

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yollarında kronik ve ilerleyici daralmayla seyreden bir hastalıktır. Klinikte kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı belirtileriyle tanınır. Bu özellikteki hastaların otopsi bulguları ve klinik özellikleri arasındaki ilgiyi ilk kez, 1760 yılında Morgagni tanımlamıştır. Daha sonra Laennec, klinik özelliklerini tarif etmiş ve bu özelliklere göre alt gruplara ayırmıştır (1). Tarihi seyri içerisinde kronik bronşit, amfizem, obstrüktif bronşit gibi değişik isimlerle anılan bu hastalık için KOAH terimini ilk kez, 1964 yılında Burrows ve ark. önermiştir (2).

Amerikan Toraks Derneği (ATS) KOAH'ı "kronik bronşit veya amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır; hava akımı obstrüksiyonu genellikle progresif olup, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte olabilir ve kısmen reverzibl olabilir" şeklinde tanımlamıştır (3).

Avrupa Solunum Derneği'ne göre KOAH "maksimum ekspiratuvar akımın azalması ve akciğerlerin zorlu boşalmasının yavaşlamasıdır; yavaş şekilde ilerler ve mevcut tıbbi tedavilere karşı çoğunlukla irreverzibldir" (4).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'un tanımı ise; "KOAH, tam reverzibl olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progresif olup zararlı gaz ve partiküllere akciğerlerin anormal inflamatuvar cevabı ile birlikte" şeklindedir (5).

## **Epidemiyoloji**

KOAH tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Pek çok insan bu hastalıktan dolayı yıllarca sıkıntı çekmekte ve sebep olduğu komplikasyonlar yüzünden zamanından önce kaybedilmektedir. KOAH halen dünyada 4. en sık ölüm sebebidir ve gelecek 20-30 yıl içinde prevalans ve mortalite oranlarının artacağı tahmin edilmektedir (6).

Dünya Sağlık Örgütü 1998 verilerine göre tüm dünya ülkelerinde 600 milyon KOAH hastası bulunmakta ve her yıl 2.3 milyon insan bu hastalıktan ölmektedir. Tüm dünyada 1990 yılında 6. en sık ölüm nedeni iken, 2020 yılında 3. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (5).

Ülkemizdeki KOAH'lı hasta sayısı hakkında kesin bilgiler yoktur. Mevcut verilere göre ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH hastası bulunduğu tahmin edilmektedir (7).

## **Risk Faktörleri**

Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde, sigara ve diğer tütün ürünlerinin tümü KOAH gelişiminden %80-90 oranında sorumlu tutulmaktadır. Sigara içmeyenlere oranla sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat olduğu ifade edilmektedir (7). Sigara kullananların %50'sinde kronik bronşit gelişirken, % 15-20' sinde KOAH gelişmektedir (7,8).

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında, maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü, odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (7). Organik toz,

irritan madde ve partikül marüziyeti özellikle sigara içicilerde KOAH gelişme riskini artırmaktadır (7).

Aile içinde ve ikizlerle yapılan çalışmalar genetik faktörlerin de KOAH'ın gelişmesiyle ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (9).Alfa -1 antitripsin (AAT) eksikliği, KOAH'a yol açtığı bilinen tek genetik anormalliktir (8,10).

Hava kirliliği de akciğer hastalarını olumsuz yönde etkilemektedir.Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass), karbonmonoksit (CO) ve irritan özellikteki azot oksit (NO) kaynakları olup, bunlar iç ortam kirliliğine yol açarak KOAH gelişiminde rol oynayabilirler (7,8,10).

Hava yolu aşırı duyarlılığının KOAH gelişimine bir risk faktörü olarak katkıda bulunduğu ilk kez Dutch hipotezinde ortaya atılmıştır.Bu teoriye göre kronik hava yolu obstrüksiyonunun temelinde astmatik bünye (atopik hastalık, havayolunda hiperreaktivite ve eozinofiliye yatkınlık) bulunmakta ve özellikle sigara gibi, bir dış kaynaklı faktörün eklenmesiyle hava akımı kısıtlanması ortaya çıkmaktadır (11).

KOAH'la ilgili risk faktörleri Tablo-1'de özetlenmiştir (7).

**Tablo-1: KOAH'ta risk faktörleri**

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi -Aktif sigara içimi -Pasif sigara içimi -Annenin sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş, cinsiyet, ırk Havayolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı
Mesleki karşılaşmalar (organik-inorganik toz, duman, gaz)	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Hava kirliliği	
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	
Diyetle ilgili faktörler -Yüksek tuzlu diyet -Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı -Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

### **KOAH'ta Doğal Seyir ve Prognoz**

KOAH mortalite ve morbiditesinin en önemli belirleyicisi (birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü) (Forced expiratory in one second) FEV<sub>1</sub>'deki yıllık azalmadır. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV<sub>1</sub> değeri, 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml azalmaktadır.

Bu azalma, sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha fazla olmakta ve özellikle günlük 30 adet sigara içen duyarlı içicilerde yıllık FEV<sub>1</sub> azalması 120-150 ml'yi bulmaktadır (7). Ayrıca erişkinde her sigara paket/yıl için erkeklerde 9 ml, kadınlarda ise 6 ml daha fazla FEV<sub>1</sub> azalması gerçekleşmektedir (12). Ailede KOAH öyküsü olması, çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, pasif sigara içiciliği ve bronş hiperreaktivitesi bireysel duyarlılığa yol açabilmektedir (8).

Havayolu obstrüksiyonunun reversibl olması prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte hiperkapninin olması, FEV<sub>1</sub> değerinin beklenenin %50'sinden az olması veya 1 litrenin altında olması prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerdir. FEV<sub>1</sub> değeri 1 litrenin altında olan vakalarda bir yıl içinde mortalite yaklaşık olarak %50'dir (7,9).KOAH'da yaşam süresini kısaltan faktörler Tablo 2'de verilmiştir (8).

Tablo 2. KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler (8)

- . İleri yaş
- . Kor pulmonale
- . Sigara içmeye devam edilmesi
- . FEV<sub>1</sub>'in < %50 olması
- . FEV<sub>1</sub>'deki düşüşün hızlı olması
- . Bronkodilatöre yanıtızlık
- . Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi

## Patoloji

KOAH'ta ortaya çıkan patolojik bulguların temel kaynağı büyük oranda enflamasyon ürünlerinin neden olduğu harabiyet ve yapısal değişimlerdir (8,12,13). KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava

yolları ve akciğer parenkiminde görülür. Buna ek olarak pulmoner dolaşım, sağ ventrikül ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (7,8,10). KOAH'ta, akciğerin değişik bölümlerinde nötrofil, makrofaj ve T-lenfosit (özellikle CD8+) infiltrasyonun artışıyla karakterize bir enflamasyon meydana gelmektedir (14,15).Tablo 3'de bu enflamatuvar hücrelerin solunum yollarındaki dağılımı görülmektedir.

<b>Tablo 3. KOAH'ta artan inflamatuvar hücrelerin akciğerde dağılımı</b>	
Büyük hava yolları	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Makrofaj</li> <li>. T-lenfosit (CD8+)</li> <li>. Nötrofil ( şiddetli hastalıkta)</li> <li>. Eozinofil ( bazı hastalarda)</li> </ul>
Küçük hava yolları	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Makrofaj</li> <li>. T-lenfosit (CD8+)</li> <li>. Eozinofil</li> </ul>
Parenkim	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Makrofaj</li> <li>. T-lenfosit (CD8+)</li> <li>. Nötrofil</li> </ul>
Pulmoner arterler	<ul style="list-style-type: none"> <li>. T-lenfosit (CD8+)</li> <li>. Nötrofil</li> </ul>

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer iritan materyallere kronik maruziyet sonucu, submukozal bezlerin kütlelerinde ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış olmaktadır. Buna ek olarak düz kas hiperplazisi, bronşiyal duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, fokal skuamoz metaplazi meydana gelmekte, silialı hücre sayısında ve ortalama silia uzunluğunda azalma olmaktadır (8,10,12,14). Yapılan çalışmalarda, havayolu

epiteli ve submukozal bezlerde T-lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T-lenfosit ve makrofajların baskın olduğu bir enflamasyonun bulunduğu gösterilmiştir (12,14). KOAH olgularının bronş kesitlerinde aktif CD8+ T-lenfosit ve makrofajların önemli oranda arttığı ve subepitelyal tabakadaki bu artışın hava akım kısıtlanmasını artırdığı ifade edilmektedir (14).

apı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan küçük hava yollarında müköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında enflamasyon, peribronşiyal fibrozis, bronşiol-alveol tutamaklarının kaybı ile bronşiyollerde daralma ve bükülme oluşmaktadır. Sonuçta bu patolojik değişiklikler hava yolu duvarının kalınlaşmasına neden olmaktadır (16).

Küçük hava yollarında oluşan peribronşiyal enflamasyon, membranöz hava yollarını açık tutmaya yarayan destek dokusunun kaybı ile erken ekspiratuar kollaps gelişimine neden olmaktadır ( 13). Küçük hava yollarındaki patolojik değişikliklere bağlı olarak irreversibl hava akım kısıtlanması oluşmaktadır.

Akciğer parenkiminde ise alveol duvar destrüksiyonu ve amfizem gelişimi söz konusudur. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında meydana gelen bu değişiklikler sonrasında, alveol duvarında kollajen birikimi olduğu ve buna aktif fibrozisin eşlik ettiği gösterilmiştir (14).

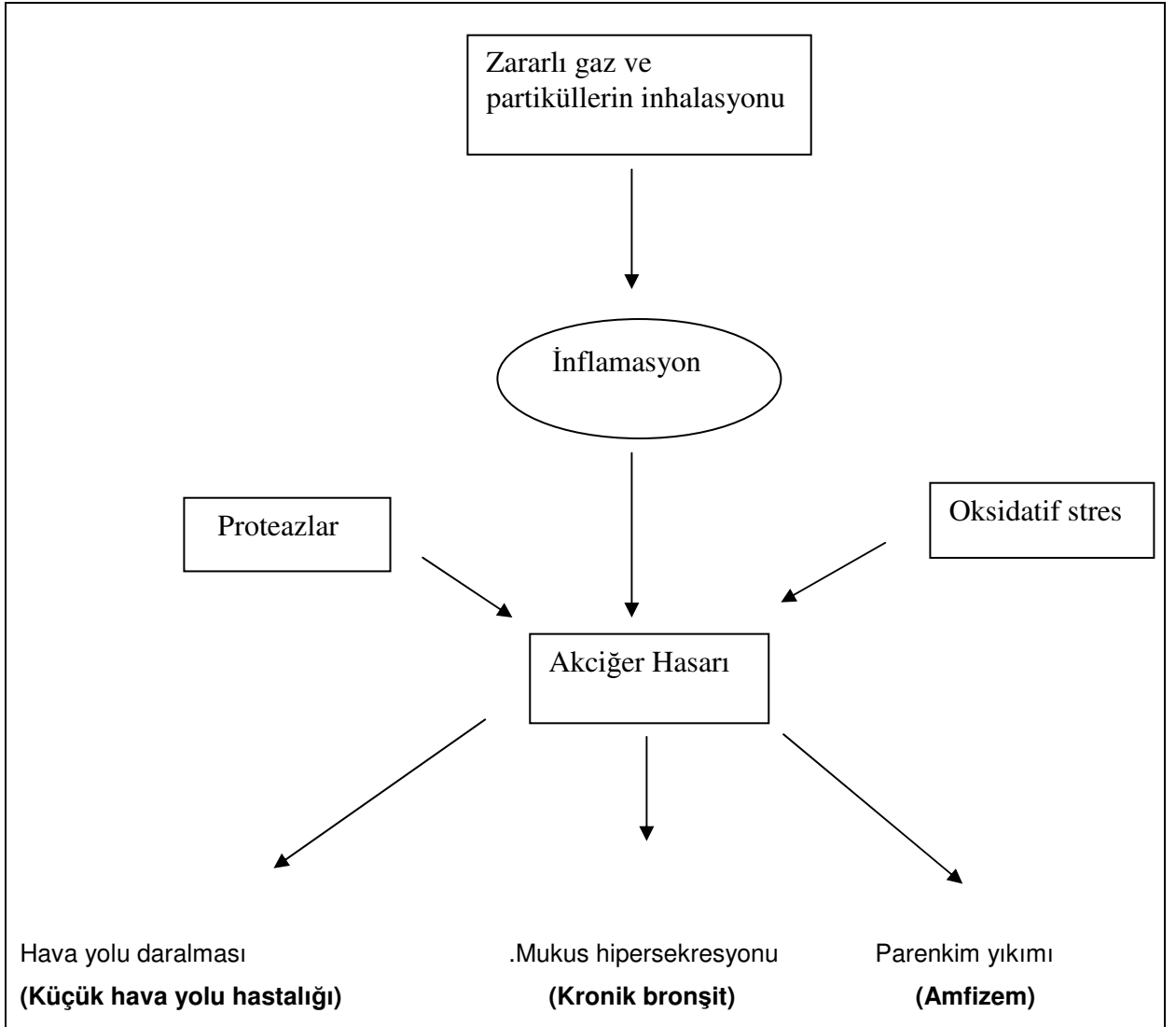
## **Patogenez**

Sigara dumanı ve diğer iritan maddeler hava yolları ve akciğer parenkiminde enflamatuar bir yanıtı neden olurlar (14,15). Enflamasyona katılan hücreler (T-lenfosit, nötrofil, makrofaj) ve bu hücrelerden salınan mediatörler (Lökotrien B4; LTB4, İnterlökin-8; IL-8, Tümör nekrozis faktör-alfa; TNF- $\alpha$ , Makrofaj kemotaktik protein; MCP-1, Makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa; MIP-1 $\alpha$ , Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör; GM-CSF, Endotelin-1; ET-1)

doku hasarı gelişimine neden olmaktadır (15). Sonuçta şekil 1'de şematize edildiği gibi mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması, fibrozis, parenkim harabiyeti ve damarsal değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, havayolu epitelyum hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Epitelde meydana gelen metaplazik değişikliklerle birlikte makrofajları uyaran MCP-1 salınmakta ve makrofajların akciğerde toplanmasına neden olmaktadır (17). Makrofajların büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parenkimi de dahil olmak üzere tüm alanlarda sayıları artmakta, alveoler duvarda da lokalize olmakta, bu zeminde amfizem gelişimi kolaylaşmaktadır. Ayrıca makrofajlar KOAH'ta enflamasyonun merkezinde rol oynayarak, TNF-  $\alpha$ , IL-8 ve LTB4 gibi mediatörlerin salınımı ile nötrofilik enflamasyonu da oluşumunda önemli bir paya sahiptirler (14,15).





**Şekil 1.KOAH'ın patogenezi**

KOAH'lı hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısında , aktif nötrofillerin sayısında artış olduğu tespit edilmiştir (14,15). Makrofajların IL-8 ve LTB<sub>4</sub> salınımı ile epitel hücresi ve T-lenfositlerden IL-8 salınımı, nötrofillerin kemotaksisine neden olmaktadır. Ayrıca nikotin de nötrofiller için önemli bir kemoatraktandır.

Sigara içimi ile nötrofil transit zamanının uzaması ve damarda mikro hasar

oluşması nedeniyle kan akımının yavaşlaması, nötrofillerin akciğere infiltre olmasının diğer nedenleridir (18). Ayrıca epitel hücreleri tarafından salınan E-selectin ve (İnterselüler adezyon molekülü-1) ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin artışı da nötrofil kemotaksisine neden olmaktadır (14).

Aktive nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G ve nötrofil proteinaz gibi enzimler parenkim destrüksiyonuna ve kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunurlar (17,19). Buna karşın alfa-1 antitripsin (AAT) , alfa-1 antikimotripsin (AAKT), Sekretuar lökosit proteinaz inhibitör (SLPI) ve metalloproteinaz doku inhibitörü gibi antiproteazlar ise proteazların oluşturduğu parenkimal destrüksiyonu dengelemeye çalışırlar. AAT, proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olup, özellikle nötrofil elastazın yapacağı yıkımı önlemektedir (8,10,12). Ağır AAT eksikliği amfizemle birlikte, sıklıkla bronşite ve bronşektaziye de yol açmaktadır. AAT eksikliğinin araştırılması gereken durumlar tablo 4'de verilmiştir (11).

**Tablo 4. AAT eksikliğinin araştırılması gereken durumlar (11)**

- . Sigara içmeyen kişide KOAH varlığı
- . Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
- . KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmesi
- . Bazal amfizem varlığı
- . Özellikle 50 yaş altına tedaviye cevap vermeyen astım
- . Ailede AAT eksikliği
- . Risk faktörü bulunmaksızın siroz bulunması

Yine KOAH'lılarda ve sigara içenlerde, solunum epitelyum hücrelerinde bulunan oksidanlar ( $H_2O_2$  ve serbest oksijen radikalleri) hücre dış matriksini, silia

fonksiyonunu ve DNA tamir mekanizmasını bozarak genetik yapıyı hasarlandırırlar (12). Ayrıca surfaktanın yapısını bozarak, mukus yapımını ve sitokin aktivitesini arttırlar. Bronşiyal mukozada proteaz inhibitörlerini inaktive ederek proteazların aktivitesinin de artmasına katkıda bulunurlar.

Bunun yanında araşidonik asit oksidasyonunu artırarak isoprostanların oluşumuna ve böylece mukus hipersekresyonuna ve plazma eksudasyonuna yol açarlar (12,20).

### **Fizyopatoloji**

KOAH'ta meydana gelen patolojik değişiklikler fizyolojik anormalliklere neden olurlar.

Karakteristik fizyolojik değişiklikler mukus hipersekresyonu, silia disfonksiyonu , hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz değişim anormalitesi, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimidir (10,12,21,22).

Mukus hipersekresyonu lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi mediatörlerin, genişlemiş ve sayısı artmış olan goblet hücrelerini stimüle etmelerine bağlı olarak oluşur. Silialı epitelyum hücrelerinde meydana gelen skuamöz metaplazi, mukosilier klirensin bozulmasına neden olmaktadır (8). Akciğerin elastik geri çekilim (recoil) özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına uyguladıkları ışınsal çekişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına neden olmaktadır. Bu durum hava yollarının ekspirasyonda erken kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (dinamik hiperinflasyon) yol açmaktadır (8,23). Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, hava yolu direncinde artışa ve maksimum hava akımı kısıtlanmasına neden olmaktadır (Tablo 5).

<b>Tablo 5.KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasının nedenleri (23)</b>	
İrreversibl	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hava yollarında daralma ve fibrozis</li> <li>. Alveoler destrüksiyona bağlı elastik recoilin kaybı</li> <li>. Küçük hava yollarındaki alveoler desteğin azalması</li> </ul>
Reversibl	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Bronşlarda inflamatuvar hücre, mukus ve plazma eksudasyonunun birikimi</li> <li>. Santral ve periferik hava yollarında düz kas kontraksiyonu</li> <li>. Egzersiz esnasında dinamik hiperinflasyon</li> </ul>

Küçük hava yollarındaki obstrüksiyon, parenkimal destrüksiyon ve pulmoner vasküler anormallikler akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltırlar; böylece önce hipoksemi ve sonrasında ise hiperkapni gelişir. Hipoksemi başlangıçta egzersiz esnasında oluşurken, ilerleyen dönemlerde istirahatte de hipoksemi gelişmektedir. Hipokseminin arkasındaki majör mekanizma ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Küçük hava yollarındaki, duvar harabiyeti  $V_A/Q$  dengesizliği ile ilişkilidir ve bronşiyal inflamasyonun da etkisiyle ventilasyonun dağılımı bozulmaktadır. Parenkimde ise amfizemli akciğer dokusunun destrüksiyonu difüzyon kapasitesinin azalmasına ve gaz değişimini bozulmasına neden olmaktadır (8,23).

### **Klinik Özellikler**

KOAH'lı hastaların başlıca şikayetleri öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunum (wheezing) dur (8,10,12,19). Hastalığın erken dönemlerinde semptomlar fazla değildir ve hastalar ancak FEV<sub>1</sub>'in 1500 ml'nin altına düşmesi ile oluşan hafif nefes darlığı veya hastalık seyrinde görülen akut

ataklar nedeniyle hekime başvururlar. Sıklıkla sabahları şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif özellikte olan kronik bir öksürük vardır (8,10,11,24). Başlangıçta sadece sabahları olan balgam sonraları gün içinde de olmaya başlar.

KOAH'ın kardinal semptomu eforla artan, şiddetli hava açlığı veya nefes alamama tarzında tariflenen nefes darlığıdır (10,11,12,25). Hışıltılı solunum ve göğüs sıkışması, nonspesifik semptomlar olup, astımla karıştırılmamalıdır. Bu semptomlar dışında hemoptizi de olabilir ve bu durum solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte tüberküloz veya bronş karsinomuna bağlı olarak da gelişebileceğinden araştırılmalıdır. Anoreksi, kilo kaybı, anksiyete ve depresyon gibi ek durumlar sıklıkla görülmektedir. Yine ayak bileğinde şişlik gelişimi, kor pulmonalenin ilk ve tek semptomu olarak dikkat çekebilir (25).

Fizik muayenede santral siyanoz, göğüs duvarı anormallikleri (göğüs ön-arka çapında artma), solunum sayısında artma, ekspiriyumu uzatma amaçlı 'büyük dudak solunumu', yardımcı solunum kaslarını kullanma ve alt ekstremitelerde ödem gelişimi, inspeksiyonda gözlenebilecek bulgulardır (8,10,12,25).

Palpasyonda kalbin tepe atımı hiperinflasyona bağlı olarak alınamazken, karaciğer aşağı yer değiştirmiş olarak palpe edilir. Perküsyonda sonoritede artma saptanır. Dinlemekle solunum sesleri genellikle azalır, ronküs ve kaba raller duyulabilir. Kalp sesleri çoğu zaman derinden gelir ve en iyi ksifoid üzerinde duyulurlar (8,10,25). Bu bulgular stabil dönemdeki hastaları yansıtmaktadır.

KOAH "**akut atağı**" ise, stabil KOAH'lı olguda dispnede artış ve günlük performansta azalma ile kendini gösteren ve bu tabloya öksürüğün şiddetlenmesi, balgam miktarında artış, balgam renginde koyulaşma, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın da eklenebildiği, akut ve

epizodik bir kötüleşme dönemi olarak tanımlanabilir (26,27). En az dört haftadan beri akut atak kriterlerine ait bulguların olmadığı KOAH olguları “**stabil KOAH**” olguları olarak kabul edilmektedir (28).

KOAH'ta akut atak nedenleri Tablo-6'da gösterilmiştir (29). KOAH hastalarında her yıl 1-4 kadar atak gelişir (30). KOAH akut atağı hem primer hem de sekonder sağlık sektörü için majör bir sağlık sorunudur (31).

**Tablo-6:KOAH'ta akut atak nedenleri (29)**

Primer nedenler	Sekonder nedenler
-Bilinmeyen bir neden -Trakeobronşiyal sistemin enfeksiyonu	-Pnömoni -Sağ veya sol kalp yetersizliği -Pulmoner emboli -Spontan pnömotoraks -Uygun olmayan oksijen tedavisi -İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler vs.) -Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) -Beslenme bozukluğu -Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.)  -Son dönem solunum sistemi hastalığı (solunum kas yorgunluğu vs.)

## **Tanı Yöntemleri**

Tanı yöntemlerinin başında gelen solunum fonksiyon testleri, KOAH'ta hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır (8,11,12,32). En sık kullanılan ve en güvenilen parametre FEV<sub>1</sub>'dir (32).

Ağır KOAH'lı hastaların tümünde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişiminin en önemli nedeni hipoksi ve buna bağlı hipoksik vazokonstrüksiyondur. Hipertansiyonun derecesi hastalığın prognozu ile bağlantılıdır (8).

KOAH'da evreleme spirometrik olarak FEV<sub>1</sub> ölçümüne göre yapılır. Global Initiation of Lung Disease (GOLD) tarafından öne sürülen yeni sınıflama Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo -7:**KOAH'ın ağırlığına göre sınıflandırılması (GOLD 2003) (33)

Evre	Özellikler
0:Riskli	Normal spirometri Kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkarma )
I:Hafif	$FEV_1/FVC < \%70$ $FEV_1 \geq \%80$ Kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkarma) var veya yok
II:Orta	$FEV_1/FVC < \%70$ $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ Kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkarma) var veya yok
III:Ağır	$FEV_1/FVC < \%70$ $\%30 \leq FEV_1 < \%50$ Kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkarma) var veya yok
IV:Çok Ağır	$FEV_1/FVC < \%70$ $\%30 < FEV_1$ yada solunum yetmezliği yada $FEV_1 < \%50$ iken sağ kalp yetmezliği

### **KOAH'DA HİPOKSI**

KOAH, kronik solunum yetmezliğine yol açan önemli nedenlerden biridir.Hastalık ilerledikçe, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, difüzyon kapasitesinde azalma ve alveoler hipoventilasyona bağlı olarak hipoksemi gelişir. Özellikle hastalığın atak dönemlerinde hipoksemi daha da derinleşir.Arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) 60 mmHg'nın altına indiğinde ise doku hipoksisi ortaya çıkar ve bu da önemli sistemik etkilere neden olur. Beyin, kalp, sürrenaller gibi organların yeterince oksijenlenememesi hipoksik ensefalopati , miyokardiyal ve adrenal disfonksiyon gibi hayatı tehdit eden, ciddi komplikasyonlara yol açabilir.Bu komplikasyonların önlenmesinde oksijen tedavisi büyük önem taşır.



## KOAH'LI HASTALARDA HİPOKSEMI DÜZEYİNİN TAYİNİ

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. Solunum fonksiyon testlerinde, birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü ( $FEV_1$ )  $< \%50$  oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG (arter kan gazı) ile  $FEV_1$  yakından bağlantılı değilse de,  $FEV_1 < 1$  L olan durumlarda hiperkapni sık görülür. Kan gazı anormalliği ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır.

KOAH'lı hastalarda hipokseminin düzeyi, solunum yetmezlikli diğer hastalarda olduğu gibi iki yöntemle belirlenir. Bu yöntemler, AKG analizi ve periferik puls oksimetre ile oksijen saturasyonunun değerlendirilmesidir. Hafif KOAH'lılarda oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. ( $SpO_2$ )  $\leq \%92$  olduğunda, AKG ölçümüne başvurulur. Orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde AKG analizi gereklidir. Benzer şekilde, atakla acil servise başvuran KOAH'lı hastalarda oksimetre AKG analizinin yerini alamaz (34).

### Hiperkapnik solunum yetmezliği ve Asidoz

Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncının ( $pCO_2$ ) 45 mmHg'nin üzerinde olması hiperkapnik solunum yetmezliği olarak tanımlanır. En önemli mekanizması hipoventilasyon olup esas problem genellikle akciğer dışındadır ve hiperkapniye hipoksemi de eşlik eder. Hiperkapniye rağmen pH'nın normal ( $pH \geq 7,35$ ), bikarbonat düzeyinin yüksek olması solunum yetmezliğinin kronik olduğunu düşündürür.  $CO_2$  retansiyonu bikarbonat düzeyinin arttırılmasıyla kompanse edilemez hale geldiğinde pH 7,35'in altına düşer ve respiratuar asidoz gelişir (35).

## **Respiratuar Asioz**

Kanda  $pCO_2$ 'nin artmasına baęlı olarak H.Hasselbach denkleminde  $HCO_3^-/pCO_2$  oranının bozulması ve pH dūşüklüęüdür.  $CO_2$  birikmesi, hipoventilasyon, ventilasyon-perfüzyon eęitsizlięi asidoza sebep olabilir. Kanda  $CO_2$  birikmesi akut yada kronik olabilir. Akut hiperkarbi fazla miktarda sedatif ilaç almakla oluşabilir.  $pCO_2$  artar, pH dūşer. Kronik hiperkarbi ventilasyon-perfüzyon eęitsizliğinde görülebilir.  $pCO_2$  uzun sürede artar, pH hafif dūşer.

Böbrekler bikarbonatı süzmeyerek kompensasyon sağlarlar. Ancak nadiren tam kompensasyon sağlanır.

Respiratuar asidozda; bikarbonat artar, baz fazlalığı oluşur. Akut form bikarbonatların artması ile kronik'e, kronik form da enfeksiyon gelişimiyle akut forma dönüşebilir (36).

## **HİPOKSi**

**Hipoksi;** hücre fonksiyonları için yetersiz  $O_2$  sağlanmasıdır. Hipoksemi ise arter kanının gerçek  $O_2$  miktarında azalma demektir. Doku hipoksisinin 3 nedeni bulunmaktadır.

1-Arteriel hipoksemi

2- $O_2$  dağıtımından kaynaklanan nedenler,

3-Hipoksinin hücresel nedenleri.

## 1-Arteriel hipokseminin önemli sebepleri

<i>Nedenler</i>	<i>Klinik örnek</i>	<i>Oksijen tedavisinin etkisi</i>
O <sub>2</sub> alımında azalma	Yükseklik	PaO <sub>2</sub> hızla yükselir
V/Q bozukluğu	KOAH	PaO <sub>2</sub> orta hızla yükselir
Şant(V/Q azalır)	ASD, pulmoner AV fistül	PaO <sub>2</sub> de değişebilen artış olur
Diffüzyon defekti	İntersitisyel pnömoni	PaO <sub>2</sub> 'de orta hızla yükselme
Alveoler hipoventilasyon	KOAH	Başlangıç yanıtta hızlı düzelmeye Geç dönemde yanıt değişkendir

**2-O<sub>2</sub> dağılımının azalması:** Dolaşım sal nedenler, kan O<sub>2</sub> transportunun anormal olması veya kan akımının yanlış dağılımından kaynaklanmaktadır. Sirkülatuar hipoksi nedenleri, düşük kardiak output, sistemik hipovolemi ve periferal dokunun arteriel yetmezliği sonucu gelişir.

Anormal kan-O<sub>2</sub> transportunda; anemide, karbonmonoksit zehirlenmesinde olduğu gibi kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi azalır. Doku hipoksisi kan akımının yanlış dağılımına yol açan, mikrovasküler perfüzyon defektinin görüldüğü septik şok ve sistemik inflamatuvar cevap sendromunda da görülmektedir.

**3-Hipoksinin hücre sel nedenleri:** Sellüler hipoksi intrasellüler enzimlerin inhibisyonu veya O<sub>2</sub> taşıyıcı moleküllerin bozulması sonucu oluşur. Örneğin hidrojen siyanid zehirlenmesinde PaO<sub>2</sub>, Hb konsantrasyonu, Hb satürasyon yüzdesi ve doku perfüzyonu normal olup, O<sub>2</sub>'nin periferal kullanımı bozulmuştur. Burada oksijen tedavisi genellikle efektif değildir, %100 O<sub>2</sub> sıklıkla spesifik antidot ile birlikte verilir. O<sub>2</sub> dağılım hızından, doku kullanım hızı fazla olunca da

hipoksi gelişir. Örneğin, maksimum egzersiz, tirotoksikoz gibi hipermetabolik durumlarda, altta yatan hastalığı tedavi etmek gerekmektedir.

## **HİPOKSİNİN KLİNİK BULGULARI**

Semptom ve bulgular akut hipoksi ile birlikte dir. Sistemlere göre oluşan semptom ve bulgular şu şekilde gruplanabilir. Solunum sisteminde takipne, nefes darlığı, siyanoz, bronkokonstriksiyon, pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği ve kor pulmonale, kardiovasküler sistemde, kardiyak outputta artma, palpasyon, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, angina, vazodilatasyon, şok, santral sinir sisteminde akut etkisiyle kısa süreli hafıza kaybı, daha sonra öfori, muhakeme bozukluğu, psikomotor fonksiyonlarda bozulma, daha belirgin hipoksi ile serebral ödem, sonuçta ölüm olur. Kronik hipoksi santral sinir sistemi doku fonksiyonlarını bozarak uyku hali, dikkatsizlik, apati ve reaksiyonlara geç cevap verme olur, nöromüsküler sistemde; halsizlik, tremor, asteriksiz, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, metabolik etkileri ise; laktik asidoz, sodyum ve su retansiyonu şeklindedir.

Siyanoz, sıklıkla kanın redükte Hb konsantrasyonunun 1.5 gr/dL veya üzerinde olduğu durumlarda olur. Fakat bu güvenilir bir bulgu değildir. Çünkü anemi ve zayıf periferik perfüzyon sırasında bulunmayabilir. Hipokseminin belirlenmesinde en önemli parametreler PaO<sub>2</sub> ve arteriel O<sub>2</sub> saturasyonunun ölçülmesidir (37).

**Tablo-4:**KOAH'ın evrelere göre tedavi şeması (33)

<b>2003 GOLD</b>	<b>Evre 0: Risk Altında</b>	<b>Evre 1: Hafif</b>	<b>Evre 2: Orta</b>	<b>Evre 3: İleri</b>	<b>Evre 4: Çok İleri</b>
Karakteristik	Kronik semptomlar Risk Faktörleri altında Normal spirometri	$FEV_1/FVC < \%70$ $FEV_1 \geq \%80$ Semptomlu yada semptomsuz	$FEV_1/FVC < \%70$ $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ Semptomlu yada semptomsuz	$FEV_1/FVC < \%70$ $\%30 \leq FEV_1 < \%50$ Semptomlu yada semptomsuz	$FEV_1/FVC < \%70$ $FEV_1 < \%30$ yada solunum yetmezliği yada sağ kalp yetmezliği
	Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı				
		Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler			
			Bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörün düzenli uygulanması		
			Rehabilitasyon		
				Tekrarlayan atakları varsa inhaler kortikosteroidler uygulanması	
				Solunum yetmezliği varsa uzun süreli O <sub>2</sub> tedavisi	
				Cerrahi Tedavi	

### **Stabil KOAH'da Uzun Süreli Oksijen Tedavisi Endikasyonları**

#### **Mutlak Kriterler**

$PaO_2 \leq 55$  mmHg veya  $SaO_2 \leq \%88$  (en az üç-dört haftalık stabil dönemde)

#### **Kor pulmonale varlığında**

$PaO_2$  55-59 mmHg ve  $SaO_2 \geq \%89$  olması

EKG'de "p pulmonale bulunması, hematokritin > %55 olması, konjestif kalp yetmezliği

### **Sadece özel durumlarda**

$PaO_2 \geq 60$  mmHg veya  $SaO_2 \geq \%90$  Noktürnal desatürasyonun CPAP ile düzeltilemediği uyku apne vakaları gibi özel klinik durumlar (Oksijen tedavisi uyku ve efor sırasında doz ayarlanarak uygulanmalıdır.) ( 33).

### **Polisitemi**

Polisitemi kanda çok sayıda hücre bulunması demektir. Ancak pratikte polisitemi kanda eritrositlerin fazla olması karşılığı olarak kullanılır. Aslında sadece eritrosit artışı eritrositoz olarak adlandırılmaktadır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Primer polisitemi (polistemia vera) hemopoetik kök hücrenin klonal hastalığıdır. Sekonder polisiteminin ise pek çok sebepleri vardır. En önemlisi hipoksidir. Hipoksiye sekonder eritropoetin (EPO) artışı kemik iliğinin uyarılması ve eritrosit kitlesinin artışı ile sonuçlanır. Burada EPO; O<sub>2</sub> basıncının düşük olduğu yerlerde yaşama, hipoksik akciğer, KOAH, yetersiz oksijenizasyon, siyanotik kalp hastalıkları gibi gereksinime paralel olarak artar. Hb, Hct ve RBC düzeylerinin üst sınırın üzerinde olması ile tanınır (38,39).

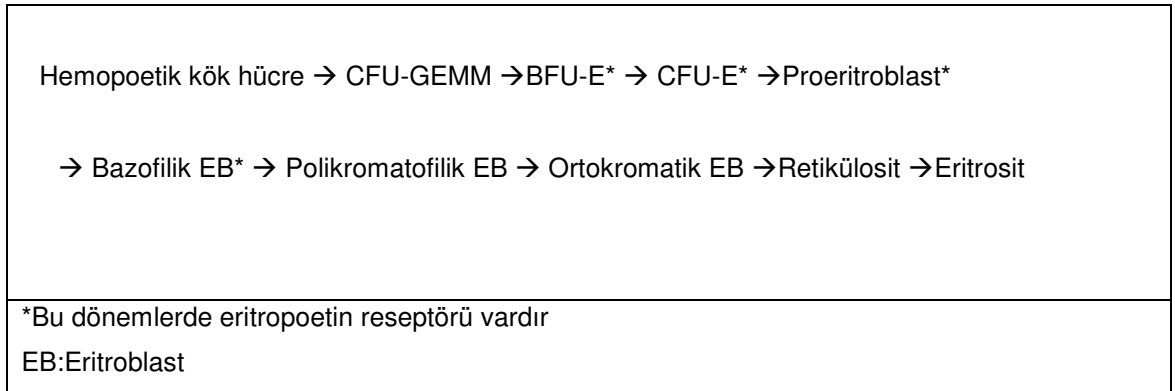
### **Anemi**

Anemi kan hemoglobin düzeyinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Tüm vücuttaki kırmızı küre kitlesinin azalmasıdır. WHO kriterlerine göre hemoglobini 13 g/dl'den düşük erkekler ve 12 g/dl'den düşük olan kadınlar anemik kabul edilirler (40).

## ERİTROPOEZ

Eritropoez, hematopoezin temel taşlarından biridir ve eritrositlerin normal turnover için gereklidir. Normal erişkinlerde, eritrositlerin yaşam süreleri ortalama 120 gün olup, günde ortalama  $20 \times 10^{10}$  eritrosit periferik dolaşıma katılmaktadır. Kanama veya hemoliz nedeniyle eritrosit kaybının arttığı durumlarda eritrosit yapımı artmaktadır. Böylece eritropoezis çok dar sınırlar içerisinde eritrosit sayısını devam ettirmek üzere iyi bir şekilde düzenlenir.

Eritropoezde diferansiasyon evreleri şekil 2'de gösterilmiştir. Eritroblastlar (EB), olgunlaşma sırasına göre proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofil eritroblast ve ortokromatofil eritroblastlar ve sonrasındaki öncüllerin mitotik aktiviteleri yoktur (41).



**Şekil 2.** Eritropoez evreleri

Eritroid öncül hücrelerin normal çoğalma ve diferansiasyonu için, demir, folat ve vitamin B12 gibi, bazı temel yapı taşları gereklidir. Eritropoezin fizyolojik kontrol mekanizması, kemik iliği çevresinde bulunan hematopoetik büyüme faktörleriyle olmaktadır. Bu faktörler tablo 5'de gösterilmiştir(40).

**Tablo-5.** Eritropoezi uyaran büyüme faktörleri, hormonlar ve elementler

.Eritropoetin (EPO)	.Demir	.Tiroksin
.Stem cell faktör (SCF)	.Folat ve vitamin B <sub>12</sub>	.Prostaglandin E <sub>2</sub>
.İnterlökin -3 (IL-3)	.Androjenler	.Büyüme hormonu (GH)
.GM-CSF	.Kortikosteroidler	

Eritropoezde eritrosit matürasyonu; nükleusun ve hücrenin çapı küçülürken kromatinin yoğunlaşması ve nükleolusun kaybolması, RNA'nın azalması hemoglobinin artması sonucu sitoplazma bazofilisinin azalması asidofilisinin artması, mitokondri ve diğer organellerin dejenerasyonu ve nihayet nükleusun atılması olarak özetlenebilir. Proeritroblasttan matür eritrosite kadar geçen süre yaklaşık 4 gündür. Normalde günde yaklaşık 250 milyar eritrosit (saniyede 3 milyon) dolaşıma katılmaktadır ve bir o kadar da yıkımlanırlar. Dolaşıma katıldıktan sonraki ömürleri 110-120 gün kadardır ve sonra retikuloendotelial sistemin hücreleri tarafından dalak, kemik iliği, karaciğerde fagosite edilirler (42).

## ERİTROPOETİN

EPO, eritropoez için gerekli olan önemli bir hematopoetik büyüme faktörü olup, 30,400 Da molekül ağırlığında, 165 aminoasit ve 4 karbonhidrat zincirinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur (43-45). Eritropoetin gen lokusu 7. kromozom üzerindedir (46). Çoğu böbrekte (%90) ve kalanı (%10) karaciğerde sentez edilir (43,44). Doku hipoksisi, EPO üretimi için başlıca fizyolojik uyarıdır ve dolaşan eritrosit sayısı ile ilişkilidir (47,48). EPO yapımı ile eritropoez arasında negatif geri beslenme mekanizması vardır. Böylece kanda dolaşan eritrosit sayısının kontrol edilmesi ile doku oksijenizasyonu belirli sınırlar içinde dengede tutulmaya çalışılır.



Normal bir insanda kanama veya hemoliz gibi eritrosit kaybı durumunda, doku oksijenizasyonu azalır ve böbrek ile karaciğerde EPO sentezleyen hücreler duyarlı hale gelir, EPO üretimi ve plazmaya salınımı artar. EPO kemik iliğinde CFU-E, proeritroblast ve bazofilik eritroblastların hücre yüzeyinde bulunan, 72.000 kD molekül ağırlığındaki spesifik reseptörüne bağlanarak etki eder. Kemik iliğinde eritroid serinin öncü hücrelerinin proliferasyon ve diferansiasyonunu sağlayarak dolaşan eritrosit sayısını fizyolojik sınırlarda tutar. Dolaşan kanda eritrositlerin artması ile doku oksijenizasyonu yeterli bir şekilde sağlanmış olduğundan, EPO üreten hücrelerde üretim yavaşlar ve normal durumuna geri döner (43,44,49).

## **ERİTROPOETİN (EPO) VE KOAH**

Eritrosit kitlesi dokulara O<sub>2</sub> taşınmasında primer fonksiyona sahiptir (50). EPO eritrosit üretiminin fizyolojik düzenleyicisidir. EPO eritrosit öncülerinin apoptozisini inhibe ederek ve diğerlerinin normoblasta proliferasyon ve diferansiasyonunu stimüle ederek eritrosit üretimini sürdürür (51). EPO üretimi için esas stimulus dokunun metabolik ihtiyaçları için O<sub>2</sub> elde edilebilmesidir. Böbreklere O<sub>2</sub> dağılımının bozulması, eritrosit kitlesinin azalması (anemi), hemoglobin molekülünün O<sub>2</sub> ile yüklenme bozukluğu (hipoksemi) veya böbrek kan akımının bozulması (renal arter stenozu) buna neden olabilir. Artmış EPO üretimi hemopoetik dokuda artmış eritroid hücre üretimi ile sonuçlanır. Bu da kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesinde artışa neden olur (52). Eritrosit kitlesi ve O<sub>2</sub> saturasyonu arasındaki ilişki lineerdir (53).

O<sub>2</sub> memeli vücudundaki hücrelerde oksidatif solunum ve diğer biyokimyasal reaksiyonlar için gereklidir. Eritrositlerdeki hemoglobin akciğerlerden oksijen

taşıır ve onu diğer dokulara boşaltır. Dolaşımdaki eritrositlerin sayısı doku oksijenizasyonunun belirleyicisidir.

Yirminci yüzyıl başlarındaki fizyolog ve doktorlar yüksek rakıma bağlı azalmış O<sub>2</sub> basıncı veya kardiyopulmoner hastalığa bağlı kanın azalmış O<sub>2</sub> taşımasını dolaşımdaki eritrositlerde kompensatuar artışa yol ağtığını görmüşlerdir (54). Her nekadar KOAH sekonder polisiteminin bir sebebi olarak rapor edilse (52,55) de kronik hipoksemik hastaların sadece çok az bir kısmı sekonder eritrositoz geliştirir (57). Bu grup hastalarda EPO seviyelerinin in vivo ölçülmesi uygunsuz sonuçlar verir ve hastadan hastaya belirgin varyasyonlar oluşturur (56-58). KOAH “geleneksel olarak” polisitemi ile birlikte olmasına rağmen, şu anda KOAH özelliği olarak kabul edilen sistemik enflamasyon, bunu olası bir Kronik Hastalık Anemisi (KHA) sebebi haline getirmektedir. Eğer KOAH’la birlikte bulunursa, anemi dispneyi kötüleştirebilir ve egzersiz toleransını sınırlayabilir (59).

Bu çalışmadaki amacımız hipoksemik ve normoksemik KOAH hastalarının hematolojik parametreleri ve EPO seviyelerinin değerlendirilerek hipoksi ile serum EPO seviyesi arasındaki korelasyonu belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve olguların veya yakınlarının yazılı izni alındıktan sonra Haziran 2006 – Ekim 2006 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz polikliniğine ayaktan başvuran veya yatarak tedavi gören 77 KOAH'lı olgu çalışmaya alındı. Hastalar hipoksemik (n=30) ve normoksemik (n=47) olarak gruplandırıldı. Hipoksemik hastalar hiperkarbik (n=18), normokarbik (n=12), asidozu olan (n=5) ve olmayan (n=25) hastalar olarak alt gruplara ayrıldı. Ayrıca hipoksemik KOAH'lıların 16'sı atakta 14'ü ise stabil dönemde idi. Kronik renal yetmezlik, polisitemia vera, demir eksikliği anemisi veya megaloblastik anemi tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiçbiri ACE inhibitörü kullanmıyordu.

Bütün olguların solunum fonksiyon testleri, arteryel kan gazları, hemogram, serum eritropoetin (EPO) düzeyleri ölçümleri aynı gün içinde yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların serumunda EPO düzeyleri ölçüldü. Bu ölçümler sabah aç karnına alınan 4cc kandan elde edilen serumlarda yapıldı.

Hemogram, Cell-Dyn (USA) cihazında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, EPO düzeyleri Immulite 2000 (USA) sisteminde Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Farmakoloji Laboratuvarında ölçüldü. Hematolojik parametreler ve EPO düzeylerinin referans aralıkları tablo 6'da, AKG referans aralıkları tablo 7'de gösterilmiştir.

Bütün olguların solunum fonksiyon testleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında SpiroAnalyser ST 300 cihazında aynı teknisyen tarafından yapıldı. Ölçümler oda ısısında, olgular oturur pozisyonda, burunları kısıkaçla kapatılarak yapıldı. Aynı gün içinde hastaların radyal arterlerinden heparinli enjektöre 2 cc arteryel kan alındı. Bu kan 15 dakika içerisinde Roche Omni C

(Germany) kan gazı ölçüm cihazında değerlendirildi.

**Tablo-6:**Hematolojik parametreler ve EPO değerlerinin referans aralıkları

Ölçülen Parametre	Referans aralıkları
RBC	4.20 - 6.10 M/ $\mu$ L
Hb	12 – 18 g/dL
Hct	37 – 52 %
EPO	2,6 – 34 mU/mL

**Tablo-7:** Arter Kan Gazı Referans Aralıkları

Ölçülen Parametre	Referans aralıkları
pH	7,35 – 7,45
pO <sub>2</sub>	80 – 100 mmHg
pCO <sub>2</sub>	35 – 45 mmHg

## **İstatistik Analiz**

İstatistik analiz SPSS 13.0 versiyon Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Hipoksemik ve normoksemik KOAH hastalarının serum EPO düzeyleri Mann-Whitney-U test kullanılarak karşılaştırıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak verildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi KOAH polikliniğine başvuran 77 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 16 tanesi atak sebebiyle klinikte izlenen hastalardı. Çalışmaya alınan hastalar arter kan gazındaki  $pO_2$  değerlerine göre  $pO_2 < 60$  mmHg olanlar hipoksemik,  $pO_2 \geq 60$  mmHg olan hastalar normoksemik olarak iki gruba ayrıldı.

Hipoksemik grupta 30 hasta (25 E, 5 K) , normoksemik grupta 47 (43 E, 4 K) mevcuttu. Hipoksemik KOAH'lıların yaş ortalaması  $66,73 \pm 10,61$  yıl, normoksemik KOAH'lıların yaş ortalaması  $65,14 \pm 9,37$  yıl idi. Hipoksemik grupta diğer gruba göre KOAH yılı anlamlı derecede uzun ( $p < 0,05$ ),  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo – 8:** Hastaların Demografik Özellikleri

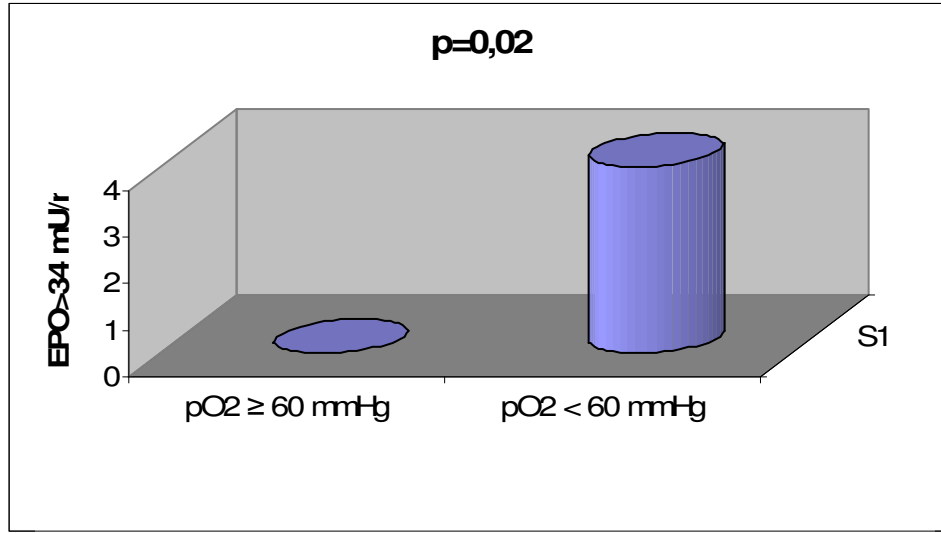
	<b>pO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg (n=30)</b>	<b>pO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg (n=47)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	66,73 ± 10,61	65,14 ± 9,37	0,37
Erkek / Kadın	25 / 5	43 / 4	0,30
KOAH hastalık yılı	5,7 ± 3,87	3,62 ± 2,76	<b>0,01</b>
FEV <sub>1</sub> (L)	0,88 ± 0,27	1,48 ± 0,53	<b>0,00</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	50,95 ± 8,94	57,75 ± 9,88	<b>0,002</b>

**Tablo – 9:** Hipoksemik ve normoksemik KOAH'lıların Serum EPO düzeyleri ve Hematolojik parametreleri

	Ort EPO	EPO>34	Ort Hct	Polisitemi Hct>%52	Ort RBC	Ort Hb	Anemi Hb<12 mg/dl
Hipoksi n=30	22,8± 40,32	4	45,0±5,61	4	5,34±0,88	14,6± 1,74	3
Normoksi n=47	12,76±6,22	0	43,3±4,47	2	5,02±0,54	14,6±1,54	3
p	0,380	<b>0,02</b>	0,179	0,201	0,168	0,996	0,673
Hipoksi+Hiperkarbi n=18	31,05±50,68	4	45,75±5,76	3	5,46±0,98	14,72±1,65	2
Hipoksi+Normokarbi n=12	10,53±6,38	0	43,98±5,45	1	5,16±0,72	14,58±1,94	1
p	0,368	0,11	0,285	1,00	0,439	0,518	1,00
Hipoksemi pH<7,35 n=5	36,26±73,66	1	45,74±5,17	0	5,39±0,96	14,68±1,47	0
Hipoksemi pH≥7,35 n=25	20,16±31,86	3	44,90±5,79	4	5,33±0,89	14,66± 1,82	3
p	0,074	0,50	0,706	1,00	0,872	0,872	1,00

## Serum Eritropoetin (EPO) Düzeyleri ve Hematolojik Parametreler

Ortalama eritropoetin (EPO) düzeyi hipoksemik KOAH grubunda  $22,8 \pm 40,32$  mU/mL, normoksemik KOAH grubunda  $12,76 \pm 6,22$  mU/mL olarak bulundu. Her iki grubun EPO değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hipoksemik grupta serum EPO düzeyi normal sınırın üzerinde olan olgu sayısı ( $n=4$ , %13), normoksemik gruba göre ( $n=0$ ) istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,02$ ) (Tablo 9) (Şekil 4).



**Şekil 4:** Hipoksemik ve Normoksemik KOAH'lı hastalarda EPO>34 mU/ml olan hastaların oranları

Ayrıca hipoksemik KOAH hastaları atakta ( $n=16$ ) ve stabil ( $n=14$ ) olarak gruplandırıldığında ortalama serum EPO değerleri ve diğer hematolojik parametreler arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ )

Her iki grup hastanın hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında ortalama RBC ,Hb , Hct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo9).



Hct düzeyi normalin üzerinde olan olguların (Hct>%52) oranına bakıldığında tüm KOAH hastalarının 6'sı polisitemik (%7), 6'sı anemik (%7) bulundu. Hipoksemik grupta polisitemik hasta sayısı 4 (%13) iken normoksemik grupta 2 idi ( $p>0,05$ ). Anemi durumuna bakıldığında hipoksik grupta anemik olgu sayısı 3 (%10) iken normoksemikte 3 olgu (%6,3) bulundu ( $p>0,05$ ). Grupların polisitemik ve anemik hasta oranları arasında istatistik fark saptanmadı (Tablo 9).

### **Hipoksemik KOAH'lılarda Hiperkarbinin Serum EPO Düzeyi ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi**

Hipoksemik hastalar ayrıca  $pCO_2$  değerlerine göre de gruplandırıldı. Hiperkarbik ve normokarbik olan hastaların EPO değerleri ve hematolojik parametreleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Hiperkarbik ve normokarbik KOAH'lıların ortalama serum EPO düzeyleri ve diğer hematolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hipoksik ve hiperkarbik grupta serum EPO düzeyi normalin üstünde olan 4 olgu (%22) varken hipoksik normokarbik grupta hiç olgu saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

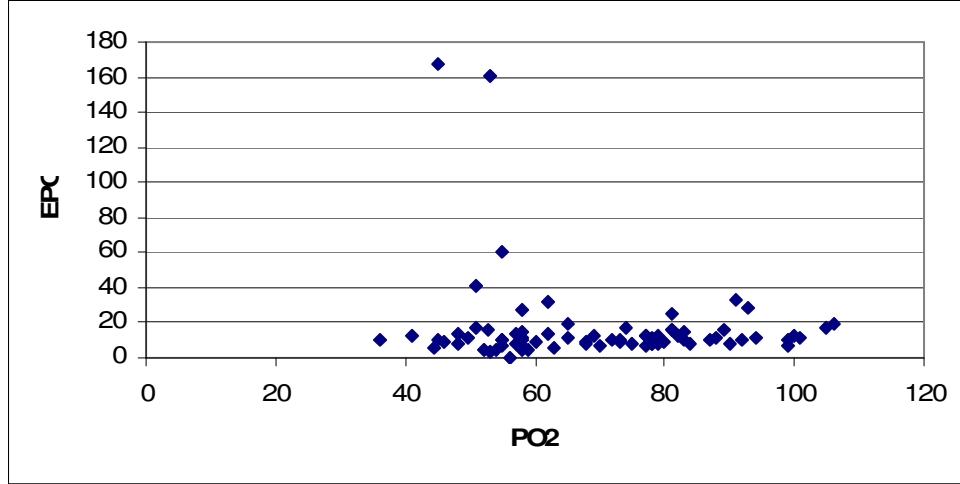
Hipoksik ve hiperkarbik olan grupta da polisitemik ve anemik hasta oranları normokarbik olanlara benzer bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

### **Hipoksemik KOAH'lılarda Respiratuar Asidozun Serum EPO Düzeyi ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi**

Hipoksemik KOAH'lılar respiratuar asidozu olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldı. Hastaların ortalama serum EPO düzeyleri ve diğer hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 9). EPO seviyesi normalden yüksek olan hasta oranına bakıldığında asidozu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9). Aynı şekilde bu iki grupta polisitemik ve anemik hasta oranları da benzerdi.

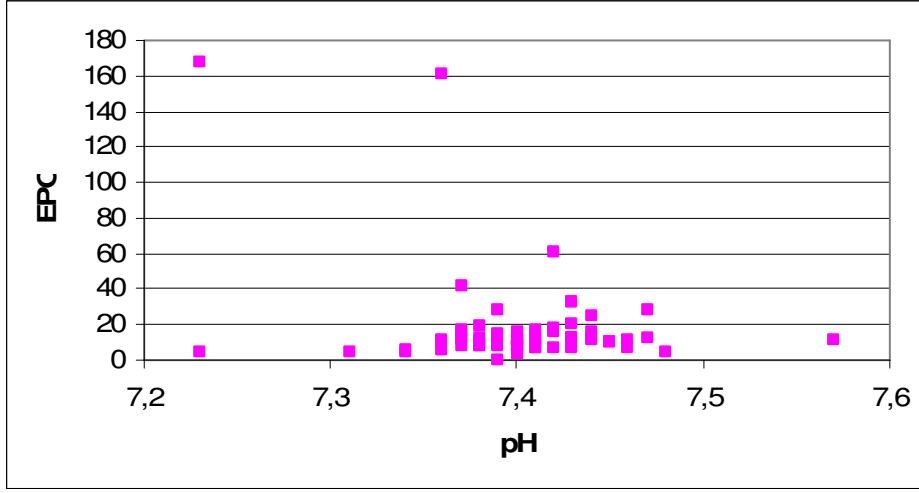
Asidozu olan hastaların 1 tanesinde serum EPO seviyesi normalden yüksekken asidotik olmayanlarda 3 olguda yüksek bulundu.

Tüm KOAH hastalarında  $pO_2$  değerleri ile serum EPO düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r= -0,172$ ,  $p=0,135$ ) (Şekil 5).



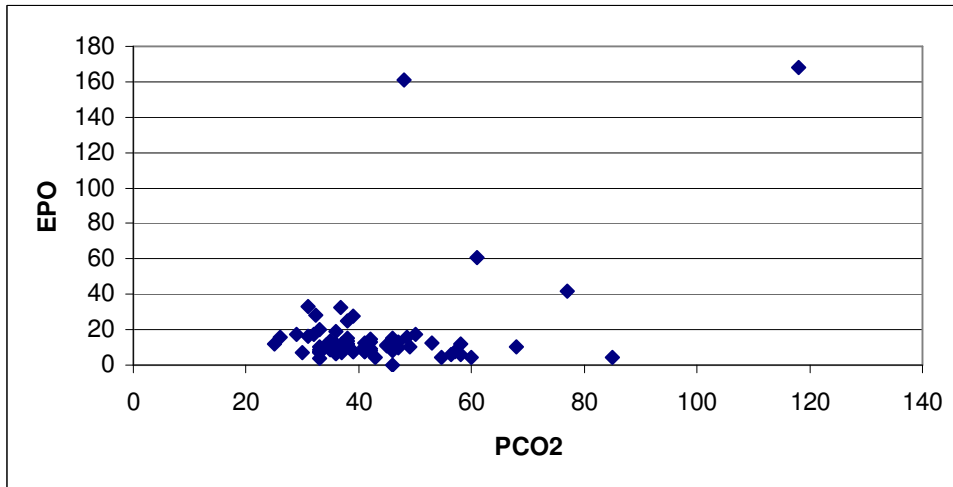
**Şekil 5:**KOAH hastalarının  $pO_2$  ve serum EPO düzeyleri arasındaki korelasyon ( $r=-0,172$ ,  $p>0,05$ )

Tüm KOAH hastalarında pH değerleri ile serum EPO düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r= 0,198$ ,  $p=0,08$ ) (Şekil 6)



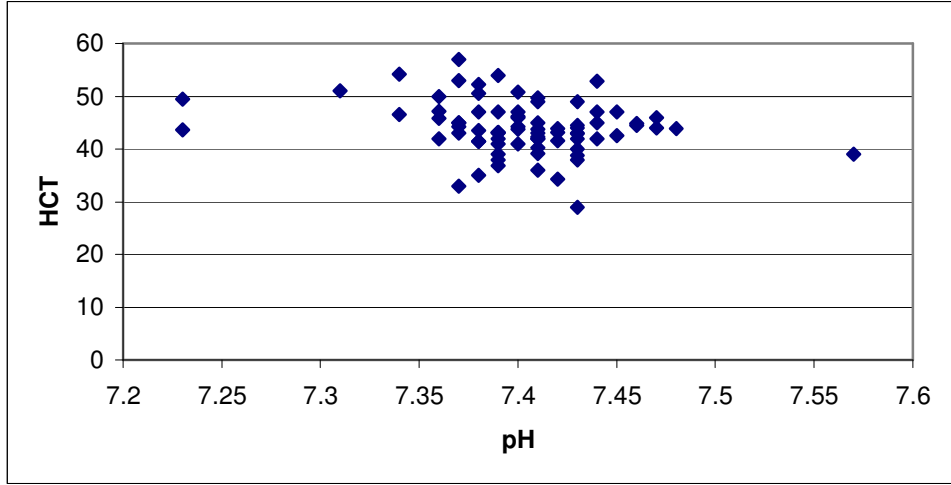
**Şekil 6:** KOAH hastalarının pH ile serum EPO düzeyleri arasındaki korelasyon

Tüm KOAH hastalarında  $pCO_2$  değerleri ile serum EPO düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r= -0,100$ ,  $p=0,38$ ) (Şekil 7).



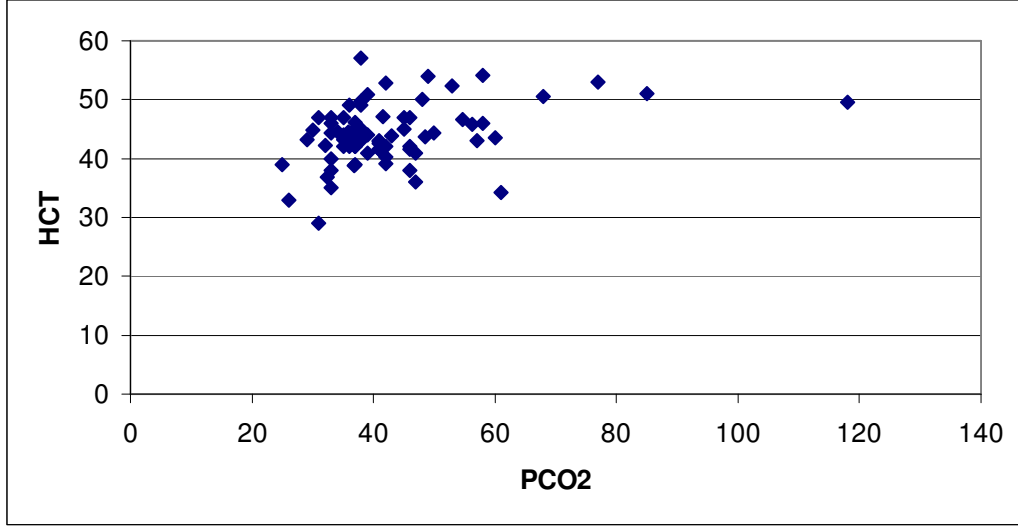
**Şekil 7:** KOAH hastalarının  $pCO_2$  ile serum EPO düzeyleri arasındaki korelasyon

Tüm KOAH hastalarında pH değerleri ile Hct düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r = -0,194$ ,  $p = 0,09$ ) (Şekil 8).



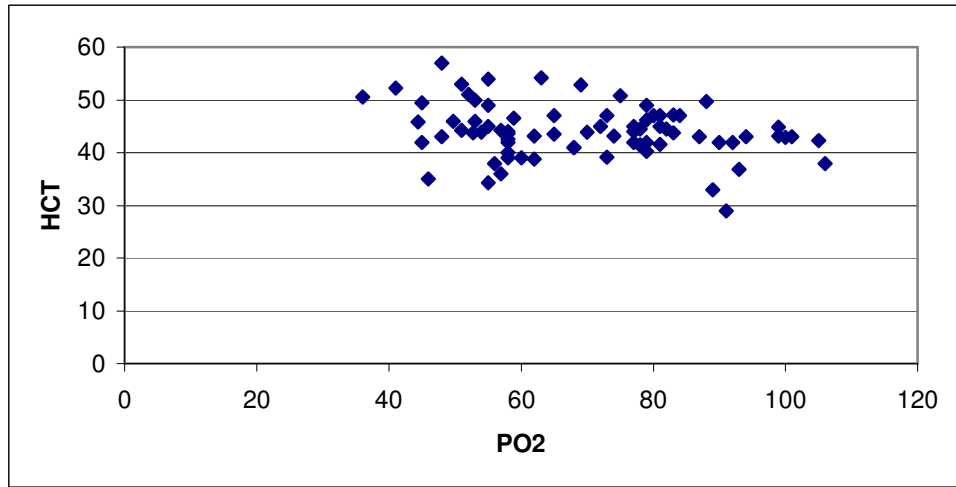
**Şekil 8:** KOAH hastalarının pH ile Hct düzeyleri arasındaki korelasyon

Tüm KOAH hastalarında  $pCO_2$  değerleri ile Hct düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ( $r= 0,311$ ,  $p=0,006$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9:** KOAH hastalarının  $pCO_2$  ile Hct düzeyleri arasındaki korelasyon

Tüm KOAH hastalarında  $pO_2$  değerleri ile Hct düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. ( $r= -0,279$ ,  $p=0,014$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10:** KOAH hastalarının  $pO_2$  ile Hct düzeyleri arasındaki korelasyon

## TARTIŞMA

Dolaşımdaki eritrositlerin sayısı doku oksijenizasyonunun ana belirleyicisidir. Normal insanlarda hergün eritrositlerin en yaşlı %1'i dolaşımdan ayrılarak eşit sayıdaki retikülositlerle yer değiştirir. Her ne kadar bu günlük eritrosit üretimi sıkıca düzenlense de kanama ya da hemolize bağlı kan kaybı birkaç gün içinde artmış retikülosit üretimine yol açar. Artmış retikülosit üretimi dolaşımdaki eritrosit sayısını doyurduğu zaman yeni retikülosit formasyon hızı yavaşlayarak rebound polisitemi meydana gelmeden denge sağlanır. Eritrosit sayısını kontrol eden ve dengede tutan medyatör eritropoetin (EPO)'dir (54).

EPO arteryel kanın O<sub>2</sub> içeriği ile korele olarak renal peritubuler hücreler tarafından üretilir. EPO üretiminin O<sub>2</sub> elde edilebilirliğine adaptasyonu böbrekte olur ve EPO gen transkripsiyonundaki değişiklikleri içerir (60). Son 10 yıl içinde EPO regülasyonu ve O<sub>2</sub> duyarlılığı deneysel modellerde incelenmiş ve bu da kompleks sinyal yollarının anlaşılmasına sebep olmuştur. EPO gen transkripsiyonunun aktivasyonu HIF (Hypoxia inducible factor-hipoksi uyarılabilir faktör)-1 tarafından sağlanır (61,62). HIF-1'in ekspresyonu selüler O<sub>2</sub> konsantrasyonunun azalması ile yükselir (63).

Yapılan çalışmalar kronik hipoksemili KOAH hastalarında serum EPO seviyelerinin normal veya artmış olabileceğini göstermiştir (56,58). Stabil KOAH'lı hastalarda akut hipoksemik stresin başlamasını takiben 2 saatlik sürede dahi serum EPO seviyelerinde artış görülebilmektedir (64).

Biz de bu çalışmada hipoksemik olan ve olmayan KOAH hastalarının serum EPO konsantrasyonlarını ve hematolojik parametrelerini karşılaştırdık. Hastaların 30'u hipoksemik ve 47'si normoksemikti. Hipoksemik grubun ortalama serum EPO seviyelerini (22,84± 40,32) normoksemik gruba (12,76±6,22) göre yüksek olarak saptadık. Ancak iki grup arasında istatistiksel

anamlılık saptamadık ( $p=0,380$ ). Hipoksemik grupta serum EPO düzeyi normal sınırın üzerinde olan olgu sayısı ( $n=4$ , %13), normoksemik gruba göre ( $n=0$ ) istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,02$ ). Tsantes ve ark. (65) yaptığı benzer çalışmada ise 32 hipoksemik KOAH hastası ve 34 sağlıklı kontrol grubu ele alınmış ve KOAH hastalarının ortalama serum EPO seviyelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca biz bu çalışmada bu iki grup hastanın RBC, Hb, Hct, değerlerini de karşılaştırdık. RBC, Hb, Hct, değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık ( $p>0,05$ ). Tsantes ve ark. (65) çalışmasında ise hipoksemik KOAH hastalarının ortalama Hb, Hct değerleri normal kontrollere grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tsantes ve ark (66) yaptığı başka bir çalışmada ise hipoksemik KOAH, IPF (idyopatik pulmoner fibroz) hastaları ve sağlıklı gönüllülerin Hb, Hct ve EPO değerleri karşılaştırılmış ve KOAH hasta grubunun Hct, Hb ve serum EPO konsantrasyonları diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KOAH grubunun EPO konsantrasyonlarının IPF'li hastalardan daha yüksek bulunması ise IPF'deki kronik inflamatuvar sürecin KOAH'dan çok daha yoğun olması ve serumda artan pek çok sitokinin hipoksi ile tetiklenen EPO üretimi üzerindeki inhibitör etkisi sonucu olabileceği vurgulanmıştır.

Pavlista ve ark. (67) akut solunum yetmezlikli, ağır hipoksemili KOAH'lı hastaların serum EPO düzeylerini hastaneye yatışta, 2.gün, 8.gün ve 14.gün değerlendirmişlerdir. Hastaların ortalama başlangıç EPO değerleri referans aralığın üzerinde bulunmuştur. Bizim bulgularımızın aksine başlangıç serum EPO ve  $pO_2$  değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Pavlista ve ark. (67) araştırmasında olduğu gibi bizim araştırmamızda da hastaların ort. Hb değerleri normal sınırlardaydı. Pavlista ve ark. Ataktaki KOAH hastalarında %26 polisitemi saptamışken biz hipoksemik KOAH hastalarında sadece %13 ( $n=4$ )

polisitemi saptadık.

Ağır ve uzamış hipoksemi EPO üretimi için en güçlü fizyolojik uyarın olarak bilindiğinden dolayı (50,52) hipoksi, uyarılmış hematolojik cevabın değerlendirilmesinde de bir model olarak kullanılmıştır. Eritrosit kitlesi ve uyanık O<sub>2</sub> saturasyonu arasındaki ilişki lineerdir (53). Buna karşın KOAH'lı hastalarda Hct değerleri normal, düşük yada yüksek olabilir (55,68).

Biz alışmamızda pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ve pH ile serum EPO düzeyleri arasında korelasyon bulamadık. Pavlisa ve ark. (67) yaptıkları çalışmada pO<sub>2</sub> ile serum EPO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamışken Tsantes ve ark. (65) da bizim gibi korelasyon saptamamışlardır.

Biz araştırmamızda hipoksemik ve respiratuar asidozu olan ve olmayan hastaların serum EPO seviyeleri ve hematolojik parametreleri arasında anlamlı farklılık saptamadık (p>0,05). Bu hastalar aynı zamanda akut solunum yetmezliğine bağlı ağır hipoksemik hastalardı. Özellikle rapor edilmiştir ki (69) asidoz CO<sub>2</sub> ve bikarbonat seviyelerinden bağımsız olarak hipoksinin başlattığı EPO üretiminin tetiklenmesini inhibe eder. Diğer yandan Vlahakos ve ark. (70) renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun KOAH'lı kronik hipoksemik hastalardaki sekonder eritrositozun mediatörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Eckardt ve ark (69) asit - baz değerliklerinin faredeki EPO üretimi üzerindeki etkisini araştırmışlar ve hipoksinin başlattığı EPO üretimin sistemik pH'daki bir azalma ile inhibe edildiği sonucuna varmışlardır. Miller ve ark (71) ve Schooley ve Mahlmann (72) da daha önce asetozolamid ile tedaviden sonra metabolik asidozla ilişkili olarak EPO formasyonunda inhibisyon olduğunu rapor etmişlerdir. Fakat Eckardt ve ark (73) daha sonra asetozolamidin proksimal tubuler sodyum (Na) reabsorpsiyonunu inhibe ederek sistemik asit-baz değerliklerinden bağımsız olarak EPO formasyonunu inhibe ettiğini açıklamışlardır. Bu yüzden sistemik pH'ın serum EPO üzerine etkisi halen



tartışmalıdır.

Araştırmamızda hipoksemik hiperkarbik ve normokarbik hastaların ortalama serum EPO seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Aksine istatistiksel anlamlılık olmasa da hiperkarbik hastaların EPO seviyelerini normokarbik gruba göre daha yüksek saptadık. Solunum yetmezliğine bağlı CO<sub>2</sub> retansiyonu olan hastalarda hipoksinin derecesine göre beklenen polisitemiyi geliştirmede yetersizlik saptanmıştır (74,75). Daha sonra Fuara ve ark. (76) hipoksiye hiperkapni eşlik ettiğinde eritropoetik biyoaktivitenin baskılandığını göstermiş ve bu bulgu diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (72,77-80). Artan CO<sub>2</sub> basıncından immünoreaktif EPO seviyelerinin konsantrasyon bağımlı supresyonu bu bulgularla kalitatif olarak uyumluysa da maalesef kantitatif olarak CO<sub>2</sub> konsantrasyonunun etkisi daha değişkendir.

Çalışmamızda hipoksemik KOAH'lılarda anemik 3 olgu (%10), normoksemik KOAH'lılarda da 3 olgu (%6,3) saptadık (p>0,05). Hipoksemik anemik 3 hastanın 2'si atakta 1 tanesi stabil dönemdeydi. Günümüzde KOAH'ta akciğerlerde inflamasyonda artış ile birlikte sistemik inflamatuvar cevap da ortaya konmuş kavramlardır (81-83,87) . KOAH'lı hastalarda sıklıkla periferik kanda inflamatuvar belirteç seviyelerinde artış görülmektedir. Nötrofil adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmıştır. Bu durum akciğer mikro dolaşımında nötrofillerin sekestrasyonunda artışa yol açabilir ( 88-90). KHA; yaşlı hastalarda veya kronik hastalığı olanlarda bulunur. Aneminin derecesi genellikle altta yatan hastalığın derecesine bağlıdır. Kırmızı kürelerin ömürlerinin kısalması, gastrointestinal traktustan demir absorpsiyonunda azalma, kemik iliğinin yetersiz eritropoetin cevabı hastalığın patogenezinden sorumlu üç faktördür (91). John ve ark. ( 86) 101 ciddi KOAH hastası arasında (FEV1 beklenenin %37±2'si) 13'ünün anemik olduğunu buldu. Anemik KOAH hastaları anemik olmayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yükselmiş eritropoetin seviyeleri gösterdi (41.8±25,4'e karşı 16.3±2,9 UL). Hemoglobinle eritropoetin arasındaki bilinen

fizyolojik ilişkiye karşın olan bu durum eritropoetin direncini düşündürmüştü. İnflamasyon ile eritropoetin direnci ilişkisi KHA için tipiktir ve bu nedenle bu çalışma KOAH ile KHA arasında bulunduğu varsayılan sebep ilişkisini sunmaktadır ( 60).

Hipoksemik KOAH hastalarında eritropoetik cevap halen tartışmalıdır. Pek çok yazar şu görüşe ortaktır ki KOAH'ta Hct yada kırmızı hücre kitlesindeki artış yüksek rakımlı yerlerde yaşayan kişilerde gözlendiği kadar yüksek değildir (75,92-94). Şimdiye kadar aynı derecede hipoksemili KOAH hastaları içinde değişen eritropoetik cevabı açıklamaya çalışan pek çok faktör söylendiyse de, bu fenomenin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır.

Sonuç olarak; Hipoksiye bağlı EPO üretimi ve salınması hızlı cevap veren bir mekanizmadır. Anlık EPO değerleri EPO üretimi ve salınmasının dinamiklerini yansıtamaz (95,96). Bu çalışmanın sonuçları bize; uzun yıllardır düşünüldüğü gibi hipoksemik KOAH'lı hastalarda serum EPO yükselmiş olsa bile beklenen polisitemik cevabın oluşmadığını, KOAH'lı hastaların çok az bir kısmında polisitemi gözlendiğini, ilaveten polisitemik hasta sayısı kadar da anemik KOAH'lı hasta olduğunu gösterdi. Hipoksi serum EPO seviyelerini arttırmakta, ancak bu artış beklendiği kadar Hct'i yükseltmemektedir. Bu sonuç da bize hipoksemik KOAH hastalarında artan serum EPO seviyelerine rağmen kemik iliğinde yeterli hematopoetik yanıtın olmayabileceğini düşündürmüştür. Bu yetersiz Kİ yanıtının sebebi sistemik inflamasyonla ilişkili serumda artan çeşitli inflamatuvar medyatörler olabilir. Bu yüzden hipoksemik KOAH hastalarında artan serum EPO seviyelerine rağmen Kİ yanıtını suprese eden faktörlerin aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Fishman AP. Chronic obstructive lung diseases: overview. in: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Ed: AP Fishman. Mc Graw-Hill Newyork 1998: 645-58.
2. Burrows B, Niden AH, Fletcher CM, Jones NL. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. Am Rev Respir Dis 1964; 90: 14-27.
3. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77 -120.
4. Siafakas NM, Vermeine P, Pride NB, et al. Optimal assesment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the Eurepean Respiratory Society Task Foree. Eur Respir J 1995; 8. 1398-420.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Healt, 2003: 1-30.
6. World Health Organisation. World Health Report. Geneva: World Health Oganisation; 2000.
7. Kocabaş A. KOAH: Epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S, Erdingç E (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları 2000; İstanbul: 8-25.
8. Toraks Derneği.Tanım: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi.Toraks Dergisi, 2000; 1:1-25.
9. Joos L, Pare PD, Sandford AJ. Genetic risk factors of COPD. Swiss Med Wkly 2002 Jan 26; 132 (3-4): 27-37.

10. Saraçoğlu İ. Kronik bronşit: Özyardımcı N (ed). Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Cilt 1. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999; 360-373.
- 11.Kalyoncu AF. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı:ın Barış İY. Ed. Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. 3. Baskı.Ankara:Atlas Kitapçılık, 1998: 101-120
- 12.Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiology pathophysiology and pathogenesis. Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders. New York, Mc Graw-Hill, Third ed, 1998; 645-682.
13. Süerdem M.Patoloji: In Umut S, Erdinç E (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul:Turgut Yayıncılık, 2000: 40-43.
- 14.Saetta M, Timens W, Jeffry PK.Pathology. In Postma Ds, Siafaks NM (ed). Management of chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101
15. Keatings VM, Collins PD, Sctt DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive disease on asthma. Am J crit Care Med 1997; 153: 530-4.
- 16.Thurbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97:6-10.
- 17.Gemicioğlu B. KOAH'ta İnflamasyon ve Tedavisi. Solunum 1999; 1: 122-128
- 18.Pesci A, Majori M, Cuomo A, Borciani N, Bertacco S, Cacciani G et al. Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 1998; 92: 863-70.
- 19.Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. AM J Respir Crit Care Med 1999; 160: 49-52
- 20.Demir T, Aydemir A, Güler S, Serdaroğlu E. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. Solunum 1999; 1:43-47

- 21.Fraser PS, Pare JAB, Fraser RG, Pare PD, Genereux CP. Diagnosis of disease of the chest. Philadelphia w.B. Saunders Company 1990; Vol:II; 1970-2274.
- 22.Yıldırım N. Fizyopataoloji: In Umut S, Erdiñç E, ed. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul .Turgut Yayıncılık, 2000:45-55.
- 23.NHLBI/WHO Workshop Report. Definition: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2001; 28-43.
- 24.Akkaynak S: Solunum Hastalıkları. 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1988; 404-415
- 25.NHLBI / WHO Workshop Report. Definition: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2001; 45-56
- 26.Erdiñç E. KOAH Atağı; In, Türктаş H, Ekim N, ed. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000; 231-39
27. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998; 3: 264-67.
- 28.Uzaslan EK. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tedavisi: In Umut S, Erdiñç E, ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000; 198-212
- 29.Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atak tedavisi. Umut S, Erdiñç E (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları 2000; İstanbul: 188-197.
- 30.Hagedorn SO. Acute exacerbations of COPD. How to evaluate severity and treat the underlying cause. Postgrad Med 1992; 91: 105-12.
- 31.Stockley RA, O'Brien C, et aL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1638-1645.
- 32.Sayral SB. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanı Yöntemleri:In Umut S, Erdiñç E, ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000; 63-80

- 33.Erginel M.S. Stabil KOAH'da Tedavi. Saryal S.B, Acıcan T (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 2003;145-155
- 34.Gökırmak M. KOAH'da Oksijen Tedavisi. Saryal S.B, Acıcan T (ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 2003;179-189.
- 35.Kaya A. Solunum Yetmezliği.Toraks Derneği V. Kış Okulu Kitabı 2006;277-295.
- 36.Yıldız F, Özyardımcı N. Solunum Fizyolojisi. 2002-2003 Yılı Göğüs Hastalıkları Klinik seminer Çalışmaları Kitabı (ed.Özyardımcı N), Bursa 2003;7-45.
37. Atabey M, Ediger D. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi. 2002-2003 Yılı Göğüs Hastalıkları Klinik seminer Çalışmaları Kitabı (ed.Özyardımcı N), Bursa, 2003;221-246.
- 38.Güney M, Akaya C, Toğan M, Çakırca M, Ertan N, Erhan N.Vakıf Gureba Eğitim ve araştırma Hastanesi İç hastalıkları kliniğinde son on yılda yatan hastalarda polisitemi sıklığının değerlendirilmesi. Turkish Journal of Haematology 2004;3(21)
39. Ünal A. Myeloproliferatif Hastalıklar. İç Hastalıkları Ders notları. [tip.erciyes.edu.tr](http://tip.erciyes.edu.tr)
- 40.Altuntaş F, Arat M, İlhan O. Radyoterapi alan anemik hastalarda eritropoetin klinik kullanımı. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2003;25(1) 45-53
- 41.Stepherson JR, Axelrad AA, McLeod DL, Shreeve MM. Induction of colonies of hemoglobin-syntesizing cells by erythropoietin in vitro. Proc Natl Acad Sci 1971; 68:1542-1546.
- 42.Weiss L, Greep R.O. Histology. Mc graw-Hill book 4th. New York, 1977
- 43.Koury ST, Bondurant MC, koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. Blood 1988; 71: 524-527

44. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419-434
45. Wang FF, Kung SC, Goldwasser E. Some chemical properties of human erythropoietin. *Endocrinology* 1985; 116: 2286-2292.
46. Glöckner G, Scherer S, Schattevoy R et al. Large-Scale Sequencing of Two Regions in Human Chromosome 7q22: Analysis of 650 kb of Genomic Sequence around the EPO and CUTL1 Loci Reveals 17 Genes. *Genome Res* 1998; 8: 1060-1073.
47. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1998; 242:1412
48. Zanjani Ed and Ascensao JL. Erythropoietin. *Transfusion* 1989; 29:46-57
49. Sawyer ST and Hankins WD. The functional form of the erythropoietin receptor is a 78 kDa protein: Correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 6849-6853
50. Beutler, E. Production and structure of erythrocytes. In *Williams Hematology* ( Beutler, E., Lichtman, M.A., Coller, B.S., Kipps, T.j. and Seligsohn, U., eds.), McGraw-Hill, New York, 2001; 355-368.
51. Jelkmann, W. and Metzner, E. Erythropoietin in the control of red cell production. *Anat. Anz.* 1996;178, 391-403
52. Adamson, J.W. and Longo, D.L. Anemia and Polycythemia *Harrison's Principles of Internal Medicine* online, part 2, section 10, chapter 61 (Brauwald, E., Fauci, A.S., Kurt, J. Et al., eds.), 2003, McGraw-Hill, New York ,348-345.
53. Weil, J.V., Jameson, J., Brown, D.W. and Grover, R.F. The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man: application to patients with chronic obstructive airways disease. *J. Clin. Invest.* 1968;47, 1627-1639

54. Erslev AJ. Hematology: control of red cell production. *Annu Rev Med.* 1960;11:315-332
55. Beutler, E. Polycythemia. In *Williams Hematology* ( Beutler, E., Lichtman, M.A., Coller, B.S., Kipps, T.j. and Seligsohn, U., eds), McGraw-Hill, New York, 2001.689-701
56. Wedzicha, J.A., Cotes, P.M., Empey, D.W., Newland, A.C., Royston, J.P. and Tam, R.C. Serum immunoreactive erythropoietin in hypoxic lung disease with and without polycythemia. *Clin.Sci* 1985;69,413-422
57. Strom, K., Odeberg H, Anderson A.C, Boe J, Singer J and Svensson G. S-Erythropoietin levels decrease in patients with chronic hypoxia starting domiciliary oxygen therapy. *Eur Respir.J* 1991;4,820-823
58. Fitzpatrick M.F., Mackay T, Whyte K.F. et al .Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: a study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci* 1993;84,319-324
59. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006 Feb;27(2):390-396
60. Schuster S.J, E.V. Badiavas, P.Costa-Giomi, R.Weinmann, A.J.Erslev and J. Caro. Stimulation of erythropoietin gene transcription during hypoxia and cobalt exposure. *Blood* 1989;73:13-16.
61. Wang G.L. and Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia inducible factor 1. *J Biol. Chem.* 1995;270, 1230-1237
62. Semenza G.L. and Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at the site required for transcriptional activation. *Mol. Cell. Biol.* 1992;12, 5447-5454
63. Jiang B.H., Semenza G.L., Bauer C. And Marti H.H. Hypoxia inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O<sub>2</sub> tension. *Am. J. Physiol.* 1996;271, C1172-C1180.



64. Balter M.S., Daniak N, Chapman K.R., Sorba S.A. and Rebuck A.S. Erythropoietin response to acute hypoxemia in patients with chronic pulmonary disease. *Chest* 1992;102, 482-485
65. Tsantes A.E, Papadimitriou S.I., Tassiopoulos S.T, Bonovas S, Paterakis G, Meletis I, Loukopoulos D. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2004; 98; 1117-1123
66. Tsantes A, Bonovas S, Tassiopoulos S, Filioussi K, Vlachou A, Meletis J, Papadimitriou S., Vaipoulos G. A comparative study of the role of erythropoietin in the pathogenesis of deficient erythropoiesis in idiopathic pulmonary fibrosis as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*, 2005;11(4):CR177-181
67. Pavlisa G, Vrbanic V, Kusec V, Jaksic B, Erythropoietin response after correction of severe hypoxaemia due to acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinical Science* 2004; 106, 43-51
68. American Thoracic Society. COPD. Definition , epidemiology, pathophysiology diagnosis, and staging. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*1995; 152,S78-S83.
69. Eckardt K.U, Kurtz A and Bauer C. Triggering of erythropoietin production by hypoxia is inhibited by respiratory and metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.* 1990;258, 678-683
70. Vlahakos D.V, Kosmas E.N, Dimopoulou I et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1999;106, 158-164
71. Miller M.E, Rorth H., Parving H, Howard D, Reddington I, Valeri C.R and Stohlmann F, Jr. pH effect on erythropoietin response to hypoxia. *N.Engl. J.Med.*1973;288:706-710.

- 72.Schooler J.C and Mahlmann L.J. Hypoxia and the Initiation of erythropoietin production. *Blood Cells* 1975;1:429-448.
- 73.Eckardt K.U, Kurtz A. And Bauer C. Regulation of erythropoietin formation is related to proximal tubular function. *Am.J.Physiol.*256 (Renal Fluid Electrolyte Physiol.25)1989: 942-947.
- 74.Gallo R.C, Fraimow W, Cathcart R.T. Erythropoietic response in chronic pulmonary disease. *Arch.R. Med.* 1964;113:559-568.
- 75.Hammersten J.F, Whitcomb W.H, Johnson P.C. and Lowell R.The hematologic adaptation of patients with hypoxia due to pulmonary emphysema. *Annu. Rev. Tuberc.* 1958;78:391.
- 76.Faura J, Gurney C.W. and Fried W. The effect of carbon dioxide on erythropoiesis. *Ann. NY Acad. Sci.*1969;149:456-461.
- 77.Baker R, Zucali J.R, Baker J.B. and Strauss J. Erythropoietin and intrarenal oxygenation in hypercapnic versus normocapnic hypoxemia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1984;169:597-609.
- 78.Cohen R.A, Miller M.E, Garcia J.F, Moccia G. And Cronkite P. Regulatory mechanism of erythropoietin production effect of hypoxemia and hypercarbia. *Exp. Hematol.* 1981;9: 513-521.
- 79.Wolf-Priessnitz J, Schooley J.C. and Mahlmann L.J. Inhibition of erythropoietin production in unanesthetized rabbits exposed to an acute hypoxic-hypercapnic environment. *Blood*1978; 52:153-162.
- 80.Zucali J.R, Lee M. And Mirand E.A. Carbon dioxide effects on erythropoietin and erythropoiesis. *J. Lab. Clin. Med.* 1978;92:648-655.
- 81.Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 22: Suppl. 46, 5-13.
- 82.Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5; systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070

83. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
84. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 58:752-756.
85. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-215.
86. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127:825-829.
87. Celli BR, Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
88. Macnee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117:303-317.
89. Macnee W. Neutrophil traffic and COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7:124-127
90. Selby C, Drost E, Lannan S, Wraith PK, Macnee W. Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 1359-1364.
91. Gök E.D, Doğru T, Turhan V, Kocabalkan F. Yaşlılarda Kronik Hastalık Anemisinin Tanısı ve Tedavisi. *Geriatrici* 2000;3 (4):163-168.
92. Freedman BJ, Penington DG. Erythrocytosis in emphysema. *Br J Haematol* 1963;9:425-30.
93. Guidet B, Offstadt G, Boffa G et al. , Polycythemia in COPD. A study of serum and urine erythropoietin and medullary erythroid progenitors. *Chest* 1987;92:867-70.

- 94.Murray JF. Classification of polycythemic disorders with comments on the diagnostic value of arterial oxygen analyses. *Ann Int Med* 1966; 64:892-903
- 95.Mancini MM, Birbault P, Hannort B. et al. Evaluation of serum erythropoietin after provoked hypoxemia in patients with chronic respiratory failure. *Eur Resp J* 1992; 5 (suppl 15):49.
- 96.Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer C. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypocarbic hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;66:1785-88.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Nihat Özyardımcı'ya, her zaman destek ve yardımlarını hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. R. Oktay Gözü'ye, astım-alerji konusundaki eğitimime katkıları ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Dane Ediger'e ve bir abla yakınlığını hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Esra Kunt Uzaslan'a, eğitimime katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ege ve Prof. Dr. Mehmet Karadağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri geçen, birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sayın Uz. Dr. Ahmet Ursavaş ve sayın Uz. Dr. Funda Coşkun'a, istatistik hesaplamalarındaki yardımlarından dolayı sayın Güven Özkaya ve sayın Deniz Sığırlı'ya, tez yazımındaki katkılarından dolayı sayın Gönül Kurhan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorlu ve yoğun çalışma temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan bütün asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları A.B.D hemşire, personel ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen sevgili annem ve babama, her zaman sevgi, destek ve yardımlarını yanımda hissettiğim kardeşlerim Fatih ve Faruk'a, bana her konuda destek olan ve tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen, varlığından güç aldığım sevgili eşim Dr. Hasan Orhan'a çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1976'da İstanbul'da doğdum. İlk öğrenimime Çanakkale Barbaros Hayrettin Paşa İlkokulunda başladım. Bursa Emirbuhari İlkokulu ve Keles Birinci Murat İlkokulunda öğrenimime devam ettim. 1987 yılında Keles Birinci Murat İlkokulu'ndan mezun oldum. Orta öğrenimime aynı yıl İnegöl İmam Hatip Lisesinde başladım. Lise öğrenimime de aynı okulda devam ettim. 1994 yılında bu okuldan mezun oldum ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini kazandım. 2000 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum.

8 Kasım 2001'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında ihtisas hayatıma başladım. Halen aynı bölümde ihtisasa devam etmekteyim. Evli ve orta düzeyde İngilizce bilmekteyim.

