestleşen enerji öğrenilir. Günümüzde O_2 kullanımı daha çok bilgisayar destekli açık devre spirometri ile ölçülmektedir. Başa yerleştirilen özel bir donanım ya da maske ile inspire edilen hava hacmi, elektronik gaz analizatörü ile ekspire edilen O_2 ve CO_2 konsantrasyonları ölçülür. Bilgisayar birim zamanda kullanılan O_2 ve üretilen CO_2 hacimlerini hesaplayacak şekilde programlanmıştır (142). Direkt ve indirekt kalorimetri metodları ile bulunan sonuçlar birbiriyle uyumludur. İndirekt kalorimetride üretilen CO_2 ve tüketilen O_2 ile istirahat enerji gereksinimi (REE) hesaplanabilir (143,103). İlk kez 1949'da Weir tarafından kullanılan bir formül günümüzde basitleştirilmiş haliyle kullanılmaktadır (144). (şekil 2.2)

REE = 1,44 X [3,9 X (VO2) + 1,1 X (VCO2)]		
REE: kalori/gün	**VO2: ml/dk**	**VCO2: ml/dk**

Şekil 2.2. Kısaltılmış Weir formülü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları KOAH polikliniğine Ocak 2009 ve Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran stabil dönemdeki, 40 KOAH'lı olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tümü erkekti. Hastaların tanısı klinik, radyolojik ve spirometrik testlerle GOLD kriterleri doğrultusunda konuldu. Hastaların evrelendirilmesi yine GOLD'a göre yapıldı (Tablo 3.1) (1).

Tablo 3.1. Hastaların evrelendirilmesi

EVRE	**SEMPTOMLAR**	**SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ**	
		FEV1/FVC	**FEV1(%beklenen)**
Evre1:Hafif KOAH	Kronik semptom var veya yok	< %70	>%80
Evre2: Orta KOAH	Kronik semptom var veya yok	< %70	%50-%80
Evre3: Ağır KOAH	Kronik semptom var veya yok	< %70	%30-%50
Evre4:Çok Ağır KOAH	Kronik semptom, solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği	< %70	<%30

.

Çalışmaya kırk yaşından büyük, 10 pk-yıl'dan fazla sigara içme öyküsü olan KOAH tanı kriterlerine uygun, GOLD rehberine göre hava akım kısıtlanması olan ve son 4-6 hafta içinde atak tariflemeyen, stabil hastalar dahil edildi.

Akut myokard enfarktüsü, semptomatik aritmi, kontrol altında olmayan kalp yetmezliği gibi ciddi kardiovasküler hastalığı olanlar, eşlik eden malignitesi olanlar, 6 dakika yürüme testine engel olacak fiziksel kusuru olanlar, son 4 hafta içinde akut alevlenme yaşamış ya da yaşıyor olanlar, tiroid fonksiyon testleri normal sınırların dışında olanlar, teofilin düzeyi normal sınırların üzerinde olanlar ve mental olarak çalışmaya uyum gösteremeyen hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

İlk başvuruda hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, çalışmaya uygunlukları değerlendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara onam formu doldurtuldu. Çalışmaya uygunluklarını belirleyebilmek amacıyla teofilin ve TSH düzeyini saptamak için venöz kan alındı. Teofilin ve TSH düzeyleri normal olan ve diğer çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan olgular 2. vizite çağrıldı. Planlanan tüm diğer tetkikler 2. vizitte yapıldı.

Olguların detaylı anamnezi alınarak, hastalık süreleri, sigara öyküleri, son 1 yıl içinde akut atak ile hastaneye başvuru öyküleri, bronkodilatör kullanımı ve eşlik eden hastalıkları sorgulandı.

Boy(m), kilo(kg), VKİ(kg/m²) ve Bioelektriksel Empedansmetre ile vücut kompozisyonu (yağsız vücut kitlesi; yağ kitlesi) ölçümü yapıldı.

Olgulardan kliniğe 12 saatlik açlık sonrası başvurması istendi ve başvuruda ilk olarak istirahatte harcanan enerji düzeyleri ölçüldü. Oda havasında arter kan gazları alındı. Solunum fonksiyon testleri (akım hızları, akciğer volümleri, solunum kas gücü ve difüzyon kapasitesi) uygulandı. Laboratuar testleri için venöz kan alınarak tam kan, CRP, fibrinojen, transferin ve fibrinojen düzeyleri bakıldı. Alınan venöz kandan 1 tüp ayrıldı, santrifüj edilerek serumu ayrıştırıldı (daha sonra TNF-α ve IL-6 düzeyleri ölçülmek üzere) 30 dakika içinde -80 ºC'deki soğutucuya kaldırıldı. Olguların yaşam kalitelerinin belirlenmesi için St George solunum anketi uygulandı. MRC ve BODE

indeks skorları hesaplandı. Olguların 6 dakika yürüme mesafesi ölçüldü, egzersiz öncesi ve sonrası kalp hızı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı değerleri kaydedildi.

3.2. VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN BELİRLENMESİ

Hastaların vücut kompozisyonu; single-frequency (50 kHz) biyoelektrik empedans analizatörü (Tanita Body Fat Analyser, model TBF 300) ile ölçüldü. Yağsız vücut kitlesi ve yağ kitlesi kaydedildi.

3.3. BAZAL METABOLİK HIZ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan olguların bazal metabolik hızları indirekt kalorimetri olarak kullanılan Vmax 229 Pulmonary Function / Cardiopulmonary Exercise Testing Instruments (Sensormedics, Bilhoven, Netherland) ile değerlendirildi. En az 12 saatlik açlık ve minimum efor sonrası sonrası; sabah 8:00-8:30 arasında hastalar sessiz, loş ve yaklaşık 21-22 derece sıcaklıktaki bir odada 30 dakika yatar pozisyonda dinlendirildi. Uyumamaları ve haraket etmemeleri hatırlatıldı. Yine yatar pozisyonda, yüz maskesi (Hans Rudolph mouth breathing two-way nonrebreathing mask Kansas City, Missouri U.S.A.) yardımı ile ekspiryum ve inspiryum havasındaki sırasıyla karbondioksit ve oksijen değerleri 30 dakika boyunca sabit bir düzeye gelinceye kadar takip edildi. Sonrasında, 5 dakika boyunca, 30 saniyelik aralıklarla bu değerler ml/dk olarak kaydedildi. Kısaltılmış Weir denklemi istirahatte harcanan enerji kcal/gün olarak hesaplandı (144). Günümüze kadar istirahatte harcanan enerjiyi tahmin etmek için birçok formül geliştirilmiş ancak 1919'da Harris ve Benedict tarafından cinsiyet, yaş, boy ve kullanarak oluşturulan formül kabul görmüştür (Şekil 2.1). Ölçülen metabolik hızın Harris-Benedict formülüne göre hesaplanan değere oranı olguların hipermetabolik olup olmadıklarını değerlendirmekte kullanılmıştır. Yapılan nomogram çalışmalarında, olguların %95'inin REE/REE-HB oranı %110 altında bulunduğu için; bu oranın üstünde olan değerlerde hipermetabolik durum gündeme gelmiştir. Günümüze kadar yapılan

çalışmalarda bu değer kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda %110 değerini kullanarak olgularımızı hipermetabolik ve normometabolik olarak gruplandırdık.

3.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Spirometrik incelemelere başlarken olguların yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Olguların test öncesi, 24 saat sigara içmemesi, 4 saat süreyle alkol almaması, 30 dakika önce ağır egzersiz yapmaması, dar giysi giymemesi, 2 saat önce ağır yemek yememesi, test öncesi 4 saatlik süre boyunca kısa etkili bronkodilatör almamasına dikkat edildi. Teste başlamadan olgular 5-10 dakika dinlendirildi ve testler detaylı olarak anlatıldı.

Zorlu ekspirasyon manevraları sırasında olgular oturtuldu ve tüm manevralar üç kez tekrarlandı. Karşılaştırma amacıyla aynı cihazlar kullanıldı. Spirometrik testler, dinamik çalışma, statik akciğer volümleri, gaz transfer testleri sırasıyla yapıldı.

Olguların ekspiratuar akım hızları, maksimum solunum kapasitesi, akciğer volümleri, difüzyon kapasitesi, maksimal ağız basınçları ölçüldü. Ekspiratuar akım hızları, Vmax 229 Pulmonary Function / Cardiopulmonary Exercise Testing Instruments (Sensormedics, Bilhoven, Netherland) ile istirahatte ölçüldü Test dik oturur pozisyonda ve bir burun mandalı ile kapalıyken yapıldı. Dinamik spirometri ile ventilatuar kapasite değerlendirildi. Derin inspirasyon sonrası zorlu, hızlı ve derin ekspirasyon manevrası yaptırıldı. Akım volüm ve volüm zaman eğrileri ile FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75, FEF 25, FEF 50, FEF 75, PEF değerleri elde edildi. Değerler referans denklemi ile beklenenin yüzdesi olarak hesaplandı (124).

Akciğer kapasiteleri (TLC, FRC, VC, IC) ve volümlerini (TV, ERV, IRV, RV) hesaplamak için Vmax 229 Pulmonary Function / Cardiopulmonary Exercise Testing Instruments (Sensormedics, Bilhoven, Netherland) ile açık sistemle nitrojen doyurulma yöntemi kullanıldı.

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) single breath (tek soluk) yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemle dik oturur pozisyonda burun klipsi olan hastaya cihazın ağız

parçasından tidal volüm seviyesinde dört kez solunum yaptırıldı. Önce yavaş bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar soluk verildi. Sonra total akciğer kapasitesine kadar olgunun düşük konsantrasyonda (%0,3) CO, %10 Helyum (He), %21 O_2 içeren karışından maksimum inspirasyon yapması sağlandı. Derin bir inspirasyondan sonra 10 saniye solu tutuldu ve bu sürenin bitiminde yapılan ekspirasyon sonrasında işlem sonlanana kadar normal soluk alıp vermesi söylendi. Soluk havası analizörden geçerek CO konsantrasyonu ölçüldü. İnspire edilen hava ve ekspire edilen havadaki CO konsantrasyon değerlerinden kana transfer olan CO miktarı hesaplandı. ATS standardizasyon önerileri esas alındı (13).

3.5. ARTER KAN GAZLARI

Radial arterden heparinle yıkanmış enjektör ile alınan kan örneği COBAS B 221 (USA) arter kan gazı analizatörü ile değerlendirilerek istirahatte, oda havasında arter kanından pH, parsiyel oksijen basıncı (PO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2), oksijen saturasyonu (SaO_2) ölçüldü.

3.6. DİSPNE SKALALARI

Efor öncesi ve sonrası dispne şiddeti BORG skalası ile değerlendirildi. BORG skalasında egzersiz sırasında eforun ölçülmesi için, her sayı giderek artan dispne şiddetine göre düzenlenmişti ve hiç nefes darlığının olmadığı 0'dan, maksimum nefes darlığının olduğu 10'a kadar uzanan bir skalaydı.

Olguların Modifiye Medical Research Council (MMRC) skalasına göre evreleri kaydedildi. Kg/m^2 cinsinden VKİ, solunum fonksiyon testindeki postbronkodilatör FEV1 (% beklenen), modifiye MRC dispne skalası değeri ve 6 dakikalık yürüme testi sonucundaki yürüme mesafesi metre cinsinden alınarak BODE indeksi hesaplandı.

3.7. YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Solunum semptomlarını, aktivite durumunu ve hastalığın etkisini değerlendiren üç alt gruptan ve 76 sorudan oluşan bu test araştırıcı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. SGRQ hasta istirahat halindeyken testlere başlanmadan önce yapıldı. Cevaplar evet-hayır ve doğru-yanlış biçiminde olan bu ankette her bir yanıtın belirlenmiş olan ağırlıklı puanı toplanarak skorlama yapıldı. 0-100 arasında puanlandı. Skorun yüksek olması değerlendirilen alanlarda yaşam kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

3.8. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Çalışmaya alınan hastalara test öncesi bilgi verilerek egzersiz detaylı olarak anlatıldı ve rahat giysiler ile yürümeye uygun ayakkabılar giymesi önerildi. 20 metrelik koridor boyunca yürüyebildiği en yüksek hızda yürümesi istenen hastalara devam edemeyeceklerini düşündüklerinde yavaşlayabilecekleri, durabilecekleri, iyi hissettiklerinde yeniden başlayabilecekleri anlatıldı. Altı dakika içinde maksimum yürüme mesafesi metre cinsinden ölçüldü. Egzersiz öncesi ve bitişinde BORG skalası kullanılarak dispne derecesi skorlandı. Testin başında ve sonunda transkütan oksijen saturasyonu, kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test sırasında taşınabilir oksijen sistemi ihtiyacı olan hasta olmadı.

3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) 11,0 for Windows kullanıldı. Çalışmada değişkenlerin dağılımılarının değerlendirilmesi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± standart sapma; normal dağılmayan veriler için ortanca ve minimum-maksimum; nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık 0,05'in altında olan p değerleri olarak kabul edildi.

Bağımsız iki grup arasındaki fark; normal dağılım gösteren değişkenler için Student's T-test ile, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney-U testi ile hesaplandı.

Çalışmada iki değişken arasındaki ilişki; Pearson (veriler düzgün dağılım gösteriyorsa) ve Spearman (düzgün dağılmayan veriler için) korelasyon katsayısı ile ifade edildi.

4. BULGULAR

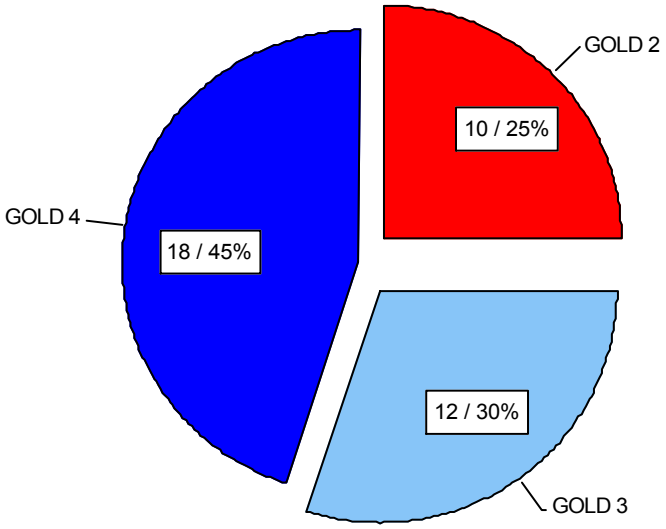
Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun tümü erkekti ve yaş ortalaması 62,82±8,47 idi, olguların yaşları 44 ile 82 arasında değişiyordu. Olgularınn genel özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.Olguların genel özellikleri

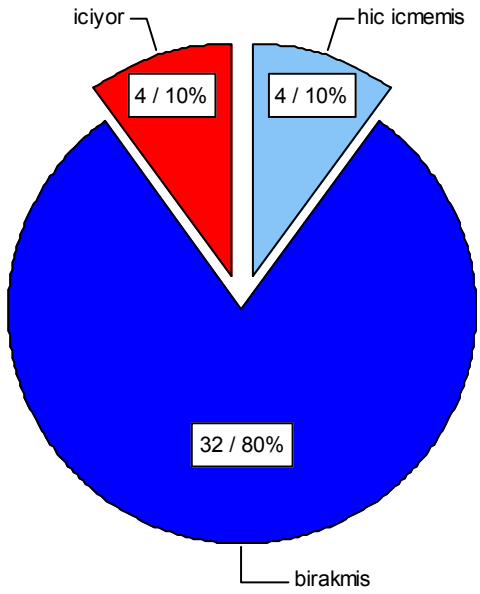
Özellikler	Ortalama ± SD
Yaş	62,82±8,47
Hastalık Süresi (yıl)	10,12±6,50
Sigara (paket-yıl)	51,53±34,48
Alevlenme Sayısı/yıl	1,17±1,43

KOAH'lı olgular GOLD'a göre evrelendirildiğinde 10 (%25) olgunun orta (evre 2), 12 (%30) olgunun ağır (evre 3), 18 (%45) olgunun çok ağır (evre 4) olduğu görüldü (Şekil 4.1).

Olguların 4(%10)'u hiç sigara içmemişti, 4(%10)'u halen sigara içmeye devam etmekteydi, 30 (%80) olgu ise sigara içmiş ve bırakmıştı (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Olguların GOLD evrelerine göre dağılımı



Şekil 4.2. Olguların sigara içme durumuna göre dağılımı

Olguların tümü uygulanan tüm testleri tamamladı ancak evre 4 olan 1 olgu statik akciğer volümleri için yapılan teste uyum gösteremedi. Bu olgu istatistiksel karşılaştırmaların dışında bırakıldı. Olguların solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı değerleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Olguların ortalama altı dakika yürüme mesafesi 444,55±96,30 metre olarak bulundu.

Tablo 4.2. Olguların solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri

Parametreler	**Ortalama ± SD**
FEV1(L)	1,22±0,47
FEV1%	42,43±13,90
FVC(L)	2,38±0,81
FVC%	63±17
VC(L)	2,8±0,80
VC%	76±24
TLC(L)	7,03±1,48
TLC%	110±19
RV(L)	4,08±1,14
RV%	204±168
RV/TLCO	59,00±8,69
IC(L)	2,06±0,60
DLCO%	78,56±26,56
DLCO/VA	91,15±28,62
MIP (cmH_2O)	82,53±20,79
MEP(cmH_2O)	59,71±13,17
pO_2 (mmHg)	60,62±12,15
$pC0_2$ (mmHg)	39,43±7,83
pH	7,41±0,03
Saturasyon %	88,47±6,61

Olguların MRC, BODE indeksi, St George yaşam kalitesi skorlarının, minimum, maksimum ve ortanca değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

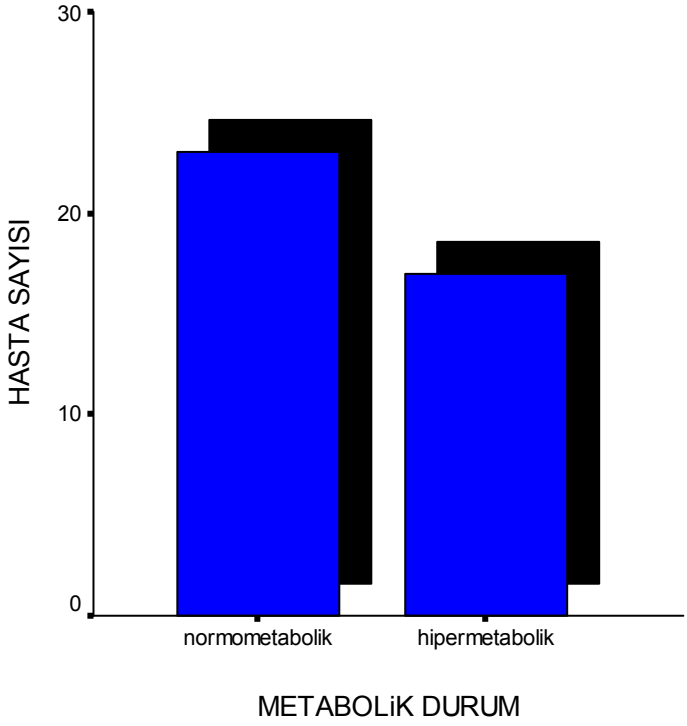
Tablo 4.3. Olguların dispne ve yaşam kalitesi skorları

Skorlar	Ortanca (minimum-maksimum)
BODE İNDEKSİ	3(0-7)
MRC DİSPNE SKORU	2(1-3)
SGRQ SEMPTOM SKORU	40(0-95)
SGRQ AKTiViTE SKORU	59(5-99)
SGRQ ETKiLENME SKORU	30(1-80)
SGRQ TOPLAM SKOR	39,5(0-87)

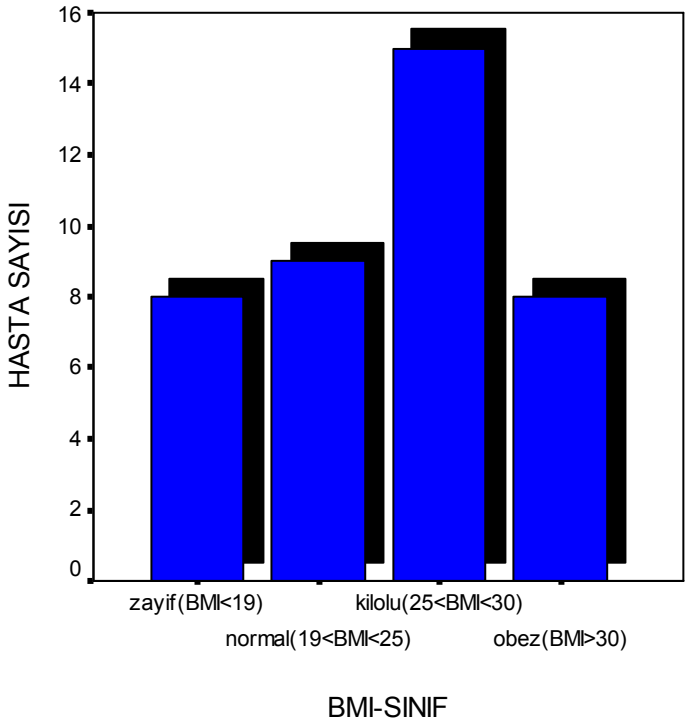
Olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Olguların 23 (%57,5)'u normometabolik; 17(%42,5)'u hipermetabolik idi (şekil 4.3). Olguların BMI'ya göre dağılımı şekil 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri

Parametreler	Ortalama ± SD
REE(kcal)	1571,40±264,84
REE-HB(kcal)	1489,32±32.0
REE/REE-HB	105,42±13,74
BMI(kg/m²)	25,77±5,08
FFM(kg)	54,7±8,0
FFMI(kg/m²)	19,32±2,63



Şekil 4.3. Olguların metabolik durumlarına göre dağılımı



Şekil 4.4. Olguların BMI'ne göre dağılımı

Olguların kan bulgularından sadece IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde cut-off değerinden yüksek bulundu (p=0,001). Olguların kan parametreleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Olguların kan parametreleri

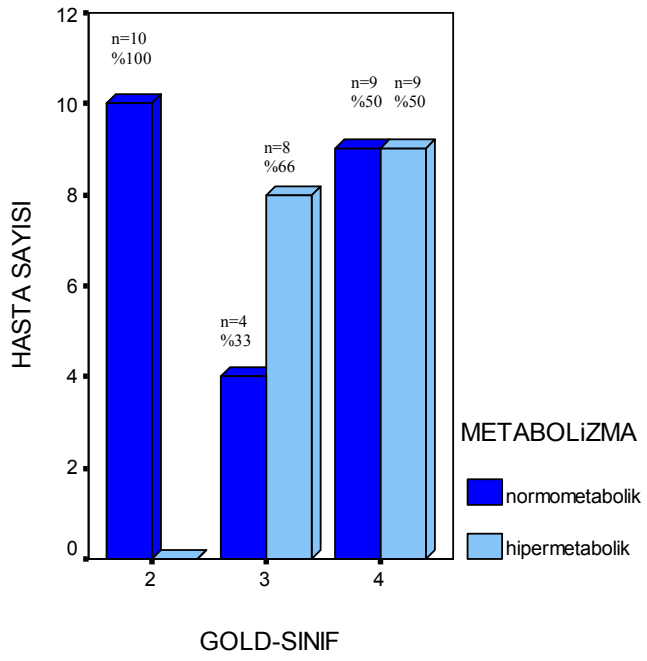
Kan Parametreleri	n=40
HTC %	45,07±4,86
WBC/uL	8530,00±1701,61
CRP(mg/L)	3,92±3,33
Fibrinojen(mg/dl)	362,17±92,87
Transferrin(g/L)	2,47±0,45
Prealbumin(g/L)	0,24±0,05
TNF-α(pg/ml)	1,96±1,60
IL-6(pg/ml)	3,57±4,44

4.1. KOAH'ta GOLD Evrelerinin Nütrisyonel ve Metabolik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Farklı GOLD evrelerindeki olgular, nütrisyonel ve metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığında; REE/REE-HB(beklenen) oranı, Evre 2 olgularda, Evre 3 ve evre 4 olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.6). Evre 2'dekilerin tümü normometabolik iken; evre 4'teki olguların yarısı hipermetabolik idi (Şekil 4.5).

Tablo 4.6. GOLD evrelerine göre olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri

	EVRE-2 (n=10)	**EVRE-3 (n=12)**	**EVRE-4 (n=18)**	
BMI(kg)	25,4±4,9	25,5±2,7	26,06±6,4	p=0,95
FFM(kg)	57,2± 6,5	53,6±4,8	54,1±10,2	p=0,536
FFMI(kg/m²)	19,3±2,5	18,9±1,6	19,5±3,2	p=0,85
REE(kcal)	1406±162	1657±226	1605±301	p=0,061
REE/REE-HB	91,7±8,0	110±9,6	111,7±13,2	**p=0,001***



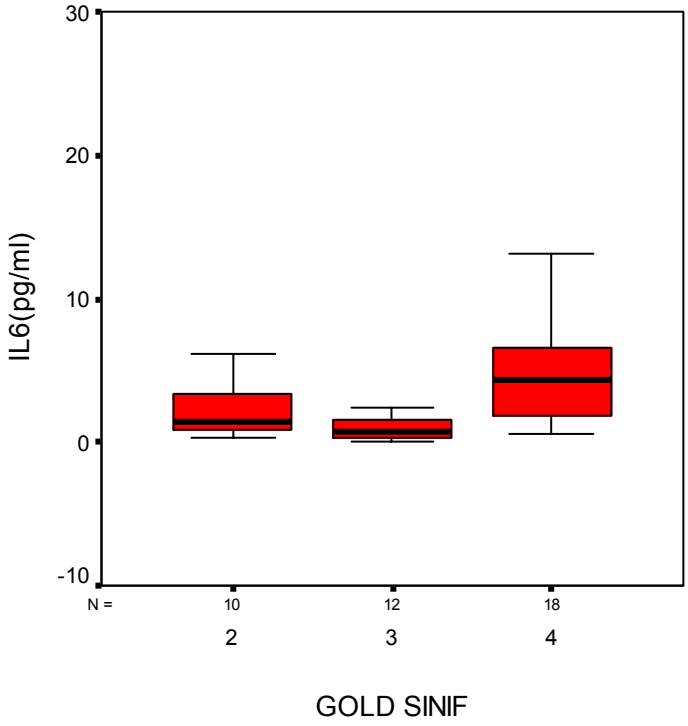
Şekil 4.5. Olguların GOLD evrelerine göre metabolik durumlarının dağılımı

4.2. KOAH'ta GOLD Evrelerinin Kan Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Farklı GOLD evrelerindeki olgular kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında; olguların, beyaz küre ve IL-6 değerleri Evre 4 olgularda Evre 2 ve Evre 3'deki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7) (Şekil 4.6).

Tablo 4.7. GOLD evrelerine göre olguların kan parametreleri

	EVRE-2 (n=10)	**EVRE-3 (n=12)**	**EVRE-4 (n=18)**	
WBC/uL	7825±890	7880±1494	9361±1856	**p=0,016***
CRP(mg/L)	4,67±4,81	3,58±3,4	3,7±2,2	p=0,723
Fibrinojen(mg/dl)	362±118	349±63	370±98	p=0,831
Transferrin(g/L)	2,2±0,18	2,5±0,3	2,5±0,5	p=0,104
Prealbumin(g/L)	0,23±0,05	0,26±0,06	0,24±0,05	p=0,413
TNF-α(pg/ml)	2,2±1,5	1,21±0,91	2,32±1,86	p=0,149
IL-6(pg/ml)	2,1±1,86	1,14±1,18	5,97±5,59	**p=0,005***



Şekil 4.6. Olguların GOLD evrelerine göre IL-6 değerlerinin dağılımı

4.3. Olguların Metabolik Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Normometabolik (REE/REE-HB<110) ve hipermetabolik (REE/REE-HB≥110) olguların yaş; sigara öyküleri; hastalık süreleri ve son 1 yıl içindeki alevlenme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların metabolik durumlarına göre genel özellikleri

	NORMOMETABOLIK (n=23) Ortalama ± SD	HIPERMETABOLIK (n=17) Ortalama ± SD	
Yaş	63,9±7,6	61,2±9,5	p=0,33
Sigara (pk-yıl)	49,8±28,8	53,7±41,7	p=0,72
Hastalık Süresi (yıl)	9,91±5,4	10,4±7,8	p=0,81
Alevlenme Sayisi/yıl	1,08±1,44	1,29±1,44	p=0,65
BMI(kg/m²)	26,6±5,19	24,5±4,8	P=0,19
FFM(kg)	55,5±7,8	53,7±8,3	P=0,50

Hipermetabolik olan olgularda; FEV1, FEV1%, VC%, DLCO, DLCO/VA değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Hipermetabolik grupta, RV ve RV/TLC oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. FVC, FEV1/FVC, MIP, MEP, ve pO2 değerleri de hipermetabolik grupta daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.9). Altı dakika yürüme mesafesi hipermetabolik olgularda (421±108m); normometaboliklere (461±84 m) göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,18).

Tablo 4.9. Olguların metabolik durumlarına göre solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri

	NORMOMETABOLIK (n=23) Ortalama ± SD	**HIPERMETABOLIK (n=17) Ortalama ± SD**	
FEV1(L)	1,4±0,5	0,99±0,2	**p=0,006***
FEV1%	48±14	33±7	**P=0,001***
FVC(L)	2,5±0,8	2,1±0,7	p=0,18
FEV1/FVC	54,8±9,6	47,7±2,4	p=0,09
VC (L)	2,9±0,9	2,6±0,6	p=0,26
VC%	83±28	67±15	**p=0,044***
TLC(L)	6,8±1,5	7,2±1,3	p=0,33
TLC%	108±20	113±18	p=0,38
RV(L)	3,6±1,2	4,6±0,8	**p=0,010***
RV%	208±22	199±33	p=0,87
RV/TLC	55±9	63±3	**p=0,003***
DLCO	91±21	62±24	**p=0,001***
DLCO/VA	102±25	76±26	**p=0,004***
MIP	87±22	75±17	p=0,076
MEP	60±13	58±12	p=0,512
pO_2 (mmHg)	61±14	59±8	p=0,5
pCO_2(mmHg)	40±9	37±5,7	p=0,18

Normometabolik ve hipermetabolik gruplar kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında TNF-α düzeyleri hipermetabolik grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. WBC, CRP ve IL-6 düzeyleri de hipermetabolik grupta yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 Olguların metabolik durumlarına göre kan parametreleri

KAN DEĞERLERI	**NORMOMETABOLIK (n=23) Ortalama ± SD**	**HIPERMETABOLIK (n=17) Ortalama ± SD**	
WBC	8,3±1,7	8,8±1,6	p=0,3
CRP(mg/L)	3,4±2,5	4,2±3,8	p=0,48
Fibrinojen (mg/dl)	362±107	361±70	p=0,96
Transferrin (g/L)	2,4±0,5	2,5±0,4	p=0,5
Prealbumin (g/L)	0,24±0,05	0,25±0,05	p=0,63
TNF-α (pg/dl)	1,8±1,2	2,5±1,8	**p=0,021***
IL-6 (pg/dl)	2,9±3,3	4,41±5,65	p=0,566

Metabolik duruma göre St George skorları ve BODE indeksi ortanca değerleri karşılaştırıldığında; tüm St George skorlarının hipermetabolik grupta normometaboliklere göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmadığı izlendi. BODE indeksi ise hipermetabolik grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Olguların metabolik durumlarına göre St George solunum anketi ve BODE indeksi skorları

SKORLAR	NORMOMETABOLIK (n=23) Ortanca	HIPERMETABOLIK (n=17) Ortanca	
SGRQ Toplam Skoru%	37	49	p=0,201
SGRQ Aktivite Skoru%	58	60	p=0,371
SGRQ Semptom Skoru%	35	50	p=0,149
SGRQ Etkilenme Skoru%	28	45	p=0,265
BODE İNDEKSİ	2	4	**p=0,017***

4.4. KOAH'ta Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Fonksiyonel Parametrelerle Karşılaştırılması

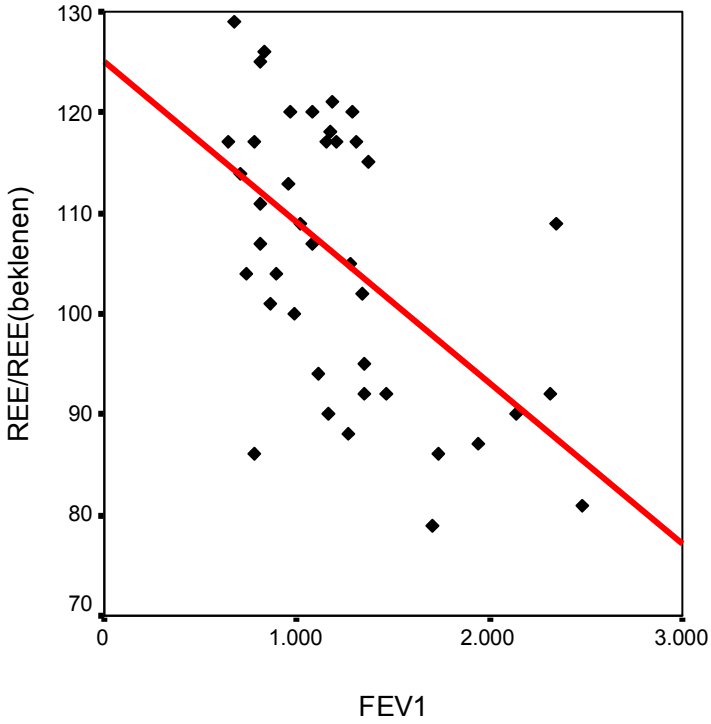
Fonksiyonel parametrelerle karşılaştırılmadan önce olguların bazal metabolizma hızlarının genel özellikleri ile ilişkisi incelendi, yaşın artması ile birlikte istirahatte harcanan enerjinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı izlendi (r^2=-0,317; p=0,046). Sigara öyküsü, hastalık süresi ve son 1 yıl içindeki alevlenme sayısı ile benzer bir ilişki bulunamadı (p>0,05). Sigara içmekte olan sadece 4 olgu olduğu için sigara içme durumuna göre istatistiksel analiz yapılmadı. Olguların kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirildiğinde teofilin, inhale beta agonist ve inhale steroid kullanan ve kullanmayan vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir metabolik farklılık saptanmadı (p>0,05). Olguların nütrisyonel ve metabolik parametreleri ile solunum fonsiyon testleri ve arter kan gazları karşılaştırıldığında VKİ ile DLCO/VA

arasında, FFM ile FEV1, FVC%, MMF, MIP, MEP, IC arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. REE ile FEV1%, VC% arasındaki negatif ve RV ile pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Olguların hipermetabolik olma durumunu yansıtan REE/REE-HB(beklenen) değerleri ile FEV1, FEV1%, DLCO ve RV/TLC arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki vardı (p<0,001). Yine REE/REE-HB(beklenen) değerleri ile MMF, VC%, RV, IC, DLCO/VA ve MIP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (Tablo 4.12).

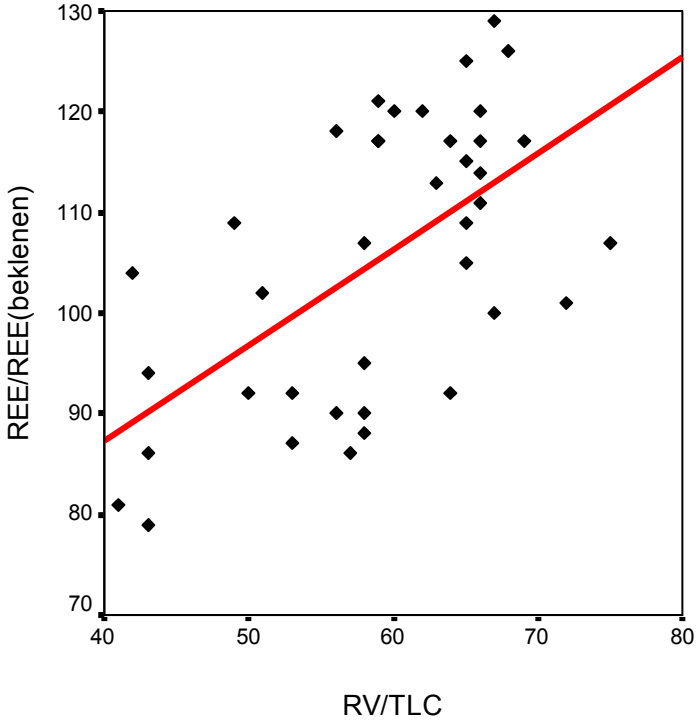
Tablo 4.12. Nütrisyonel ve metabolik parametreler ile solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları arasındaki ilişki

Parametreler	VKİ	FFM	FFMI	REE	REE/REEbeklenen
FEV1(L)	0,79	**0,368***	0,098	-0,093	**0,551****
FEV1%	0,168	0,235	0,201	**-0,341***	**0,641****
FVC(L)	-0,760	0,233	-0,131	0,064	-0,320
FVC%	-0,440	**0,345***	-0,112	-0,117	-0,293
MMF(L)	0,121	**0,354***	0,213	-0,114	**-0,457***
MMF%	0,166	0,298	0,265	-0,252	-0,504
VC(L)	-0,163	0,194	-0,147	-0,029	-0,274
VC%	0,041	0,150	0,070	**-0,324***	**-0,481***
TLC(L)	-0,169	0,137	-0,132	0,264	0,159
TLC%	-0,109	-0,200	-0,035	0,152	0,216
RV(L)	0,006	0,570	0,076	**0,419***	**0,496***
RV%	0,004	0,128	0,028	0,125	-0,018
RV/TLC	-0,051	-0,187	-0,002	0,296	**0,596****
IC(L)	0,105	**0,402***	0,058	0,097	**-0,346***
DLCO	0,312	0,184	0,182	-0,207	**-0,516****
DLCO/VA	**0,383***	0,281	0,245	-0,091	**-0,434***
MIP(cmH_2O)	0,303	**0,331***	0,255	0,065	**-0,333***
MEP(cmH_2O)	0,240	**0,335***	0,237	0,100	-0,212
PO_2 (mmHg)	-0,196	-0,018	-0,206	-0,126	-0,184
PCO_2(mmHg)	0,149	0,190	0,184	-0,020	-0,129

***P<0,05 **p<0,001



Şekil 4.7. FEV1 ve REE/REE(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi (korelasyon katsayısı ve istatistiksel önem için tablo 4.12'ye bakınız)



Şekil 4.8. RV/TLC ve REE/REE(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi (korelasyon katsayısı ve istatistiksel önem için tablo 4.12'ye bakınız)

4.5. KOAH'ta Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Kan Parametreleri ile Karşılaştırılması

KOAH'ta nütrisyonel ve metabolik parametrelerin kan parametreleri ile karşılaştırılmasında CRP ile VKİ, FFM VE FFMI arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Nütrisyonel ve metabolik parametrelerin kan parametreleri ile ilişkisi

Kan parametreleri n=40	**BMI**	**FFM**	**FFMI**	**REE**	**REE/REEbek**
WBC	-0,124	-0,030	0,047	-0,040	0,171
CRP	**0,392***	**0,394***	**0,476***	0,200	0,093
Fibrinojen	-0,125	-0,110	-0,103	-0,129	0,029
Transferin	0,022	0,050	0,108	0,113	0,015
Prealbumin	-0,024	-0,105	0,026	-0,106	0,010
TNF-α	-0,044	-0,090	-0,030	-0,161	0,201
IL-6	-0,161	-0,095	0,001	-0,250	0,079
***p<0,05**					

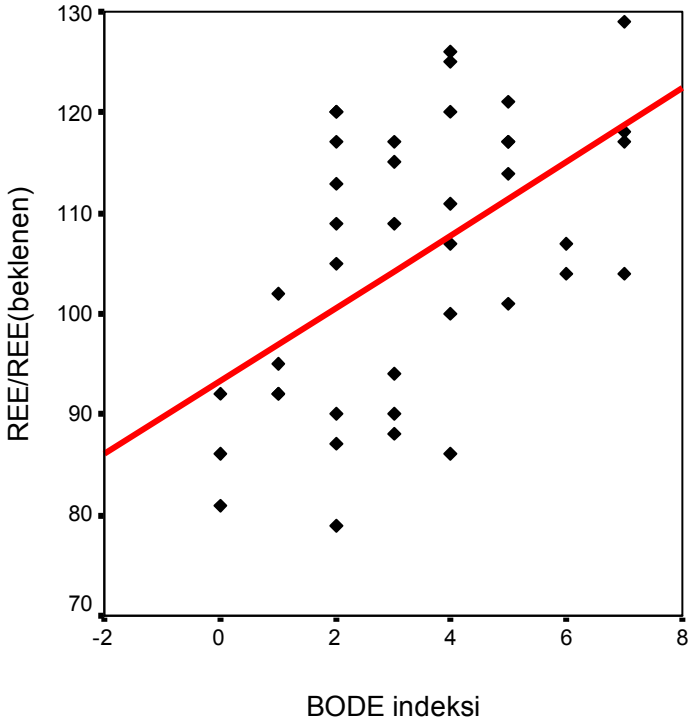
4.6. KOAH'ta Nütrisyonel ve Metabolik Parametrelerin Yaşam Kalitesi Skorları ve BODE İndeksi ile Karşılaştırılması

KOAH'ta nütrisyonel ve metabolik parametrelerin SGRQ skorları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bu parametreler BODE indeksi ile karşılaştırıldığında; BMI, FFM ($p<0,05$) ve REE/REE(beklenen) ($p<0,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Altı dakika yürüme testi ve REE/REE(beklenen) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilşki tespit edilmiştir (Tablo 4.14). Olgular MRC skalasına göre sınıflandığında, MRC skoru ile FFM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,015$).

Tablo 4.14. Nütrisyonel ve metabolik parametrelerin SGRQ Skorları, Altı Dakika Yürüme Testi ve BODE indeksi ile ilişkisi

	BMI	**FFM**	**FFMI**	**REE**	**REE/REE(beklenen)**
SGRQ Toplam Skoru	-0,033	0,196	-0,034	-0,060	-0,309
SGRQ Semptom Skoru	-0,005	-0,108	-0,032	0,106	0,213
SGRQ Etkilenme Skoru	-0,163	-0,224	-0,191	0,008	0,207
SGRQ Aktivite Skoru	-0,061	-0,133	0,043	-0,020	0,219
6DYT	-0,033	0,196	0,034	-0,060	**-0,319***
BODE indeksi	**-0,334***	**-0,400***	-0,268	0,098	**0,500****

***p<0,05 **p<0,01**



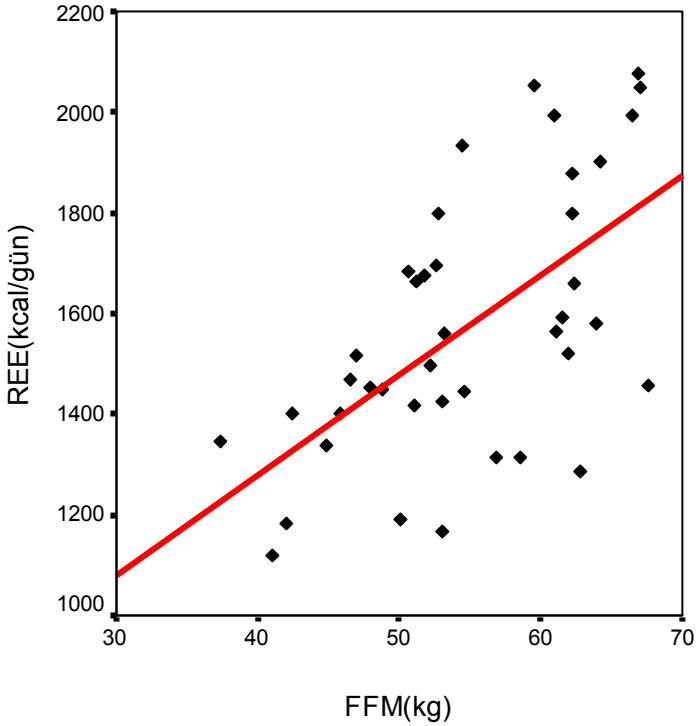
Şekil 4.9. BODE indeksi ve REE/REE-HB(beklenen) arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi (korelasyon katsayısı ve istatistiksel önem için tablo 4.14'e bakınız)

4.7. KOAH'ta Nütrisyonel Parametrelerin Metabolik Parametreler ile Karşılaştırılması

KOAH'ta nütrisyonel parametreler metabolik parametreler ile karşılaştırıldığında REE ile BMI, FFM ve FFMI arasında; REE/REE(beklenen) ile BMI, FFM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Nütrisyonel parametrelerin metabolik parametreler ile ilişkisi

Nütrisyonel parametreler n=40	**REE (kcal/gün)**	**REE/REE(beklenen)**
VKI (kg/m²)	**0,494***	**-0,323***
FFM (kg)	**0,600****	**-0,318***
FFMI (kg/m²)	**0,458***	-0,229
***p<0,05 **p<0,01**		



Şekil 4.10. FFM ve REE arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi (korelasyon katsayısı ve istatistiksel önem için tablo 4.15'e bakınız)

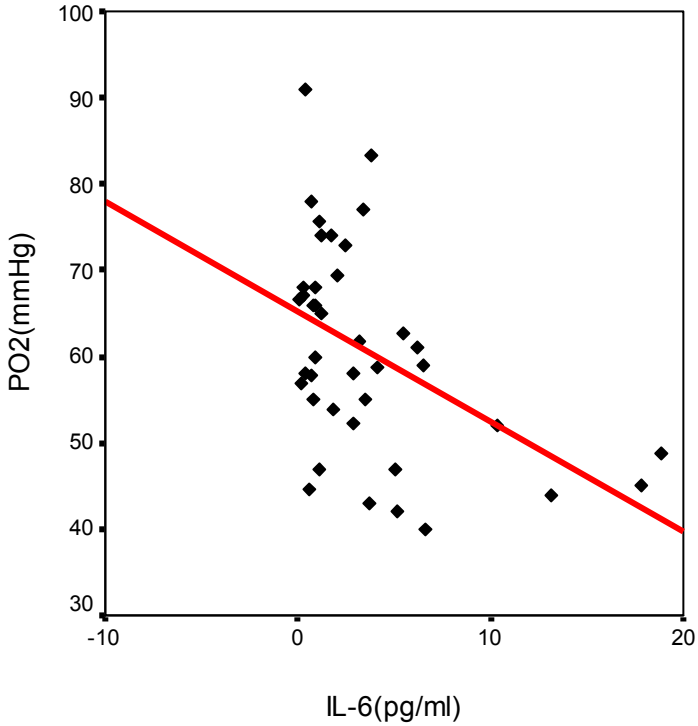
4.8. KOAH'ta Kan Parametreleri ile Fonksiyonel Parametrelerin Karşılaştırılması

KOAH'ta kan parametreleri ile fonksiyonel parametreler karşılaştırıldığında; WBC ile FVC, FVC%, VC, IC, DLCO VE pO_2 arasında; TNF-α ile FEV1 ve pCO_2 arasında; IL-6 ile FVC, VC, TLC, TLC%, IC, DLCO, pO_2 ve pCO_2 arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.16). IL-6 dışındaki kan parametreleri ile altı dakika yürüme testi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0,05) ancak IL-6 ve altı dakika yürüme mesafesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (r^2=-0,391; p=0,02). Kan parametrelerinin birbirleriyle korelasyonu değerlendirildiğinde IL-6 ve fibrinojen arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r^2=-0,521; p=0,001). Yine CRP ve fibrinojen arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (r^2=-0,493; p=0,001)

Tablo 4.16. Kan parametreleri ile solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları arasındaki ilişki

	WBC	**CRP**	**fibrinojen**	**transferrin**	**prealbumin**	**TNF-α**	**IL-6**
FEV1(L)	-0,275	-0,083	-0,196	-0,075	-0,070	**-0,380***	-0,297
FEV1%	-0,010	-0,010	-0,203	-0,045	0,016	-,0177	-0,261
FVC(L)	**-0,434***	-0,101	-0,133	-0,109	-0,140	-0,057	**-0,342***
FVC%	**-0,461***	-0,031	-0,062	-0,054	-0,119	-0,179	-0,298
FEV1/FVC	0,153	0,067	-0,186	0,106	0,178	-0,06	-0,06
VC(L)	**-0,321***	-0,275	-0,318	-0,063	-0,120	-0,078	**-0,332***
VC%	-0,060	-0,138	-0,140	0,215	0,106	-0,228	-0,086
TLC(L)	-0,286	-0,238	-0,273	-0,022	-0,061	-0,129	**-0,399***
TLC%	-0,313	-0,212	-0,286	0,005	0,053	-0,251	**-0,395***
RV(L)	-0,026	-0,085	-0,109	0,037	0,074	-0,108	-0,244
RV%	-0,061	-0,189	-0,104	-0,054	0,000	-0,088	-0,174
RV/TLC	0,198	0,008	0,117	-0,032	0,089	-0,033	0,057
IC(L)	**-0,361***	-0,043	-0,256	-0,034	-0,085	0,007	**-0,338***
DLCO	**-0,424***	0,061	-0,224	0,019	-0,117	0,157	**-0,438***
DLCO/VA	-0,193	0,050	-0,068	0,082	-0,226	0,245	-0,251
MIP (cmH_2O)	-0,249	0,315	-0,115	-0,317	-0,019	0,152	-0,208
MEP (cmH_2O)	-0,217	0,278	0,086	-0,131	0,009	0,031	-0,045
PO_2 (mmHg)	**-0,354***	-0,131	-0,128	-0,247	0,118	-0,213	**-0,467***
PCO_2 (mmHg)	0,280	0,089	0,241	0,271	-0,248	**0,365***	**0,321***
***p<0,05**							



Şekil 4.11. IL-6 ve pO2 arasındaki ilişkiye ait saçılım grafisi (korelasyon katsayısı ve istatistiksel önem için tablo 4.16'e bakınız)

4.9. KOAH'ta Kan Parametreleri ile SGRQ Skorları ve BODE İndeksinin Karşılaştırılması

KOAH'ta kan parametreleri ile SGRQ skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kan parametreleri BODE indeksi ile karşılaştırıldığında, WBC ve IL-6 ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu görüldü (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kan parametreleri ile SGRQ skorları ve BODE indeksi arasındaki ilişki

	WBC	CRP	Fibrinojen	Transferrin	Prealbumin	TNF-α	IL-6
SGRQ Toplam Skor	0,227	-0,120	0,284	-0,043	0,026	0,115	0,184
SGRQ Semptom skoru	0,142	-0,014	0,199	-0,149	0,012	0,020	0,197
SGRQ Etkilenme Skoru	0,166	-0,156	0,318	0,011	-0,058	0,126	0,130
SGRQ Aktivite Skoru	0,292	-0,156	0,161	0,071	0,244	0,061	0,213
BODE indeksi	**0,386***	0,098	0,265	0,033	0,032	0,168	**0,398***
***p<0,05**							

5. TARTIŞMA

KOAH, sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık olmaktan çok; akciğer dışı bulguları da olan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1). Özellikle ileri evre KOAH'lılarda hastaların mortalite, morbidite ve yaşam kalitesinin belirlenmesinde sistemik bulgular önem kazanmıştır. KOAH'ın sistemik bulguları arasında en çok bilinen nütrisyonel ve metabolik değişiklikler; bilimsel çevrelerde birçok büyük çalışmaya konu olmuştur. (102, 105, 109, 145). Celli ve arkadaşlarının oluşturduğu bir skorlama sistemi olan BODE indeksi; havayolu obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz kapasitesinin yanı sıra sistemik bir parametre olan vücut kitle indeksini de içermektedir ve prognoz tayininde şimdiye kadar tek başına kullanılmış olan FEV1'den çok daha başarılıdır (100). Sistemik bulguların prognoza olan etkileri kanıtlandıktan sonra, ilgili konular daha da önem kazanmıştır. Bu nedenle, KOAH'lılarda nütrisyonel ve metabolik değişikliklerin nedenlerini irdelemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle ileri evre KOAH'lılarda ortaya çıkan kilo kaybı gündeme gelmiş ve "pulmoner kaşeksi" terimi telaffuz edilmiştir (146).

Kaşeksi ya da birçok yayında eşanlamlı olarak kullanılan malnütrisyon ideal vücut ağırlığının %90'ının altında olması olarak tanımlanmıştır. Dünya sağlık örgütü BMI'ye göre bir sınıflama yaparak; BMI<18,5 kg/m² olanları düşük kilolu; 18,5-24,9 kg/m² arasında olanları normal; 24,9-29,9 kg/m² arasında olanları kilolu ve >30 kg/m² olanları obez olarak kabul etmiştir (147).

KOAH'da yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir; KOAH'lılarda malnütrisyon oranının %20-50 arasında değiştiği izlenmiş ancak ileri evre KOAH'lıların dahil edildiği çalışmalarda bu oranın %50'ye ulaştığı belirtilmiştir (99).

Çoğunluğunu ileri evre KOAH'lıların oluşturduğu çalışma grubumuzda hastaların ortalama BMI değeri 25,77 idi ve literatürle uyumlu olarak düşük kilolu hastaların oranı %20 olarak bulundu. Çalışmamızda her bir GOLD evresindeki olguların BMI

değerleri dikkate alındığında birbirine yakın bulgular izlendi. Çalışmamızın aksine; Vestbo ve arkadaşlarının 2005'de''Kopenhag Heart Study''verileriyle yayınladıkları 1898 olgu içeren çalışmalarında KOAH'lılarda hastalığın ciddiyetinin artması ile birlikte BMI değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (148). Buna benzer sonuçlarla literatürde sayıca daha çok karşılaşılmaktadır. Ancak bizim çalışmamızdaki gibi GOLD evreleri arasında birbirine benzer BMI dağılımı Ischaki'nin yaptığı çalışmada da izlenmiştir(149). Ischaki 2007'de yayınladığı çalışmasında; KOAH'da hastalığın ciddiyeti ile BMI'nin korele olmadığını göstermiş ancak FFMI (yağsız vücut kitlesi indeksi) değerlerinin ileri evre KOAH'lılarda hafif ve orta evrelere göre oldukça düşük bulmuştur. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, ağır ve ileri ağır olgularda; evre 2'ye göre FFMI değerleri düşük bulunmuştur. FFM, çoğunlukla kas kütlesinden meydana geldiği için ileri evre KOAH'lılardaki FFM'deki azalma kas kaybı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle FFM'nin KOAH'lılarda hastalık ciddiyetini, egzersiz kapasitesini ve prognozunu belirlemede BMI'den daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

Schols ve arkadaşlarının 2005'de yayınladığı bir çalışmada; KOAH'lı hastalar yaklaşık 5 yıl boyunca ya da ölünceye kadar takip edilmiş ve FFM'nin diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi etkilediği gözlenmiştir (150). Bu çalışmada KOAH'lı olgular 4 gruba ayrılmış; ilk gruba BMI ve FFM birlikte düşük olanlar dahil edilmiş ve bu grup "kaşeksi" olarak adlandırılmış. FFM'si normal ancak BMI düşük olan grup "semi-starvation"; BMI normal FFM düşük olan grup ise "kas atrofisi" olarak adlandırılmış. Son grup ise "normal"'lerden oluşmuş. Bu gruplama sistemiyle, BMI normal olan olgularda kas kaybının görülebileceği ile ilgili çalışmalar desteklenmiş olup aslında mortalite ve morbiditede belirleyici olanın vücut kompozisyonu olduğu gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda hasta sayısı daha az olduğu için böyle bir gruplama yoluna gidilememiştir ancak BMI ile benzer bir korelasyon izlenmezken, vücut kütlesi daha fazla olan olgularda; FEV1, IC, MIP ve MEP değerleri yüksek bulunmuştur. Solunum kas gücünün önemli belirteçleri olan IC, MIP ve MEP; kas kaybı olanlarda belirgin olarak azalmıştır. Nishimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hem KOAH'lılarda hem de normal erkeklerden oluşan kontrol grubunda FFM ile MIP ve MEP değerleri arasında güçlü bir korelasyon bulmuştur (151).

Solunum kas gücündeki azalmanın hastaların nefes darlığı algısını artırdığı yıllardır bilinen bir gerçektir. Sahebyami ve arkadaşları çalışmalarında; düşük kilolu KOAH'lıların solunum kas gücündeki azalmaya bağlı olarak; normal kilodaki KOAH'lılara göre daha dispneik olduğunu göstermişlerdir(152). Ancak benzer ilişki Coşkun ve arkadaşlarının stabil dönemdeki KOAH'lılarda yaptığı çalışmada BMI ve dispne skoru arasında bulunamamıştır (153) Bizim çalışmamızda da MRC skoru yüksek olan gruptaki KOAH'lıların FFM'leri daha düşük bulunurken, BMI'leri arasında fark bulunamamıştır. KOAH'lıların takip ve tedavisinde ek fayda sağlayabileceğinden bioelektriksel empedansmetre ile yapılacak FFM ölçümünün; takip protokolünde yerini alması gerekmektedir

Vücut kompozisyonundaki değişiklikler; KOAH'lılarda egzersiz kapasitesini de önemli ölçüde etkilemektedir. Eisner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FFM'si fazla olan KOAH'lıların 6 dakikada yürüdükleri mesafenin daha fazla olduğu gösterilmiştir(154). KOAH'lılarda egzersiz kısıtlanmasının dispneden çok bacak yorgunluğu kaynaklı olduğunu dile getiren birçok çalışmayla Eisner'in bu çalışması örtüşmektedir. KOAH'lılarda ortaya çıkan kilo kaybının çoğunlukla ekstremitelerdeki kas kaybından kaynaklandığı bilinmektedir (155). Bizim çalışmamızda ise FFM ve altı dakika yürüme mesafesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak; hastaların egzersiz kapasitesinin belirlenmesinde tek belirleyicinin kas miktarı olmadığı bilinmektedir. KOAH'lılarda iskelet kaslarında kas kaybının dışında kas yapısında ve fonksiyonunda da değişiklikler olmaktadır fakat bunu tespit edebilmek için kas biopsisi gibi invazif tetkikler gerekmektedir (156).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda vücut kompozisyonunun yaşam kalitesi üzerine etkileri de araştırılmıştır. Hopkinson ve arkadaşlarının 2007'de yayınladıkları 1 yıllık prospektif çalışmada, FFM'deki azalma miktarı ve St George Solunum Anketi toplam skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(157). Yine Mostert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, St George Solunum Anketi aktivite ve etkilenme skorları ile FFM arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (158). Kesitsel bir araştırma olan bizim çalışmamızda ise FFM ve St George Solunum Anketi skorları arasında benzer bir ilişki bulunamamıştır.

KOAH'lılarda özellikle ileri evrede izlenen kilo kaybının mekanizmaları birçok araştırmacı tarafından açıklanmaya çalışılmıştır. KOAH'lılarda stabil dönemde de izlenen sistemik inflamasyon öne çıkan mekanizma olmuştur. Gan ve arkadaşlarının 2004'de yayınladığı meta-analizde; normal sağlıklı erişkinler ile stabil dönem KOAH'lıları sistemik inflamasyon açısından kıyaslayan çok sayıda çalışma olduğunu tespit etmişlerdir (55). Bu çalışmalarda; birçok inflamatuar belirteç ele alınmış ve KOAH'lılarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (45).

KOAH'da sistemik inflamasyonla ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda, bir akut faz reaktanı olan CRP(C-reaktif protein)'nin akciğer fonksiyonları ile ilişkisi hakkında birçok bilgi elde edilmiştir. Shaaban ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif populasyon çalışmalarında sağlıklı erişkinlerde de CRP yükselmesi ile FEV1 düşüşü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (159). Torres ve arkadaşlarının 2006'da yayınladığı oldukça büyük bir çalışmada; CRP ile FEV1, 6 dakika yürüme mesafesi, pO_2 arasında negatif korelasyon bulunmuştur (160). Tüm korelasyon tespit edilen parametreler KOAH'lılarda prognozda oldukça önemli faktörler olduğu için CRP'nin de kolay ulaşılabilir ve indirekt bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmalarda, araştırmacıları şaşırtan bir başka sonuç ise artan CRP değerleri ile BMI'nin arttığının gösterilmesi olmuştur. Bu ilginç sonucun farklı inflamatuar belirteçlerin nütrisyonel parametreler üzerinde farklı etki göstermesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. CRP'nin nütrisyonel durum üzerine etkisinin tek başına değerlendirilmemesi gerektiği ve ileri araştırmalar gerektiği öne sürülmüştür. Başka bir yaklaşım da Tamakoshi ve arkadaşları tarafından gündeme getirilmiştir. Tamakoshi ve arkadaşlarının metabolik sendromla ilgili yaptıkları çalışmada CRP düzeylerinin obezitede yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (161). Bizim çalışmamızda da benzer olarak CRP ve BMI arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ancak solunum fonksiyon testleri ve diğer fonksiyonel parametreler ile CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sistemik inflamatuar belirteçler arasında oldukça önemli bir yeri olan TNF-α, KOAH'lılarda sistemik etkilerle ilgili birçok çalışmaya konu olmuştur. KOAH'lılarda izlenen kilo kaybı ve kas yıkımında kaşeksin olarak da adlandırılan

TNF-α santral bir role sahiptir. İştahı baskılaması, hormonların ve katabolik sitokinlerin serum düzeyini artırması gibi birçok mekanizma aracılığı ile nütrisyonel değişikliklere neden olmaktadır (162).

Yende ve arkadaşlarının 70-79 yaşları arasındaki kişilerde yaptığı populasyon çalışmasında, KOAH'lı olguların CRP, IL-6 ve TNF-α düzeyleri diğer olgulara göre yüksek bulunmuştur (163). Karadağ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da TNF-α düzeylerini, ağır ve çok ağır KOAH'lılarda yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise evre 4 olgularda daha yüksek TNF-α düzeyleri izlenmekle birlikte evreler arası TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Karadağ ve arkadaşlarının aynı çalışmalarında BMI ve TNF- α düzeyleri arasında negatif korelasyon izlenirken bizim çalışmamızda benzer bir ilişki bulunamamıştır. Yang ve arkadaşlarının stabil dönemdeki 72 KOAH'lı erkek hastada yaptıkları çalışmalarında; BMI düşük ve normal olan grupların serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir(164). Çalışmacılar bu verilerle TNF-α'nın nütrisyonel durum üzerinde etkisinin olmadığını savunmuşlardır. Ancak oldukça kısa bir yarılanma ömrü (4-6 dk) olan TNF- α'nin kesitsel bir çalışmada ve bir defa kan örneklemesi ile serum düzeyinin belirlenmesi yanılmalara neden olabilir. Zaman zaman serum seviyeleri tepe yapabilen TNF-α'nın yüksek düzeylerini tespit etmek oldukça zordur. TNF-α ilgili yapılan deneysel bir çalışmada bu sitokin enjekte edilen farelerde iskelet kas yıkımı direkt olarak gözlenmiştir (165). Bu çalışma TNF-α'nın nütrisyonel durum üzerindeki negatif etkisini kanıtlamaktadır.

Oldukça büyük bir populasyon çalışması olan Yende ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF-α ve solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TNF-α'nın FEV1 ile negatif; pCO_2 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular TNF-α'nın solunum kas gücü kaybı üzerine etkisiyle açıklanabilir. Aynı çalışmada, KOAH'lı grupta kuadriseps kas gücü ile serum TNF-α düzeyleri arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (163). Egzersiz testlerinde belirleyici bir faktör olan kuadriseps kas gücündeki kayıp; KOAH'lılarda fonksiyonel kısıtlanmayı da açıklayabilir. Bizim çalışmamızda TNF-α ve 6 dakika yürüme testi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmalarda

elde edilen bu çelişkili bulgular, TNF-α'dan başka sitokinlerin de sistemik inflamasyonda rol alabileceği ve farklı davranış gösterebileceğini düşündürmelidir.

IL-6; KOAH'lılarda sistemik inflamasyon ile ilgili yapılmış çalışmalarda karşımıza en sık çıkan sitokinlerdendir. IL-6, proinflamatuar özelliğiyle sistemik inflamasyonda rol alacak hücrelerin aktive edilmesinde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir (166).

Walter ve arkadaşlarının 2008 yılında "Framingham Heart Study" nin yaklaşık 5000 hastalık verilerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında; KOAH'lılarda IL-6 düzeyleri normal populasyona göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada; hem sağlıklı erişkinlerde hem de KOAH'lı olgularda, IL-6 ve akciğer fonksiyonları arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (167). Bizim çalışmamızda, laboratuarımız cut-off değerine göre yapılan istatistiksel analizde IL-6 düzeyleri genel olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, IL-6 ve FEV1 arasında benzer bir ilişki bulunamasa da, ileri ağır olgulardan oluşan evre 4 grupta IL-6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki bir başka anlamlı ilişki; IL-6 düzeyleri ile VC, IC, DLCO ve pO_2 arasında bulunmuştur. Lee ve arkadaşları stabil dönemdeki 73 KOAH'lı olguda 25 farklı plazma proteininin akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada IL-13'ün FEV1 ve DLCO ile güçlü ilişkisini tespit etmişler ancak çalışmanın ögelerinden biri olan IL-6 ile solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardı (168). Bizim çalışmamızda izlenenIL-6 değerleri ile DLCO ve pO_2 arasındaki anlamlı negatif korelasyon özellikle hasta grubunun çoğunluğunu oluşturan amfizemli vakalarda ileri evrede ortaya çıkan alveolokapiller yataktaki yüzey alanı kaybı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda IL-6 ve FFM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak literatürde bunun aksini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Goodman ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada IL-6 enjeksiyonu ile oluşan iskelet kas yıkımını direkt olarak göstermişlerdir. (169). Visser ve arkadaşlarının sağlıklı erişkinlerde yaptığı kesitsel bir çalışmada, IL-6 ve TNF-α düzeyleri yüksek bulunan olgularda kas gücü istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (170). Schaap ve

arkadaşları yaptıkları çalışmalarında Dual enerji X-Ray Absorbsiyometre ile ölçülen kas kitlesi ve el kavrama gücü ile inflamatuar belirteçler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırmacılar, IL-6 ve kas kütlesi arasında bizim çalışmamıza benzer olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlar ancak kas gücü ile IL-6 arasında anlamlı negatif korelasyon tespit etmişlerdir (171). Bizim çalışmamızda da altı dakika yürüme mesafesi ölçülerek, IL-6 ile egzersiz kapasitesi arasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulguların ışığında; FFM ile ilişkisi olmasa da, yüksek serum IL-6 düzeylerinin iskelet kaslarında inflamasyonu artırarak kas fonksiyonunu bozabileceği sonucuna varılabilir. Daha önce yapılmış bazı populasyon çalışmalarında IL-6 ve mortalite ilişkisi üzerine değinilmiş ve IL-6 düzeyi artmış olan kişilerde mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur (172). Bizim çalışmamızda da; IL-6 düzeyleri yüksek olan olgularda BODE indeks skorları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında IL-6'nın stabil dönem KOAH'lılarda prognoz ile ilişkisi olduğu söylenebilir.

Fibrinojen, akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörü oluşuyla literatürde daha çok aterosklerotik kalp hastalıkları ile ilgili olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak son yıllarda sistemik inflamasyonun bir parçası olması nedeniyle hem normal populasyonda hem de KOAH'lılarda akciğer fonksiyonları ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Geiger ve arkadaşları 1988'de yayınladıkları çalışmalarında artmış IL-6 düzeylerinin karaciğerden fibrinojen salınımını 5 kata kadar artırabileceğini göstermişlerdir (173). Bizim çalışmamızdaki IL-6 ve fibrinojen arasındaki anlamlı ilişki bu literatürü desteklemektedir. Dahl ve arkadaşlarının 8955 sağlıklı erişkinle yaptıkları populasyon çalışmasında artmış plazma fibrinojen düzeylerinin, düşük FEV1 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (174). Gan ve arkadaşlarının NHANES-3 çalışması verilerini sunduğu çalışmalarında KOAH'lılarda fibrinojen düzeylerinin yüksek olan olgularda FEV1 değerlerini düşük izlemişlerdir (82). Sistemik inflamasyonun bir belirteci olan fibrinojenin ileri evre KOAH'lılarda yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur ancak bizim çalışmamızda fibrinojen ile herhangi bir fonksiyonel parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

KOAH'ın sistemik bulgularından bahsederken ilk sırayı kilo kaybı ve vücut kompozisyonundaki bozulma alır. İleri evre KOAH'lıların neredeyse yarısının

düşük kilolu olduğu ve kas kaybı nedeniyle çoğunun egzersiz kapasitesinin kısıtlandığı bilinmektedir. Bu nedenle bu değişikliklerle ilişkili mekanizmaları da irdelemek gerekir. Bu mekanizmalar günümüze kadar tam olarak açıklığa kavuşmasa da KOAH'lılarda enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizlik bilinmektedir. Bazal metabolizma hızının, başka bir deyişle istirahatte harcanan enerji (REE)'nin, KOAH'lı olgularda normal populasyona kıyasla yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(175, 176, 177).

İndirekt kalorimetri yöntemiyle ölçülen bazal metabolizma hızının yaş, kilo, boy ve kas kitlesi, sigara öyküsü ve kullanılmakta olan ilaçlar gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (178, 179). Bizim çalışmamızda ölçülen metabolik hız ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Vaughan ve arkadaşları 1991'de yaptıkları çalışmada da benzer bulgular elde etmişler; bu bulguları yaşla birlikte azalan kas kütlesine ve kalori alımında azalmaya bağlamışlardır(179).

Collins ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, sigara içen kişilerde istirahatte harcanan enerjinin belirgin olarak arttığını ve nikotinin bu durumdan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (178). Bizim çalışmamızda sigara içmekte olan sadece 4 hasta olduğu için istatistiksel bir kıyaslama yapılamadı ancak sigarayı bırakmış olgularda paket-yıl olarak sigara öyküleri ve metabolik durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Nguyen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise teofilin kullanan hastalarda istirahatte harcanan enerji; teofilin kullanmayanlara göre yaklaşık %15 düzeyinde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular kafein gibi bir metilksantin olan teofilinin beklenen metabolizma hızlandırıcı etkisi olarak değerlendirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda ise teofilin kullanan ve kullanmayan olgular arasında metabolik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,686). Schols ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer sonuçlar aldıkları araştırmalarını yorumlarken''best case ventilatory condition''terimini dile getirmişler ve teofilinle artan bazal metabolizma hızının, yine teofilin ile düzeltilen ventilatuar fonksiyon ile dengeleneceğini savunmuşlardır (145).

KOAH tedavisinde önemli bir yeri olan ve termojenik etkisi nedeniyle REE artışına neden olması beklenen β-agonistlerle ilgili çalışmalar; bu ilaç grubunun bazal metabolizma üzerinde anlamlı bir artışa neden olmadığını göstermişlerdir (181, 182). Bizim çalışmamızda 2'si dışında tüm olgular β-agonist kullanmakta oldukları için istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamıştır.

İstirahatte harcanan enerjiyi etkileyen en önemli faktör yağsız vücut kütlesidir. Günümüze kadar yapılan ve KOAH'lılarda kilo kaybı ve kilo kaybı olmaksızın kas kaybını irdeleyen birçok çalışma hipermetabolizmadan bahsetmektedir. Baarends ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında REE ile FFM arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu sonucu yorumlarken; FFM'in büyük kısmını oluşturan iskelet kaslarının vücudun enerji tüketim merkezi olduğunu dile getirmişlerdir (183). Biz de çalışmamızda, ölçülen REE ile FFM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemledik, bu ilişkinin REE ve BMI arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğunu tespit ettik. Bu bulgularla FFM'in istirahatte harcanan enerjiyi belirlemede BMI'ne üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda FFM ve REE arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Heymsfield ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FFM ve REE arasında korelasyon olmamasını FFM'nin tek başına bazal metabolizma hızında belirleyici olmamasına bağlamışlardır. Aynı çalışmada, FFM'in miktarı kadar içeriğinin de önemli olduğuna değinilmiş, iskelet kasları kadar enerji tüketmeyen kemik ve diğer dokuların da FFM kapsamında değerlendirildiği belirtilmiştir (184).

Günümüze kadar istirahatte harcanan enerjiyi tahmin etmek için birçok formül geliştirilmiş ancak 1919'da Harris ve Benedict tarafından cinsiyet, yaş, boy ve kullanarak oluşturulan formül kabul görmüştür. Ölçülen metabolik hızın Harris-Benedict formülüne göre hesaplanan değere oranı olguların hipermetabolik olup olmadıklarını değerlendirmekte kullanılmıştır. Boothby ve arkadaşlarının yaptığı nomogram çalışmasında, olguların %95'inin REE/REE-HB oranı %110 altında bulunduğu için; bu oranın üstünde olan değerlerde hipermetabolik durum gündeme gelmiştir (185). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu değer kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda %110 değerini kullanarak olgularımızı hipermetabolik ve normometabolik olarak gruplandırdık. Literatürdeki çalışmalarla benzer olarak;

olgularımızın yaklaşık %43'ü hipermetabolik idi (176, 177). Creutzberg ve arkadaşlarının 172 KOAH'lı olgu ve 92 sağlıklı erişkinle yaptıkları çalışmada ise hipermetabolik KOAH'lı olguların oranı %26 olarak bulunmuştur (181).

Her bir GOLD evresindeki olguların metabolik durumları incelendiğinde, ileri ağır (evre 4) KOAH'lılarda REE/REE-HB oranının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum havayolu obstrüksiyonunun başlıca göstergesi olan FEV1 değerlerinin hipermetabolik olan grupta belirgin olarak daha düşük bulunması ile de desteklenmektedir. Schols ve arkadaşları da benzer şekilde FEV1 ve metabolik durum arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (175). Ağır havayolu obstrüksiyonu olan olgularda doku oksijenizasyonunun sağlanamaması hipermetabolizmaya neden olabilmektedir ancak bizim çalışmamızda hipermetabolik ve normometabolik olguların arteryel parsiyel oksijen basınçları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu nedenle ileri evre KOAH'lılarda hipermetabolizmayı açıklarken havayolu obstrüksiyonunun artmasıyla değişen başka faktörleri de akla getirmek gerekir.

Artmış solunum iş yükü; KOAH'lılarda özellikle hava hapsi olan amfizemli olgularda sıklıkla izlenen bir durumdur. Donahoe ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada KOAH'lı olguların solunum iş yükündeki artışın; bazal metabolik hızda izlenen artışın nedenlerinden biri olabileceğini dile getirmiştir (177). O'Donnell ve arkadaşları da 1993'de yaptıkları çalışmada amfizemli olgularda egzersiz ile ortaya çıkan dinamik hiperinflasyon ile solunum için ihtiyaç duyulan enerjinin sağlıklı erişkinlere göre oldukça fazla olduğunu göstermişlerdir. (95). Her ne kadar O'Donnell bu çalışmada artan solunum iş yükünün egzersiz ile ortaya çıkardıysa da hiperinflasyonu olan KOAH'lılarda istirahattede harcanan enerjinin arttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da hava hapsinin göstergesi olan RV ve RV/TLC oranı ile metabolik hız arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur. DLCO ve DLCO/VA oranı da artan REE/REE(beklenen) oranı ile birlikte azalmıştır. Bu da çoğunluğunu amfizemli olguların oluşturduğu hasta grubumuzda, artan hava hapsi ile birlikte hipermetabolik olma sıklığının arttığını göstermektedir. Hava hapsi ve bazal metabolik hız artışı arasındaki bu ilişki; akciğer parankiminde oluşan hasardan sorumlu faktörlerin metabolik durumu da etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Proteaz-antiproteaz dengesizliği, sitokinler ve nütrisyonel mikroçevredeki diğer

değişiklikler akciğerlerde ve metabolik kompartmanlarda aynı etkiyi göstermektedir. Torres ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında hiperinflasyon arttıkça serum CRP düzeylerinin arttığını göstermişler ve bu durumu açıklarken hiperinflasyonun daha önce yaşanmış inflamasyondan çok aktif bir inflamasyonla ilişkili olabileceğini dile getirmişlerdir(160). Ancak Schols ve arkadaşları yaptıkları oldukça geniş çaplı bir çalışmada REE ve akciğer fonksiyon testleri, arteryel kan gazları ve difüzyon kapasitesi arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (175).

Çalışmamızda; solunum kas gücünün önemli göstergelerinden biri olan MIP ve REE/REE(beklenen) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık, hipermetabolik olgularda maksimal inspiratuar basıncın daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu ilişki literatürde günümüze kadar direkt olarak incelenmemiş ancak benzer konulu çalışmalarda ele alınmıştır. Nishimura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında, yağsız vücut kütlesi ile MIP, MEP arasındaki ilişki açıkça gösterilmiştir (151). Çalışmamızda, REE/REE(beklenen) oranı ile FFM arasında negatif bir korelasyon izlenmiş, olgular hipermetabolik ve normometabolik olarak gruplandırıldığında; hipermetabolik grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FFM değerleri daha düşük izlenmiştir. Creutzberg ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında normo- ve hipermetabolik grup arasında kas kayıplarında anlamlı bir fark bulamamıştır. Çalışmacılar bu durumu açıklarken bazal metabolizma hızının kas kaybını belirlemede tek faktör olamayacağını dile getirmişlerdir. Aynı araştırmacılar REE'den bağımsız olarak kas kaybı olan olguların hiperinflasyonu olan amfizemli vakalar olduğunu belirtmişlerdir. Amfizemli bu olguların istirahatte harcadıkları enerji artmış bulunmasa bile solunum kas yükü artışı ile artan günlük enerji harcamasının kas kaybına neden olabileceği sonucuna varılmıştır (181). Schols ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak hipermetabolik grupta FFM değerleri düşük bulunmuştur (45). Mevcut çalışmamız ve diğer çalışmaların ışığında, hipermetabolik durumun direkt olarak ve hipermetabolizmaya neden olan diğer faktörlerle birlikte kas yıkımına neden olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Kas yıkımının başka bir sonucu olan egzersiz kapasitesinde kısıtlanma altı dakika yürüme testi ile tespit edilebilir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da hipermetabolik grubun altı dakika yürüme mesafesi normometaboliklere kıyasla daha az bulunmuştur. Sergi ve arkadaşları 40 KOAH'lı ve 46 sağlıklı hastada yaptıkları çalışmada REE/REE(beklenen) ve FEV1 arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır ancak REE/REE(beklenen) ile 6 dakika yürüme testi arasında negatif bir korelasyon bularak bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir (186) .

Nguyen ve arkadaşları, KOAH'lı olgularla yaptıkları çalışmalarında; TNF-α düzeyleri ve REE arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Artan serum TNF-α düzeyleri ile beraber ölçülen REE değerlerinin arttığını tespit etmişlerdir. Kilo kaybından sorumlu olduğu bilinen TNF-α'nın hipermetaboliklerde yüksek izlenmesinin beklenen bir sonuç olduğunu dile getirmişlerdir (180). Yapılan deneysel çalışmalarla da Nguyen'in sonuçlarını destekleyen bulgulara rastlanmıştır. İnsanlara uygulanan TNF-α enjeksiyonu ile REE artışı Vanderpoll ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile gösterilmiştir (187). TNF-α ve REE arasındaki kanıtlanmış bu ilişkiyi Nguyenin'ki gibi destekleyen çalışmalar olduğu gibi karşıt görüşler de mevcuttur. Schols ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benzer bir ilişki bulamamışlar ancak R75-TNF-α reseptörlerini hipermetabolik KOAH'lılarda yüksek bulmuşlardır (45). Biz de çalışmamızda TNF-α ile REE ya da REE/REE(beklenen) arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik ancak hipermetabolik grupta TNF-α düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulduk. Bu bulgu ile çalışmamız literatürdeki TNF-α'nın enerji dengesi üzerindeki negatif etkisini gösteren araştırmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda KOAH'lı olgularda hipermetabolizmaya neden olabilecek TNF-α dışındaki diğer inflamatuar belirteçler de irdelendi ancak hipermetabolik ve normometabolik KOAH'lılar arasında CRP, fibrinojen, prealbumin, transferrin ve IL-6 açısından anlamlı bir fark bulunamadı. CRP ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hipermetabolikler de daha yüksek idi. Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik inflamatuar durumun önemli bir göstergesi olan CRP ile REE arasında çalışmamıza benzer olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak Schols ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipermetabolik KOAH'lılardan oluşan grupta CRP düzeyleri normometabolik gruba göre yüksek

bulunmuştur (45). Tartışılan tüm bu farklı sonuçlar KOAH'lı olgularda istirahatte harcanan enerji artışını tek bir inflamatuar belirteç ile açıklamanın yanlış olduğunu; multifaktöryel bir yaklaşım gerektiğini göstermektedir.

Son olarak; çalışmamızda BMI, havayolu obstrüksiyonu derecesi, dispne düzeyi ve egzersiz kapasitesi verilerini kullanarak prognostik değeri kanıtlanmış BODE indeksi hesaplanmış ve hipermetabolik KOAH'lı olgularda bu skorun yüksek olduğu izlenmiştir. Literatürde BODE indeksi ve metabolik durum ilişkisini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bu ilişki ile KOAH'da izlenen hipermetabolizmanın hem kas kütlesindeki azalma hem de araştırılmaya değer henüz bilinmeyen başka mekanizmalarla kötü prognoza işaret edebileceği düşünülmüştür. Fakat sadece kesitsel bir çalışma ve istatistiksel analizlerle böyle önemli bir neden-sonuç ilişkisine varmak doğru olmayacaktır. Bu bilgiler ışığında; KOAH'lı olgularda metabolik durum ile ilgili prospektif çalışmaların gerekliliği gündeme gelmiştir. Hipermetabolizmanın KOAH'da prognoza etkisini araştırmak için uzun soluklu çalışmalar planlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1- Stabil dönemdeki KOAH olgularının %42,5'inin hipermetabolik; %57,5'inin normometabolik olduğu gözlendi.

2- Hipermetabolik KOAH'lı olgular evre 3 ve evre 4 hastalığa sahiplerdi. Evre 2'deki 10 olgunun tümü normometabolik idi.

3- KOAH olgularında ileri GOLD evrelerinde REE/REE(beklenen)oranı, IL-6 ve lökosit düzeyleri artmıştı.

4- Hipermetabolik KOAH olgularında, normometaboliklere göre FEV1, FEV1%, DLCO, DLCO/VA ve VC% değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu.

5- Hipermetabolik KOAH olgularında, normometaboliklere göre RV, RV/TLC, TNF-α ve BODE indeksi değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

6- KOAH'lı olgularda FFM ile FEV1, FVC%, IC, MIP ve MEP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Aynı solunum fonksiyon testi sonuçlarının BMI ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7- KOAH'lı olguların CRP değerleri ile BMI, FFM ve FFMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

8- KOAH'lılarda BODE indeksi ile BMI, FFM, REE/REE(beklenen) ve IL-6 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BODE indeksinin BMI ve FFM ile negatif; REE/REE(beklenen) ve IL-6 ile pozitif korelasyonu vardı.

9- KOAH'lı olgularda REE ile BMI, FFM ve FFMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi; REE'nin FFM ile ilişkisi BMI ile olan ilişkisinden daha kuvvetli idi.

10- KOAH'lı olgularda REE/REE(beklenen) oranı ile BMI ve FFM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

11- KOAH'da TNF-α değerleri ile FEV1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

12- KOAH'lı olgularda IL-6 ile FVC, VC, TLC, IC, DLCO ve pCO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

7. ÖZET

STABİL DÖNEM KOAH'LILARDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE FONKSİYONEL VE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tüm dünyada giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan KOAH; artık sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık olmaktan çok, akciğer dışı bulguları da olan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. KOAH'da sistemik bulgular prognoza, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesine olan etkileri nedeniyle bilimsel çevrelerde merak edilen bir konudur. Özellikle kilo kaybı ve kas disfonksiyonu ile seyreden nütrisyonel değişiklikler ve bu değişiklerin nedenleri arasında gösterilen metabolik farklılıklar araştırılmaya değer bulunmuştur. KOAH'da izlenen bu sistemik değişiklerin nedenleri araştırılırken karşılaşılan sistemik inflamatuar belirteçler, her geçen gün daha fazla araştırmaya konu olmaktadır..

Bu çalışmada, KOAH'lılarda fonksiyonel kısıtlanmanın, havayolu obstrüksiyonu dışındaki nedenleri ve sistemik inflamasyonun direkt ve dolaylı olarak bu kısıtlanmaya katkıları incelenmiştir. Sistemik inflamasyonun; nutrisyonel-metabolik değişiklikler ile ilişkisi araştırılmıştır. KOAH'ın başka bir akciğer dışı bulgusu olan bazal metabolizma hızındaki artışın, sistemik inflamasyon ve bu inflamasyonun nutrisyonel ve fonksiyonel sonuçlarıyla ilişkisi irdelenmiştir. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarla oldukça iyi bir klinik izlem kriteri olduğu bildirilen BODE indeksinin sistemik inflamatuar belirteçler ve nutrisyonel-metabolik parametrelerle, ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları KOAH polikliniğine başvuran stabil dönemdeki 40 KOAH'lı olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların detaylı anamnezi alınarak, hastalık süreleri, sigara öyküleri, son 1 yıl içindeki akut atak öyküleri, bronkodilatör kullanımı ve eşlik eden hastalıkları öğrenildi. Boy, kilo, BMI ve FFM ölçümleri yapılarak kaydedildi. Olguların istirahatte harcanan enerji düzeyleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri (akım hızları, akciğer volümleri,

solunum kas gücü ve difüzyon kapasitesi), AKG, efor kapasitesi, BODE indeksi ve yaşam kalitesi skorları değerlendirildi. Tam kan, CRP, fibrinojen, transferin ve fibrinojen, TNF-α ve IL-6 düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya alınan olguların %42,5'inin hipermetabolik; %57,5'inin normometabolik olduğu gözlendi. İleri evre KOAH'lılarda REE/REE(beklenen) oranı, IL-6 ve lökosit düzeyleri artmış bulundu. Hipermetabolik KOAH olgularında, normometaboliklere göre hava akım hızları ve difüzyon kapasitesi düşük; akciğer volümleri(RV, RV/TLC) TNF-α ve BODE indeksi değerleri yüksek bulundu. BMI ile aralarında benzer bir ilişki yokken, FFM ile hava akım hızları(FEV1, FVC), IC, MIP ve MEP değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. BODE indeksi ile REE/REE(beklenen) ve IL-6 arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu izlendi. Bazal metabolizma hızının FFM ile; BMI ile olduğundan daha güçlü bir ilişkisi bulundu. REE/REE(beklenen) oranı ile BMI ve FFM değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. Serum TNF-α düzeyleri FEV1 ile ilişkili iken; IL-6 ile akciğer volümleri (VC, TLC), inspiratuar kapasite, difüzyon kapasitesi ve pCO_2 arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Sonuç olarak; KOAH'da obstrüksiyonun ve hava hapsinin artması; difüzyon kapasitesinin azalması ile birlikte hipermetabolizma artmaktadır. Hipermetabolizma KOAH'lılarda kilo kaybı ve yağsız vücut kütlesi kaybına neden olmaktadır. Yağsız vücut kütlesinin kaybıyla; solunum kas gücü azalmakta, havayolu obstrüksiyonu artmaktadır. İleri evre KOAH'lılarda TNF-α ve IL-6 değerleri, artan havayolu obstrüksiyonu ile birlikte artmaktadır, ancak bu sitokinlerin nütrisyonel ve metabolik değişikliklere etkileri gösterilememiştir. Hipermetabolik KOAH'lıların BODE indeksi skorlarının daha yüksek bulunmasıyla; bu skorlama sisteminin nütrisyonel olduğu kadar metabolik durumun anlaşılmasında da değerli olabileceği düşünülmüştür. Bazal metabolik hız ve BODE indeksi arasındaki güçlü ilişki varlığı, metabolik parametrelerin KOAH'da kötü prognoz göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

8. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS AND FUNCTİONAL PARAMETERS IN STABLE COPD PATIENTS

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), major worldwide health problem with an increasing prevelance, mortality and morbidity, is accepted as not only a pulmonary but also a systemic disease which has extrapulmonary symptoms. Systemic effects of COPD have been studied with increasing interest because of the relation with exercise capacity, quality of life and prognosis. Nutritional abnormalities such as weight loss, skeletal muscle dysfunction and metabolic dearrangements have been investigating in recent studies about COPD. While researching on causes of systemic alterations; various inflammatory markers become the issue of studies related with COPD.

In our study, we aimed to search the reasons for the functional limitations other than airway obstruction and the contribution of systemic inflammation. We investigated whether systemic inflammation caused any nutritional or metabolic changes in COPD. The relation between these alterations and functional limitation, quality of life was evaluated. Increase in resting energy expenditure and relation with systemic inflammation and nutritional status were also investigated. The relationship between systemic inflammatory markers and functional parameters was also investigated in this study. BODE index as a new prognostic criteria has drawn attraction in literature. We aimed to determine the correlation between BODE index and systemic inflammatory markers and nutritional parameters.

40 stable COPD patients, admitted to Ankara University Pulmonary Medicine Department were included into the study. After baseline evaluation; dyspnea scales and health related quality of life survey was applied and pulmonary function tests were performed. The resting energy expenditure was measured with indirect

calorimetry. The exercise capacity was evaluated by six minute walking testing. The results of arterial blood gases and laboratory parameters were recorded.

42,5% of the patients were hypermetabolic while the rest (77,5%) were normometabolic. REE/REE(predicted) ratio, IL-6 levels and white blood cell counts were increased in hypermetabolic participants according to normometabolic patients.

Hypermetabolic patients showed lower FEV1, diffusion capacity and higher lung volumes(RV, RV/TLC) as well as high TNF-α levels and BODE index scores in comparison with normometabolic cases. Fat free mass was correlated with airflow rates (FEV1, FVC), IC, MIP and MEP but BMI was not related significantly with these parameters. BODE index scores had a significant relationship with REE/REE(predicted) ratio and serum IL-6 levels. The relation between REE and FFM was much more significant than that between REE and BMI. The higher REE/REE(predicted) ratio was seen in patients with lower BMI and FFM. While TNF-α was only correlated with FEV1; IL-6 was closely correlated with lung volumes (VC, TLC, I),diffusion capacity and pO_2.

As a result; in COPD patients hypermetabolism was seen more frequently with incresing airway obstruction and air trapping. This hypermetabolic condition causes weight loss and muscle weakness in COPD patients. TNF-α and IL-6 levels are related with the severity of the disease; but same relation was not found between these systemic inflammatory markers and nutritional-metabolic dearrangements in COPD. The correlation of BODE index and metabolic status may show that hypermetabolism is a bad prognostic factor for COPD patients.

9. KAYNAKLAR

1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy fort he diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006).

2- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005;128:2099–2107).

3- Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005;2:367–370.

4- Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, vanHerwaarden CL, van den Boom G, van Grunsven PM, van den Bosch WJ. Prevalence of asthma and COPD in general practice in1992: has it changed since 1977? Br J Gen Pract 1996;46:277–281.

5- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV,Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005;366:1875– 1881

6- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006;28:523–532.

7- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 2004;9: 458–465.

8- National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood Diseases. Bethesda, MD: U.S. Department. of Health and Human Services, PublicHealth Service, National Institutes of Health; 1998.

9- Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, Pride NB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. Thorax 2000;55:789–794.

10- Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. Br J Gen Pract 1994;44:259–262.

11- Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.

12- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498–1504.

13- American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with COPD. Am J. Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120 .

14- Umut S, Erdinç E. (eds) Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları. Sayı 2. Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000; 11-18.

15- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-140.

16- Mc Elvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barbes PJ, eds. The lung: scientific foundations. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997:2537-2553.

17- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145:301-310.

18- Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003;s:12-32.

19- Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life—is there an association with birth weight? Scand J Prim Health Care 1998;16:117-20.

20- Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. Thorax 1997;52:895-9.

21- Massaro GDC, Massaro D. Retinoik asit treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rates. Nature Medicine 1997; 3:675-677

22- Busset AS. Risk factors for COPD. Eur respir Rev 1996;6:253-8.

23- Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Torax Kitapları. Sayı:2 Ed;UmutS,. Erdinç E. Turgut Yayıncılık İstanbul 20;s:11-18.

24- Demir T. KOAH'da Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (Ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Turgut yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005;74-78.

25- Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1078–1083.).

26- Joos L, Pare PD, Sanford AJ. Genetic risk factors. In:Voelkel NF, MacNee W (eds), Chronic Obstructive Lung Disease, London, BC Decker Inc, 2002;56-64.

27- Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet 1997; 350:630-633.6.

28- Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), Chronic Obstructive Lung Disease, London, BC Decker Inc, 2002;90-113.

29- Saetta M, Turato G, Baroldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelium inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airway limitation. Am J Respir Crit Care Med 2000:1355-1360.

30- Saetta M, Turato G, Facchini F, et al. Inflammatory cells in the bronchial gland of smokers with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1633-1639.

31- Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Chest 2000;117:251-260.

32- Shapiro S. The macrophage in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:29-32.

33- Elliot W, Retamales I, Meschi B, at al. Inflammatory cell recruitment in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:A810.

34- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated severity of airflow inflammation in smokers. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1277-1285.

35- Dumur V, Lafitte JJ, Gervais R, et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis AF 508 allele in adult with chronic bronchial hypersecretion. Lancet 1990;335:1340.

36- Saettaa M, Turato G, Luppi F, Fabbri LM. Inflammation in pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), Chronic Obstructive Lung Disease, London, BC Decker Inc, 2002;114-126.

37- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:852-57.

38- Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrel NW. Tumor Necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in COPD. Eur Respir J 2000;15:281-284.

39- Stockley RA. Neutrophils and Protease / Antiprotease Imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:49-52.

40- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to amphysema in smokers. Am. J. Respir.Crit.Care Med.1995;152:1666-72.

41- Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR et al. Perforin-independent CD8(+) T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: Relative insensitivity to Fas ligand. Am. J. Respir . Cell Mol. Biol. 1999;20(5):849-58.

42- Beutler B, Milsark IW, Cerami AC (August 1985). "Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin". Science 229;4716: 869–71.

43- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P (2003). "Tumor necrosis factor signaling". Cell Death Differ. 10 (1): 45–65.

44- Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-a levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1453–1455.

45- Schols AM, Buurman WA, Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51: 819–824.

46- Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1414–1418.

47- Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffl WL, Sillima CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. J Surg Res 1998; 76: 91-94.

48- Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, Choi DI, Pa JS, Lee DW, Kitaichi M. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia.Am j Respir Crit Care Med 2000;162:1162-1168.

49- Vanden Berghe W, Vermeulen L, Wilde GD, Bossher KD, Bone E, Haegeman G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. Biochem pharmacol 2000;60:1185-1195.

50- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448-454.

51- Eliasson M. The epidemiology of fibrinogen and fibrinolysis. Determinants of plasma fibrinogen levels of fibrinolytic variables in the population of northern Sweden. Umea University medical Dissertations; 1995.p.42-54.

52- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22:672-688.

53- In: Fishman AP, Elias JA et al. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3.ED, McGraw-Hill, 1998.

54- Agustı´ AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21: 347–360.

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

56- Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981;i:681–685.

57- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980;93:391–398.

58- Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, Barbera JA, Fernandez-Checa JC, Argiles JM, Roca J. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. Eur Respir J 2003;21:789–794.

59- van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. Eur Respir J 2000;15:915–921.

60- Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1055–1060.

61- Burnett D, Hill SL, Chamba A, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. Lancet 1987; 2: 1043–1046.

62- Noguera A, Batle S, Miralles C, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 432–437.

63- Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustı´ AGN. Expression of adhesion SYSTEMIC EFFECTS OF COPD 355 molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1664–1668.

64- Noguera A, Sala E, Batle S, Iglesias J, Pons AR, Agustı´ AGN. Apoptosis and activation of peripheral blood neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2001; 16: 74s.

65- Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agustı´ AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 32–35.

66- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 822–826.

67- Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. Chest 1982; 82: 526–529.

68- Dinarello CA. The acute phase response. Cecil Textbook of Medicine. 1992;286:1571-1573.

69- Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinojen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinojen concentration. European Journal of Epidemiology 2001;17:953-58.

70- Scarabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the b-fibrinogen locus in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. Arteriosclerosis Thromb 1993;13:886-91.

71- De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. Atherosclerosis 1996;121:185-191.

72- Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality infarction. Fibrinolysis 1991;5:105-8.

73- Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. Trends Pharmacol Sci. 1990;11:444-51.

74- Chao FC, Tullis JL, Alper CA, et al. Alteration in plasma proteins and platelet functions with aging and cigarette smoking in healthy man. Thromb Haemost 1982;47:259-264.

75- Mendall MA, Palet P, Asante MA, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. Heart 1997;78:273-277.

76- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic medication of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. N Engl J Med 1976;295:573-577.

77- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results of the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb 1994;14:54-59.

78- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Hearth Study. Lancet 1986;328:533-537.

79- Gavin C. Donaldson, Terence A. R. Seemungal, Irem S. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients with COPD.

80- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinojen and serum IL-6 levels. Thromb Haemost 2000;84:210-15.

81- Morten Dahl, Anne Tybjerg-Hansen, Jørgen Vestbo, Peter Lange, And Børge G. Nordestgaard Elevated Plasma Fibrinogen Associated with Reduced Pulmonary Function and Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1008-1011.

82- Gan, WQ, Man, SF, Sin, DD. (The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. Chest 2005; 127,558-564

83- Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. Clin Chem 2000;46:34-38.

84- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reaktive protein, in health and disease. J Clin Invest 1993;91:1351-1357.

85- Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). Fever basic mechanism and management 2nd (Eds). Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997:165-176.

86- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001;47:426-430.

87- Mac Gregor AJ, Galimore JR,et al. Genetic effect on baseline volues of C-reaktive protein and serum amyloid-A protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. Clin Chem 2004;50:130-134.

88- Morley JJ, Kushner I. Serum C-reaktive protein levels in disease. Ann NY Acad Sci.1982;389:406-418.

89- Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-ractive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesis tissue factor. Blood 1993;82:513-520.

90- W Q Gan, S F P Man, A Senthilselvan, and D D Sin Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis Thorax 2004; 59: 574-580.

91- V M Pinto-Plata, H Müllerova, J F Toso, M Feudjo-Tepie, J B Soriano, R S Vessey, and B R Celli C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006; 61: 23-28.

92- Smeland, S; Kolset S O, Lyon M, Norum K R, Blomhoff R). "Binding of perlecan to transthyretin in vitro". Biochem. J. 1997; 326: 829-36.

93- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY .Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort". J. Clin. Lab. Anal.1999; 13 (6): 273–9.

94- Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev 2004;56:515-8.

95- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The rule of lung hyperinflation. Am Rev Respir Dis 1993;148:1351-7.

96- Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-7.

97- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127S–130S.

98- Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD. Thorax 2002; 57: 1067–1070.

99- MA Vermeeren, AM Schols, and EF Wouters Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD Eur Respir J 1997 10: 2264-2269.

100- Celli B, Cote C, Marin J, Montes de Oca M, Casanova C, Mendez MR. The SCORE: a new COPD staging system combining 6MWD, MRD dyspnea, FEV1 and Pa,O2 as predictors of health care resources utilization (HCRU). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: A749.

101- Triep BL. Disease management of COPD with pulmonary rehabilitation. Chest 1997,112:1630-1656

102- Wouters EFM, Schols AMWJ. Nutritional Depletion in COPD. Eur Respir J 1997,7(42):60-65

103- McClave SA and Snider HL. Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. Nutr Clin Prac. 1992;7:207-221.

104- Garrel DR, et al. Should we still use the Harris and Benedict equations? Nutr Clin Prac. 1996;11:99-103.

105- Hofford JM, Mikalovsky L, Vogel VH et al. The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis: a study of aminoacid and catecholamine levels Am Rev Respir Dis 1990; 142: 902-908

106- Wilson SR, Moxam J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. Thorax 1993; 43: 882-885

107- Sridhar MK. Why do patients with emphysema lose weight? Lancet 1995; 345: 1190–1191.

108- Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 1994; 121: 860–862.

109- Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1151–1156.

110- Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:629–34.

111- Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. Int J Cardiol 2002; 85: 161–171.

112- Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factoralpha: involvement of muscle myofilaments. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 479–484.

113- Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Van Der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Tumor necrosis factoralpha inhibits myogenesis through redox-dependent and independent pathways. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 283:C714–C721.

114- Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. Immunol Cell Biol 2001; 79: 160–164.

115- Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 935–940.

116- Agustı´ AGN, Barbera´ JA. Chronic pulmonary diseases: chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 1994; 49: 924–932.

117- Roca J, Whipp BJ, Agustı´ AGN, et al. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Eur Respir J 1997; 10: 2662–2689.

118- Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al. Voluntary activation of the human diaphragm in healthy and disease. J Appl Physiol 1998;85:2146-2158.

119- Broal P. Main features of structure and function. In: Broal P, ed. The Central Nervous System. New York, NY, Oxford University Press, 1992; pp. 5–50.

120- Siafakas NM: ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obsructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 199;6:270-275.

121- Klocke RA. Diffusion, chemical reactions involving respiratory gases, and diffusing capacity. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.3th edition McGraw-Hill;1998:193-202.

122- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer H, Roca J, Yernault J-c. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;6 (Suppl16):41-52.

123- Global initiative for chronic obstructive Lung disease (GOLD). National institutes of health, National hearth, Lung and blood institutes updated, 2003:2-8.

124- American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with COPD. Am J. Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120 .

125- Bartolome R. Celli, M.D ve ark. The body- mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in COPD. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.

126- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest 2005; 128: 3810-16

127-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.

128-ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-277.

129- Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al.Oga et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease:role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:544-549.

130- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. BMJ 1976; 1: 822-823.

131- Sciurba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. Am JRespir Crit Care Med 2003; 167:1522-1527.

132- Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. Eur RespirJ 1996; 9: 431-35.

133- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 880-887.

134- British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (Suppl 5)

135- Mahler DA. Measurement of dyspnea: clinical ratings. In: Mahler DA, ed. Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management. 2nd Edn. New York, Taylor & Francis Inc., 2005;147-164.

136- American Thoracic Society Dyspnea mechanisms, assessments and management: A Concensus Statement. AJCCM 1999; 159: 321-40.

137- Mahler DA. Mechanisms and measurementof dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:234-8.

138- Falter LB, Gignac MA, Cott C. Adaptation to disability in chronic obstructive pulmonary disease: neglected relation relationship to older adults, perceptions of independence. Disabil Rehabil 2003;25:795-806.

139- Jette DU, Manago D, Medved E et al. The disablement process in patients with pulmonary disease. Phys Ther 1997; 77:385-94.

140- Meguro M, Barley EA, Spencer C et al. Development and validation of an improved COPD specific version of the SGRQ. Chest 2007;132:456-63.

141- Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. Respir Med 2005; 99:11-8.

142- Brandi LS, Bertorini R, Calafa M, Indirect calorimetry in critically ill patients: Clinical applications and ppractical advice. Nutrition 1997;13:349-58.

143- Feurer I and Mullen JL. Beside measurement of resting energy expenditure and respiratory quotient via indirect calorimetry. Nutr Clin Prac. 1986;1:43-49.

144- Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol 1949;109:1-9

145- Schols AM, Fredrix EW, Soeters PB, Westerterp KR, Wouters EF. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 1991;54:983-7

146- Schols AM Pulmonary cachexia. Int J Cardiol 2002; 65:101-110

147- World Health Organization . Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO conultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:5-15.

148- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sorensen TI, Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the copenhagen city heart study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:79–83.

149- Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S.Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity.Chest. 2007 Jul;132(1):164-9. Epub 2007 May 15.

150- Annemie MWJ Schols, Roelinka Broekhuizen, Clarie A Weling-Scheepers, and Emiel F Wouters. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2005;82:53-9

151- Yoshihiro Nishimura, Masaharu Tusutsumi, Hiroyuki Nakata, Tohru Tusunenari, Hitoshi Maeda, Mitsuhiro Yokoyama. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. Chest 2006;107: 1232-1238

152- Sahebjami H, Sathianpitayakul 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.

153- Özgür COŞKUN, Feza UĞURMAN, Behiye AKKALYONCU, Ayşe GÖZÜ, Gülnur ÖNDE, Belgin SAMURKAŞOĞLU. KOAH'da Nütrisyonel Durumun Belirlenmesi ve Solunum Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi Solunum Hastalıkları 2005; 16: 153 160

154- Mark D Eisner, Paul D Blanc, Steve Sidney, Edward H Yelin, Phenius V Lathon, Patricia P Katz, Irina Tolstykh, Lynn Ackerson, and Carlos Iribarren Body composition and functional limitation in COPD.Respir Res. 2007; 8(1): 7

155- Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1991;46:695–699.

156- Peter Wagner. Skeletal muscles in COPD: Deconditioning, or myopathy ? Respirology. 2006; 11: 681-686

157- Nicholas S Hopkinson, Rachel C Tennant, Mark J Dayer, Elisabeth B Swallow, Trevor T Hansel, John Moxham, and Michael I Polkey. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2007; 8(1): 25.

158- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. Eur Respir J. 2002;19(4):626–631.

159- Rafea Shaaban, Sabine Kony, Fathi Driss, Bénédicte Leynaert, David Soussan, Isabelle Pin, Françoise Neukirch, Mahmoud Zureik. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline:A longitudinal population-based study 2006;100: 2112-2120

160- J. P. de Torres, E. Cordoba-Lanus, C. López-Aguilar, M. Muros de Fuentes, A. Montejo de Garcini, A. Aguirre-Jaime, B. R. Celli, and C. Casanova C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients Eur Respir J 2006 27: 902-907.

161- Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:443–449.

162- Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. Respir Res. 2001;2:269–272.

163- Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects S Yende, G W Waterer, E A Tolley, A B Newman, D C Bauer, D R Taaffe, R Jensen, R Crapo, S Rubin, M Nevitt, E M Simonsick, S Satterfield, T Harris, and S B Kritchevsky Thorax 2006; 61: 10-16

164- Yang Yi-Meng, Sun Tie-Ying, Liu Xin-Min. The role of serum leptin and TNF-alfa in malnutrition of male COPD patients. Chin Met J 2006; 119:628-633

165- Goodman MN. TNF induces skeletal muscle protein breakdown in rats. Am J Physiol. 1991;260:727-30.

166- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989;74:1-10.

167- Robert E. Walter, Jemma B. Wilk, Martin G. Larson, Ramachandran S. Vasan, John F. Keaney, Jr, Izabella Lipinska, George T. O'Connor, and Emelia J. Benjamin. Systemic Inflammation and COPDChest January 2008 133:19-25

168- Janet S Lee, Matthew R Rosengart, Venkateswarlu Kondragunta, Yingze Zhang, Jessica McMurray, Robert A Branch, Augustine MK Choi, and Frank C Sciurba. Inverse association of plasma IL-13 and inflammatory chemokines with lung function impairment in stable COPD: a cross-sectional cohort study. Respir Res. 2007; 8(1): 64.

169- Goodman MN. IL-6 induces skeletal musce protein breakdown in rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1994;205:182-185.

170- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of IL-6 and TNF-alfa with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. J gerontol A Biol Sci Med. 2002; 57:M326-M322

171- Laura A. Schaap, Saskia M.F. Pluijm PhDa, Dorly J.H. Deeg PhDa, Marjolein Visser PhDab. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. The American journal of Medicine 2006.Volume 119, Issue 6, Pages 526.e9-526.e17 (June 2006)

172- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly . Am J Med . 1999;106:506–512 .

173- Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. Eur J Immunol 1988;18:717–21.

174- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1008–11.175-Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Saris WHM & Wouters EFM Energy balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143, 1248 ± 1252.

176- Fitting JW, Frascarolo P, JeÂquier E & Leuenberger P. Energy expenditure and rib cage-abdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1989;2:840-845.

177- Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO & Pennock BE (1989): Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis.1989;140:385-391.

178- Collins LC, Cornelius MF, Vogel RL, Walker JF & Stamford BA Effect of caffeine and/or cigarette smoking on resting energy expenditure. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1994;18:551 ± 556.

179- Vaughan L, Zurlo F & Ravussin E Aging and energy expenditure. Am. J. Clin. Nutr. 1991;53:821 ± 825.

180- L.T. Nguyen, M. Bedu, D. Caillaud, B. Beaufrère, G. Beaujon, M.-P. Vasson, J. Coudert, P. Ritz Increased resting energy expenditure is related to plasmaTNF-α concentration in stable COPD patients Clinical Nutrition 1999; 18(5): 269-274

181- EC Creutzberg, AMWJ Schols, FCM Bothmer-Quaedvlieg and EFM Wouters. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function European Journal of Clinical Nutrition (1998) 52, 396± 401

182- Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer-Quaedvlieg FCM, Wesseling G & Wouters EFM (1998): Acute effects of nebulized salbutamol on resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in healthy subjects. Respiration 1998

183- EM Baarends, AM Schols, KR Westerterp, and EF Wouters Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD Thorax 1997; 52: 780-785.

184- Steven B. Heymsfield, Dympna Gallagher, Donald P. Kotler, Zimian Wang, David B. Allison, and Stanley Heshka Body-size dependence of resting energy expenditure can be attributed to nonenergetic homogeneity of fat-free mass Am J Physiol Endocrinol Metab 2002 282: E132-E138

185- Boothby WM, Berkson I, Dunn HL. Studies on the energy metabolism of normal individuals: a standard for basal metabolism with a nomogram for clinical application. Am J Physiol l936;3:468-83.

186- Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease, 26 April 2006 Giuseppe Sergi, Alessandra Coin, Sara Marin, Andrea Vianello, Alessandro Manzan, Silvia Peruzza, Emine Meral Inelmen, Luca Busetto, Silvana Mulone, Giuliano Enzi Respiratory Medicine November 2006;100(11)1918-1924

187- T. Van der Poll, J. A. Romijn, E. Endert, J. J. Borm, H. R. Buller, and H. P. Sauerwein
Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, Oct 1991;261:E457 - E465.