



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOAH OLGULARINDA NOKTURNAL HİPOKSİNİN SİSTEMİK  
İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Arzu ERTEM CENGİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2013**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOAH OLGULARINDA NOKTURNAL HIPOKSİNİN SİSTEMİK  
İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Arzu ERTEM CENGİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ**

**BURSA-2013**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary (İngilizce özet).....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem .....	50
Bulgular.....	54
Tartışma ve Sonuç.....	65
Kaynaklar.....	79
Teşekkür.....	94
Özgeçmiş.....	96

## ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) sistemik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır ve sistemik inflamasyon KOAH'ta morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Hipoksi ise sistemik inflamasyonun oluşumunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Nokturnal hipoksi KOAH'lı hastalarda tek başına görülebildiği gibi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)'un eşlik etmesi nedeniyle de görülebilir. OSAS ve KOAH birlikteliği yani Overlap Sendromu (OS) toplumda %1 sıklığında görülmektedir. Bu iki hastalığın birlikteliğinde sistemik inflamasyon şiddeti daha da artmaktadır. Bu nedenle de OS'lı hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla oranda görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı orta ve ağır KOAH'lı hastalarda nokturnal hipoksinin inflamasyon ile ilişkisini, nokturnal hipoksi sebebi OSAS saptanan grupta inflamasyon şiddetindeki artışı değerlendirmek ve inflamasyonla ilişkili faktörleri araştırmaktır.

Çalışmamıza 29 KOAH'lı hasta dahil edilmiştir. Karşılaştırma 19 KOAH'lı ve 10 OS'lı 2 hasta grubu arasında yapılmıştır. İnflamasyon belirteci olarak kullanılan highsensitif CRP (hsCRP) OS'lı grupta 0,72 mg/l, KOAH'lı grupta ise 0,39 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bir diğer belirteç olan TNF- $\alpha$  ise iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. Korelasyon analizinde hsCRP ile sigara kullanımı (paket /yıl) ve PSG'de tespit edilen saturasyonun % 90 'ın altında kalma süresi ile pozitif korelasyon, yine PSG'de tespit edilen ortalama saturasyon düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır. 18 kişiye uygulanan KPET ve Body Pletismografisi ile MIP, MEP ölçümlerinde 6 OS'lı ve 12 KOAH'lı grup karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma OS'lı grup ile KOAH'lı grubu inflamasyon düzeyi açısından karşılaştırıldığında OS'lı grupta artmış hsCRP düzeyleri ile bu grupta inflamasyon şiddetinin daha yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Bu alışma bu konuda yapılmış nadir çalışmalardan biri olarak literatüre katkı da bulunabilir.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, hipoksi, inflamasyon, Overlap Sendromu, highsensitif CRP

## SUMMARY

### **Evaluation of the Effects of Nocturnal Hypoxia on Systemic Inflammation in Patients with COPD**

COPD is associated with systemic inflammation and the main cause of morbidity and mortality in COPD is systemic inflammation. Hypoxia plays a very important role in the formation of systemic inflammation. Nocturnal hypoxia can be seen as an alone component in COPD or as a component of overlap syndrome. Overlap syndrome, which is the association of COPD and obstructive sleep apnea syndrome, has an incidence of 1% in population. Comorbidity of these two disorders is increasing the severity of systemic inflammation and therefore increasing mortality and morbidity.

The aim of this study was to analyze the relationship between systemic inflammation and nocturnal hypoxia in patients with moderate and severe COPD. Another aim of the study was to determine the severity of inflammation and the factors associated with systemic inflammation in the group of patients who had OSAS as the cause of nocturnal hypoxia.

From 29 patients with COPD examined in our study, 19 of them presented overlap syndrome. High-sensitive CRP (hsCRP) and TNF- $\alpha$  were used as systemic inflammation markers. Patients with OS had an average of 0,72 mg/l hsCRP meanwhile patients with COPD had an average of 0,39 mg/dl. The difference between these average values was statistically relevant. On the other hand the difference of TNF- $\alpha$  levels between two groups was not statistically relevant. hsCRP levels were in correlation with cigarette usage and lower saturation at PSG studies. Results of CPET and Pletismography studies were not statistically relevant.

To conclude, COPD patients presenting a lower level of hsCRP have a less severity of inflammation than OS patients. This study is one of the rare studies on this field and can be considered as a pilot study.

**Key Words:** COPD, hypoxia, inflammation, Overlap Syndrome, highsensitive CRP.

# GİRİŞ

## KOAH Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1-3).

Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler) hastalığın doğal gidişini etkiler (4). Tüberküloz, bronşektazi gibi hastalıklarda görülen havayolu obstrüksiyonu KOAH olarak değerlendirilmemelidir.

## İnflamasyon ve Hava Akımı Kısıtlanması

KOAH'da kronik hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yollarında daralma ve parankimal yıkıma bağlı olarak gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarındaki yapısal değişikliklere neden olur. Bu inflamatuvar süreç ve parankimal yıkım, alveoler tutamalarda kayba ve akciğerlerin elastik geri dönüş basıncında azalmaya yol açar. Obstrüksiyonun reverzibl bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve inflamasyon ile ilişkilidir. Tüm bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında açık kalmasını engeller. Hava akım kısıtlanması; ucuz, basit, tekrarlanabilir ve uygulanması kolay bir test olan spirometri ile ölçülür. Günümüzde; KOAH olguları, 'amfizem' ya da 'kronik bronşit' olarak sınıflandırılmamalıdır. Çünkü amfizem ve kronik bronşit terimleri, KOAH'ı tam olarak tanımlamamaktadır.

**Komorbiditeler:** KOAH, sıklıkla uzun süre sigara içen orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan, birçok hastalığın eşlik ettiği sistemik etkileri olan bir hastalıktır.

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Başlıca komorbid



durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu ve malnütrisyon, kaşeksi, kardiyovaskülersistem hastalıkları (ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner arteriyel hipertansiyon) endokrinolojik anormallikler (diabetes mellitus, osteoporoz) normositik anemi, depresyon ve akciğer kanseridir. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Komorbiditelerin hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (5,6).

### **KOAH Epidemiyolojisi, Yükü ve Ulusal Kontrol Programı**

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmayışı, hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır. Sağlık personeli arasında KOAH konusundaki farkındalık düzeyi, sağlık hizmetlerinin kronik hastalıklarla ilgili organizasyonun niteliği ve KOAH'la ilgili ilaçların varlığına bağlı olarak ülkeler arasında hastalık yükü ile ilgili verilerde büyük farklılıklar gözlenmiştir. Ancak 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) "GOLD" tarafından KOAH'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) "BOLD" kurulmuş olması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemikonusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur (7).

KOAH'ın yükü, mortalite, morbidite, prevalans, sakatlığa uyarlanmış yaşam yılları (Disability Adjusted LifeYears) "DALY", maliyet ve yaşam kalitesi gibi birçok yolla değerlendirilebilir.

**Mortalite:** Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmasına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısal standartların bulunmayışı, bu verilerin güvenilirliklerini sınırlamaktadır. "ICD"kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9. ve 10. Gözden

geçirmelerinden sonra, KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir (14-16). Ayrıca asıl ölüm nedeni olmasına karşın, ölüm raporlarında KOAH genellikle katkıda bulunan neden olarak belirtilmekte veya hiç belirtilmemektedir ki bu da mortalite oranlarının olduğundan düşük bulunmasının nedeni olmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların ölüm kayıtlarının sadece %57'sinde KOAH'ın birincil ölüm nedeni veya ek hastalık olarak belirtildiği bildirilmiştir (17).

Tüm bu sorunlara karşın, KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir (18). DSÖ tahminlerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir (tablo 1)

Son 30-40 yılda KOAH'dan ölümler giderek artmıştır. 1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde; koroner arter hastalığından ölümler %59, inmeden ölümler %64 ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan ölümler %35 azalmasına karşın, aynı dönemde KOAH'dan ölümler %163 artmıştır (19). Kanada'da da benzer artışlar izlenmektedir. Buna karşın bazı Avrupa ülkelerinde mortalitede azalmalar başlamıştır. KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta, sigara içme salgınındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş yapısındaki değişiminin büyük katkısı bulunmaktadır. 2002 yılında dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı %10 (629 milyon) iken, bu oranın 2020 yılında %20'ye (2 milyar) ulaşacağı beklenmektedir (20). Dünya demografik yapısındaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlı seyretmekte ve KOAH'daki artışta daha belirleyici olmaktadır.

KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak algılanır. Oysa ABD'de 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadın sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir. Bu durum, ABD'de kadınların sigara içme oranlarındaki artışa, daha uzun yaşamalarına ve sonuçta KOAH gelişme

riskine daha fazla sahip olmalarına bağlanmaktadır (21). Gelişmekte olan ülkelerde ise, KOAH'dan ölüm erkekler arasında halen yüksektir. Çünkü KOAH mortalite eğilimi, sigara içme epidemisini 20-30 yıl ara ile izlemektedir

**Tablo 1.** Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2020 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2020 sıralaması
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

**Morbidite:** Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak; poliklinik sayıları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler; hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. Buna rağmen, morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir (7). Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede (Year of healthy Life lost due to Disability) “YLD” ve (Disability Adjusted Life Years) “DALY” ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler vesakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (Tablo 2)

**Tablo 2.** Dünyada önde gelen 11 “DALY” nedeninin 2002-2020 yılları arasında “DALY” sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2020 sıralaması
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Diyare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Trafik kazaları	8	4
Sıtma	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

**Prevalans:** KOAH prevalansını değerlendirmede; kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanıli KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatatör testi ile birlikte veya değil) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tercih edilen yöntem bağı olarak farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Doktor tanıli prevalansta en düşük, anket sorgulu semptom prevalansında en yüksek, spirometriye dayalı prevalansta ise ikisi arasında bir değer elde edilmektedir. GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.

Uluslararası rehberler, KOAH tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını önermektedir. Nitekim İsveç'te yapılan bir çalışma; bronkodilatasyon sonrası spirometrik ölçümlerin KOAH prevalansını %27 düşürdüğünü göstermiştir (16). Kore'de yapılan bir çalışmada ise; bu oran %52 olarak saptanmıştır (17). Fakat bronkodilatatör sonrası spirometrik referans değerlerinin henüz geliştirilmemiş olması ciddi bir sorundur (18).

Hava akımı obstrüksiyonu tanısında hangi spirometrik eşik değerin kullanılacağı konusu günümüzde henüz çözümlenememiştir. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ( $FEV1/FVC < \%70$ ),  $FEV1/FVC$ 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusda KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusda ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (19,20). 2005'de ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiksel olarak daha uygun bir yöntem olan (Lower limit of normal) "LLN" (beklenen değerin %5 persantil altında bulunan değer) kullanımı önerilmiş ve bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (21,22). 2006 yılında yayınlanan GOLD rehberinde ise, post-bronkodilatör  $FEV1$ 'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara acil gereksinim olduğu ve bu yapıya kadar sabit oran ölçütünün kullanımı önerilmiştir (13).

KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalarda; örneklem yöntemi, anket yanıtlama oranı, spirometrik testlerin kalite kontrolü ve bu testlerin bronkodilatör öncesi veya sonrası yapılması gibi faktörler sonuçları etkilemektedir

**Tanı ve Tedavi Pratiği:** Gerek kamuoyunda gerekse sağlık personeli arasında KOAH konusunda yeterli bilincin olmaması ve spirometri cihazının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması, bu hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH'lı hastaların sadece %25-40'ına tanı konulabilmiş durumdadır. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında hastaların sadece %8.4'üne bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğu saptanmıştır (23,24). Bir diğer ifade ile, ülkemizde bulunan 3-5 milyona yakın KOAH'lı hastanın sadece 300-500 bini kendisinde hastalık bulunduğunu bilmektedir. Oysa hastalık erken dönemde saptanabilse, risk faktörlerinden kaçınmak ve böylece hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkün olabilecektir.

Gerek dünyada, gerekse Türkiye’de yapılan çalışmalar hastalığın yeterince bilinmediğini, yeterince tanı konmadığını ve yeterince tedavi edilmediğini göstermektedir.

Hastaların ise sigara içme veya diğer risk faktörleri ile maruziyeti sürdürmeleri veya tedaviye yeterli uyumu göstermemeleri, tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında; KOAH’lı hastaların sadece %12.3’ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları, %48.1’nin sigara içmeyi sürdürdükleri görülmüştür.

### **Risk Faktörleri:**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalığın farklı toplumlardaki prevalansının geleceğe dönük olarak azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir.

Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de önemli katkı sağlar. Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir (24-26). Bu durum sigara dışında bilinen ve bilinmeyen diğer bazı faktörlerin de KOAH gelişimine değişen oranlarda katkı yaptığını düşündürmektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalınırsa kalınsın risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir. KOAH’lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan alfa-1 antitripsin eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler 6 ana başlık altında toplanabilir:

1. Genetik faktörler
2. Sigara
3. Çevresel ve mesleki maruziyet
4. İç ve dış ortam hava kirliliği
5. Akciğer gelişimine etkili faktörler
6. Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım.

**1. Genetik Faktörler:** KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir (27). Bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin, inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. KOAH'ın yanı sıra siroz, bronşektazi ve cilt hastalıkları oluşumunda da rol oynayan alfa-1 antitripsin eksikliğinin genel popülasyonda ve KOAH'lı hastalarda görülme sıklığı, ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (28). Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, mutlaka alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir (29).

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- $\beta$ 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (29-31). Ağır alfa-1 antitripsin eksikliği dışında öne sürülen genetik bozuklukların tamamına yakınının hastalığa yol açabilmesi için epigenetik etkileşimlere ihtiyaç vardır. Başka bir deyişle bu tip genetik bozukluklar tek başına KOAH'a yol açamazlar ve bu kişilerde KOAH gelişebilmesi için ek olarak başta sigara dumanı olmak üzere çevresel ve mesleki maruziyet gibi risk faktörlerinin de olması gerekir.

**2. Sigara:** Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (32). Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (15,24-26).

KOAH gelişiminde; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir (33). Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma şeklinin (nargile, pipo vb.) hiçbirisinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir (34-36). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (37,38). KOAH gelişiminin önlenmesindeki en önemli hedef, sigara içme oranlarının düşürülmesidir. Ülkemizde tütün kontrol yasasından sonra genel tütün kullanımında görülen %2'lik azalma bu açıdan memnuniyet vericidir (39).

Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önemlidir (40). Ülkemizde, çok net rakamlar olamamakla birlikte Sağlık Bakanlığınca 2003 yılında 13-15 yaş grubunda yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırması'na göre bu yaş grubunun %60'ı evde, %86'sı halka açık alanlarda pasif sigara dumanına maruz kalmakta idi (41). Aynı çalışma 2009 yılında tekrarlandığında ise pasif sigara dumanına evde maruziyetin %52'ye, halka açık alanlarda maruziyetin ise %80'e düştüğü görülmüştür (42).

**3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet:** Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir.

İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir (15). Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşamı boyunca hiç sigara içmemiş



olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'in den sorumlu bulunmuştur. İş ortamı maruziyetini önlemeye yönelik her türlü önlemin alındığının varsayıldığı ülkelerde bile, sorunun henüz çözülememiş olması dünya genelinde konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır.

**4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:** İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı "ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması" olarak yapılmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Dünya genelinde yaklaşık 3 milyar insanın ısınma ve yemek pişirme amacı ile değişen oranlarda biomas ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir (43). Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (44).

Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (26). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (45-47).

Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (48). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır

**5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler:** Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir

Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (49). Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişiminezemin hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (25).

Kötü beslenme ve düşük sosyoekonomik sınıftan gelme ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu ilişkinin gerçek bir ilişki mi yoksa bu şartlar altında yaşayan kişilerin esasen bilinen birçok risk faktörüne yaşam şartları gereği daha fazla maruz kalmalarından dolayı mı olduğu konusu tam olarak netlik kazanmamıştır.

**6. Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım:** Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (50). Son yıllarda yapılan geniş tabanlı ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, yukarıda sayılan risk faktörleri bulunanlarda, bulunmayanlara göre KOAH riski 12.5 kat artmaktadır (51). Bu bilgilere paralel şekilde astımlı hastalar üzerinde yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada da bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği görülmüştür.

Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden yüksektir (52).

### **Tanı**

**Semptomların Değerlendirilmesi:** Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/ veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (32). Risk grubunda olmasına rağmen hasta semptomatik olmayabilir veya semptomlarını doktora başvuracak kadar önemsemeyebilir (53). Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır.

### **KOAH tanısında önemli semptomlar ve risk faktörleri**

#### **Nefes darlığı**

Kronik ve ilerleyici  
Eforla belirginleşen veya artan

#### **Kronik öksürük**

Genellikle prodüktif

#### **Kronik balgam çıkarma**

Genellikle mukoid, ataklarda pürülan

#### **KOAH'dan sorumlu temel risk faktörleri**

Tütün dumanı  
Mesleki tozlar ve kimyasallar  
İç ortam kirliliği (tezek, odun, diğer organik yakıtlar)

Hafif KOAH'da, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Bu durum genellikle sigara içimine, yaşlanmaya ya da kondüsyon kaybına bağlanır. Orta şiddette KOAH'da, hava akımı kısıtlılığı belirginleştiği için hastalar sıklıkla günlük aktivitelerini etkileyen nefes darlığından yakınır. Olgular genellikle bu evrede semptomlarının belirginleşmesi nedeniyle doktora başvurur ve KOAH tanısı alır.

KOAH, komorbiditelerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıklara özgü semptomlar KOAH'ın tüm evrelerinde görülebilir ancak hastalık evrelerine

paralel olarak artar. Eşlik eden hastalıkların semptomları, hastalığın doğal seyri olumsuz etkiler.

KOAH'ın en sık rastlanan komplikasyonları; pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği, pnömotoraks ve venöz tromboembolizmdir. Bu nedenle komplikasyonlara özgü semptomlar da sorgulanmalıdır

**Nefes darlığı:** Nefes darlığı hastayı hekime götüren en önemli yakınmadır. İş göremezliğe kadar gidebilen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık nedenidir (54). Hastalar nefes darlığını “tıkanma, hava açlığı, nefes almada zorluk, çabuk yorulma, bacak yorgunluğu” gibi ifadelerle tanımlayabilir.

Nefes darlığının şiddetini belirlemek için “Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi” (Modified Medical Research Council, MMRC) dispne skalası kullanılır (55,56).

**Kronik öksürük:** KOAH'ın ilk semptomu sıklıkla kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlanır ve önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla prodüktiftir.

**Kronik balgam çıkarma:** Balgam genellikle beyaz gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran olgular spirometrik incelemeleri normal ise klinik olarak kronik bronşit kabul edilmelidir. Bol balgam, eşlik eden bronşektazi ile de ilişkili olabilir.

**Hışıltı veya göğüste sıkışma hissi:** Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişkenlik gösterebilen nonspesifik semptomlardır. Bu semptomlar astım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte hafif KOAH'da da görülebilir.

**Öykü:** KOAH düşünülen her olguda detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve aşağıdakiler mutlaka sorgulanmalıdır:

- Kronik semptomlar
- Sigara içme, mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği
- Kronik akciğer hastalıklarına ilişkin aile öyküsü

- Alevlenmeler, hastane yatışları
- Komorbiditeler ve komplikasyonlar
- Kullandığı ilaçlar
- Atopi öyküsü

**Fizik Muayene:** Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Fizik muayene bulguları tablo 3'te gösterilmiştir

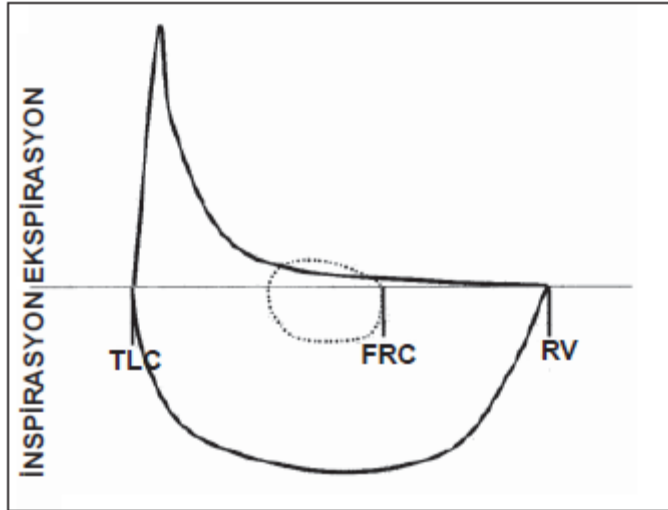
**Tablo 3:**KOAH Hastalarında Fizik Muayene Bulguları

<b>inspeksiyon</b>	<b>Oskültasyon</b> (KOAH için özgül değil ,tanıya yardımcı)
*Göğüs ön arka çapının artması	*Solunum sesi şiddetinde azalma
*Yardımcı solunum kaslarının kullanılması	*Expiriyumda uzama
*Genellikle hızlı ve yüzeysel solunum	*Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer
*Ortopne	*Hışıltılı solunum (Wheezing)
*Büzük dudak solunumu	*ronküs
*Paradoksal abdominal solunum	*Ral
*Ayak bileği ya da alt extermite ödemi	
*Boyun ven dolgunluğu	
*Kaşeksi	
*Kemozis,asteriksis	
*Siyanoz	
<b>Palpasyon</b> (tanıya yardımcı olmaz)	<b>Perküsyon</b> (tanıya yardımcı olmaz)
*Hepatojugüler reflü	*Hipersonorite

**Spirometrik İnceleme:** KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır.

Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilir ve değerlendirilebilir.

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (57,58).



**Şekil -1:**KOAH olgularında hava akımının kısıtlanması

KOAH'da akım volüm halkasında; ekspiratuvar akımlarda kısıtlanma konkav ve kollaps tipinde gözlenir.

**KOAH Şiddetinin Değerlendirilmesi:** KOAH şiddetinin spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatör sonrası FEV1 değerinin beklenen değer yüzdesine göre yapılır (4). Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde; semptomların ağırlığı, hava akımı kısıtlılığının şiddeti, alevlenme sıklığı, komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı, hastanın genel sağlık durumu ve KOAH için kullanılan ilaçların sayısında önemi vardır.

### **Hava akım kısıtlanmasının spirometrik sınıflaması**

- SFT de **FEV1/FVC < %70**
- GOLD 1: Hafif FEV1> 80% beklenen
- GOLD 2: Orta 50% < FEV1< 80%
- GOLD 3: Ağır 30% < FEV1< 50%
- GOLD 4: Çok ağır FEV1< 30% beklenen

GOLD 2011 KOAH rehberinde KOAH ağırlık derecesi sadece FEV 1 ile değil semptomlar ve atak riski ile ilişkilendirilmiştir. Semptomları değerlendirmede Modified Medical Research Council ( MMRC) dispne skalası ve KOAH değerlendirme Anketi (CAT) kullanılmaktadır.

**Tablo 4:**Nefes darlığının şiddetini değerlendiren MMRC Dispne Skalası

DERECE	TANIM
Evre 1	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Evre 2	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Evre 3	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarım göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Evre 4	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Evre 5	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Örnek: Çok mutluym

0 ~~X~~ 2 3 4 5 Çok kederliyim

			SKOR
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
			TOPLAM SKOR

KOAH Değerlendirme Testi ve CAT logosu, GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli ticari markasıdır.  
© 2009 GlaxoSmithKline şirketler grubu. Bütün Hakları saklıdır.  
Last Updated: February 26, 2012

Şekil-2: KOAH Değerlendirme Anketi (CAT skoruması)



2011 GOLD rehberinde A,B,C ve D olmak üzere 4 grupta tanımlanmıştır.

**Grup A Hasta- Düşük risk, az semptom:** GOLD 1 veya GOLD 2 yani hafif orta hava akım kısıtlanması olan hastalardan yılda 1 den az atak geçirmiş olan ve semptom skoru düşük olan hastaları (mMRC < 2 veya CAT skor < 10) içermektedir

**Grup B Hasta - Düşük risk, çok semptom:** Yine GOLD 1 veya GOLD 2 ( hafif / orta hava akım kısıtlaması ) olan yıllık atak sayısı az olan ve semptomatik olan(mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10) hasta grubunu içermektedir

**Grup C Hasta- Yüksek risk, az semptom:** GOLD 3 veya GOLD 4 yani ağır / çok ağır hava akım kısıtlaması olan yıllık atak sayısı ≥ 2 olan semptom skoru düşük olan ( mMRC < 2 veya CAT skor < 10) hastalaroluşur

**Grup D Hasta- Yüksek risk, çok semptom :**GOLD 3 veya GOLD 4 olan atak sayısı yılda 2 veya daha fazla olan semptom skoru artmış olan ( mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10) hasta grubu olarak tanımlanmıştır

Aşağıdaki şekildeki evreleme sistemine göre hastalar değerlendirilir ve aşağıdaki seçeneklerdeki ilaçlar ilk tercihtir (şekil-3)

SABA:Kısa etkili beta agonist

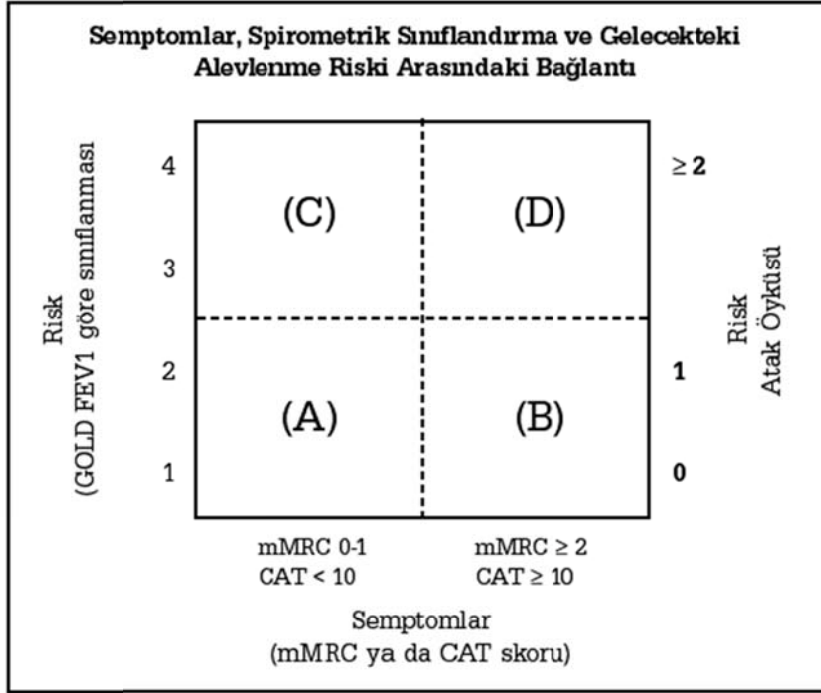
SAMA:Kısa etkili antikolinerjik

LABA:Uzun etkili beta agonisti

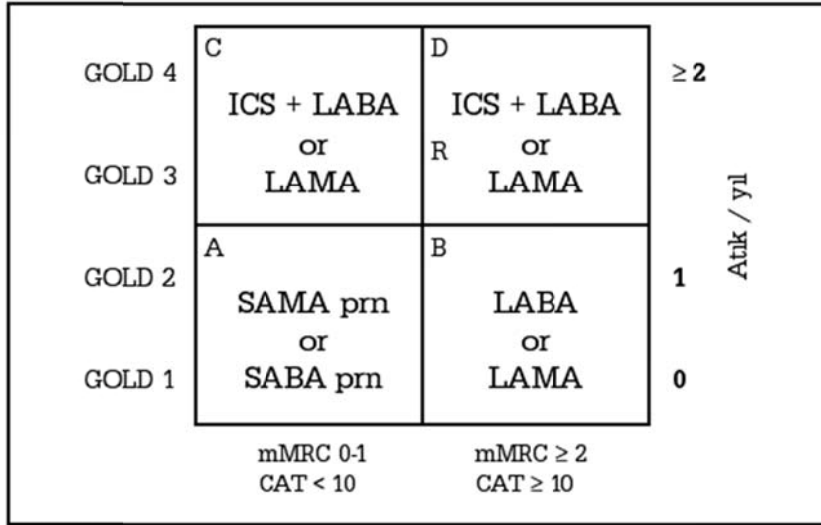
LAMA:Uzun etkili antikolinerjik

ICS: inhale kortikosteroid

## GOLD KOMBİNE YAKLAŞIMI



## Farmakolojik Tedavi İlk Tercihler



Şekil -3: 2011 GOLD rehberine göre KOAH evrelemesi ve tedavi yaklaşımı

### **Diğer Tetkikler:**

**Akciğer Grafisi:** Tanı için duyarlı değildir. Diğer tanıları dışlamada veya kalp yetersizliği, tüberküloz, bronşektazi, akciğer kanseri gibi ek hastalıkları ve komplikasyonları değerlendirmede önemlidir. Havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasküler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme, KOAH ve komplikasyonları ile ilişkili radyolojik bulgulardır

**Reverzibilite Testi:** Test öncesi bronkodilatatörler kesilir (kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili  $\beta 2$  agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergik 24 saat önce). Bazal FEV1 ölçülür ve ardından kısa etkili  $\beta 2$  agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV1 ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör sonrası FEV1'de bronkodilatatör öncesi FEV1'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzibl olduğunu gösterir (4). FEV1'deki artışın 400 ml veya üzeri olması astım lehine yorumlanır. Birçok KOAH'lı hastanın reverzibilite için tanımlanmış kriterlere uyması nedeniyle,astım KOAH ayırıcı tanısında değeri kısıtlıdır.

### **Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler**

**Arteriyel Kan Gazları (AKG):** FEV1 < %50, FEV1  $\leq$  1 litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, SaO2 < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (4). Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan AKG'de; PaO2 < 60mmHg ve/veya PaCO2>50mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (58).

**Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri:** Semptomlarla spirometri uyumsuzluğu varsa, statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçülebilir. (57).

**Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT):** KOAH ile birlikte, pulmoner tromboemboli ve akciğer kanseri kuşkusu varsa spiral BT; bronşektazi,

KOAH'a spesifik akciğer cerrahisi ya da erken KOAH tanısı söz konusu ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekilmelidir.

**Ekokardiyografi:** Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi istenmelidir.

**Alfa-1 antitripsin:** Genç yaşta (< 40 yaş) KOAH saptananlarda veya ailede KOAH anamnezi sık olanlarda, alfa-1 antitripsin eksikliği araştırılmalıdır.

**Ayırıcı Tanı:** Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. KOAH ve diğer ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

<b>Tanı</b>	<b>Hastalık özellikleri</b>
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba rallervardır ve çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir
Tüberküloz	Her yaşta olabilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündürülen radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir
Kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde inspiryum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde ise restriktif patern vardır
Obliteratif Bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti öyküsü olanlardadüşünülebilir. Ekspiryum YÇBT tetkikinde düşük atenüasyon alanları vardır
Diffüz panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit siktir. Radyolojik olarak bilateralküçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir

## KOAH'da Hipoksi ve Hipoksinin Patofizyolojisi

Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu KOAH hastalarında hipoksinin ana sebeplerdendir. Bu süreç pulmoner kapiler yatakta meydana gelen yıkıcı amfizematöz olayların ve ilerleyici hava akışının kısıtlamasıyla oluşmaktadır (59). Uçucu gazları ayıran tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda daha çok amfizematöz fenotipe sahip KOAH hastalarının az perfüzyonu olan akciğer bölgelerinde ventilasyon düzeyleri daha yüksek (yüksek V/Q oranı) dolayısıyla fizyolojik ölü boşluk düzeyleri normalden daha yüksek saptanmıştır (60). Hava yolu bozukluğu ilerlemiş olgularda ise V/Q oranı düşüklüğü ile heterojen alveolar hipoventilasyon mevcuttur. Havalanması bozuk alanların parsiyel perfüzyonu da olduğundan sonuçta fizyolojik şant olduğu saptanmıştır. KOAH belirtileri hafif olan olgularda da küçük hava yolu hastalığı ve pulmoner amfizemden dolayı meydana gelen V/Q uyumsuzluğu da ölçülebilir ama bu oran hastalığın ilerlemesiyle de artış göstermektedir (61,62)

KOAH'da semptomların alevlenmesi gaz değişiminde meydana gelen bozukluklar ve dolaylı olarak meydana gelen hipoksi ile ilişkilidir. Bundan dolayı meydana gelen V/Q oranlarında dengesizlikler de bu değişimlerin major belirleyicisi olarak saptanmıştır (63). Semptomların alevlenmesi sırasında tespit edilen artmış hipoksi, dokunun artmış oksijen kullanımı ve venöz kandaki oksijen basıncının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Obezite KOAH olgularında artış göstermektedir ve gaz değişimi bozukluğunda rol oynadığı düşünülmektedir (64). KOAH olmadan da obezite küçük hava yolları disfonksiyonuna, göğüs duvarının azalmış kompliyansına, V/Q oranı eşitsizliğine ve periferde artmış oksijen tüketimine sebep olup rölatif hipoksiye neden olmaktadır. Uyku solunum bozuklukları ve sonucunda meydana gelen nokturnal hipoksi de obezitenin derecesine bağlıdır (65) ve bazı durumlarda morbid obezite alveolar hipoventilasyona ve kronik hiperkapnik respiratuar yetmezliğine neden olabilmektedir (66).

KOAH'lı hastalarda hipoksinin persistan olmasının sebeplerinden biri de ventilatuar kontrolün disregüle olmasıdır. Kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda hipoksiye cevap olarak oluşan ventilatuar cevap çok etkili

olmamaktadır (67). Bu durum kronik hipoksisi olan hastalarda da meydana gelmektedir (68). Olguların çoğunda bu süreç SSS ilişkili değildir çünkü KOAH 'ta hastalığın ilerlemesiyle solunum kaslarına gelen sinirsel uyarıların sıklığı artmaktadır (69). Daha çok periferik mekanizmalara bağlı oluşan inspiratuar kaslardaki fonksiyon bozukluğu ve dolayısıyla meydana gelen hiperinflasyon ana neden olarak kabul edilebilir (59). Noktürnal hipoksi, bronşial tip hipoksi, sedatif ve hipnotize edici ilaç ve alkol kullanması santral ventilatuar ritminde meydana gelen azalmayla ilişkilidir.

### **Egzersiz KOAH ve Hipoksi**

Hafif KOAH olgularında egzersiz genel olarak V/Q oranında düzelme yapar ve ventilasyonun dağılması daha eşit olacağından gaz değişiminde meydana gelen bozuklukları düzeltebilir (70). Ama daha ağır olgularda V/Q'daki eşitsizlik ve periferik oksijen harcanması artmıştır (71), dinamik hiperinflasyon alveolar hipoventilasyonuna ve dolayısıyla egzersize bağlı oluşan hipoksiye sebep olabilmektedir (72).

Egzersiz sırasında meydana gelen desaturasyonlar mortalite riskini öngörmek için kullanılabilir (73). Ama bu durumda verilen destekleyici oksijenin rolü belli değildir. Birkaç çalışmada kısa süreli kullanılan destekleyici tedavinin semptomları düzeltmede başarılı olduğu gösterilmiştir (fakat uzun süreli kullanımında meydana gelen değişiklikler hakkında bilgi yetersizdir (74). Aynı şekilde, sağ kalınımı arttırmada kullanılacak destekleyici ambulatuar oksijen tedavisi hakkında da fazla bilgi yoktur. Destekleyici tedavide kullanılan oksijenin de yararlı etkileri olduğu kadar yan etkileri de mevcuttur (74).

### **Uyku KOAH ve Hipoksi**

Sağlıklı bireylerde bile uykunun solunum üzerinde önemli etkileri vardır. Kemoreseptör duyarlılığı azalır, solunuma katılan kasların kasılması ve motor aktivitesi azalır, Ventilasyon / Perfüzyon oranları değişikliğe uğrar ve hava akışı direnci artar. Bu süreçlerin sonucu rölatif hipoventilasyona sebep olur ve bu olaylar en belirgin REM uyku safhasında meydana gelmektedir. Normal sağlıklı bireylerde bu olaylar önemli bozukluklara yol

açmamaktadır ama KOAH'lı hastalarda nokturnal hipoksinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır (75).

REM uyku safhasında diafragma hareketleri normal olduğu sırada aksesuar solunum kaslarının çalışması önemli ölçüde azalmış bulunmaktadır. Pulmoner hiperinflasyon varlığında etkilenmiş diafragma belirgin hipoventilasyona sebep olmaktadır. Ayrıca KOAH'lı hastalar ve gündüz hafif hipoksisi olan hastalar da gece uyku saatlerinde deoksihemoglobin desaturasyonlarına maruz kalabilirler çünkü bu hastalar daha çok uyku sırasında meydana gelen deoksihemoglobin desaturasyon eğrisinin paternini izlerler (75). Ama KOAH'lı hastalar rölatif olarak REM uykusunda meydana gelen zararlı etkilerden korunmuşlardır, çünkü bu hastaların uyku kaliteleri etkilenmiştir. Bu hastaların uyku düzeni bozulmaktadır. Dolayısıyla yavaş dalga aktivitesi ve REM uyku süreleri azalma görülmektedir (76).

Overlap Sendromu KOAH'lı hastalarda Obstruktif Uyku Apne Sendromunun (OSAS) eşlik etmesidir. Toplumda yapılan çalışmaların verilere göre yetişkinlerin yaklaşık %1'de görülür. KOAH hastalarında uyku apne prevalansı artmıştır (76, 77). Overlap Sendromu olan hastalarda nokturnal hipoksi daha sık meydana gelmektedir, pulmoner hipertansiyon gelişmesine de daha yatkındırlar, ölüm riski de diğer KOAH hastalarına göre daha fazladır (78,79). Moleküler düzeyde KOAH'a bakacak olursak KOAH sırasında meydana gelen inflamasyon ve bunun üzerine eklenen OSAS sinerjistik etki göstermektedir, dolayısıyla bu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişme riski artmıştır. Fakat bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (78).

Noktürnal hipoksisi olan hastalara bazı müdahaleler yapılabilir. Mevcut bilgilere göre noktürnal hipoksisi olan KOAH'lılarda destekleyici oksijen tedavisi mortalite azaltmada faydalı değildir (80); ancak polisitemi ya da pulmoner hipertansiyon varsa oksijen tedavisi yararlı olabilir. Hipoksik solunum yetmezliklerinde hiperkapni gelişmesini önlemek gerekir. Mevcut verilere göre destekleyici oksijen tedavisini alan KOAH'lı hastalarda uyku sırasında arteriyel karbondioksit seviyelerinde yükselmeler fazla olmaz ve

ilerleyici tipte değildir (81). Teofilin santral solunumsal stimülatör etki yapar ve diafragmanın kontraktilesini uyaran etkilere sahiptir, dolayısıyla KOAH hastalarında uyku sırasında gaz değişimini düzeltir ve böylece uyku apnesi olan hastalarda uyku sırasında meydana gelen uykuda solunum bozukluklarını düzeltmede kullanılabilir (82,83). Uzun etkili antikolinerjik bronkodilatör ile uzun etkili beta agonistlerin kullanımı da yararlı olabilir (84, 85). Ayrıca nokturnal sürekli pozitif basınçlı tedavi kullanıldığında Overlap Sendromu olan hastalarda mortalite oranları azalma olduğu gösterilmiştir(79).

### **KOAH Hastalarında Hipoksinin Sonuçları**

#### **Pulmoner Hipertansiyon**

KOAH'lı hastalarda alveolar hipoksinin olması Pulmoner Hipertansiyonun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (86). KOAH hastalarında kesin Pulmoner Hipertansiyonun oluşma prevalansı net değildir. Orta ağırlıklı hastalıkta sıklığı daha fazladır ve hastalığının ağırlığıyla artış göstermektedir (87). Ağır amfizemi olan 120 hastayı içeren bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonu yapıldıktan sonra hastaların %90.8'de pulmoner arter basıncı normalden yüksek bulunmuştur (88). Pulmoner Hipertansiyonun ve amfizemin derecesi FEV1 ve DLCO değerleri ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde Fransa'da akciğer transplantasyonu ve akciğer volüm azaltıcı cerrahi uygulanacak 215 KOAH'lı hastanın %50.2' sinde Pulmoner Hipertansiyon saptanmıştır (89).

Yapılan son çalışmalarda önemli bir sonuç olarak ağır KOAH olgularında hafif Pulmoner Hipertansiyon saptanmıştır. National Emphysema Treatment Trial çalışmasında, ağır KOAH hastaların sadece %5'de ağır Pulmoner hipertansiyon saptanmıştır (pulmoner arter basıncı >35mmHg) (88). Aynı şekilde KOAH hastalarını kapsayan retrospektif bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonu uygulanmıştır ve 998 hastadan sadece 27'sinde pulmoner arter basıncı >40mmHg olarak saptanmıştır (87). KOAH hastalarında ağır pulmoner HT saptananlarda yandaş komorbid hastalıklar mutlaka araştırılmalıdır. Örneğin OSAS, Obezite-hipoventilasyon Sendromu ve kronik tromboembolik hastalık gibi durumlar açısından hasta incelenmelidir.



Olguların çoğunda KOAH'a bağlı Pulmoner Hipertansiyon gelişmesi yavaş olur. Alevlenme dönemlerinde ise pulmoner arterdeki basınç önemli ölçüde artış gösterebilir (90). Olguların az bir kısmında sağ kalp yetmezliği gelişir ve periferik ödem ile birlikte Cor Pulmonale adı verilen durumu oluşturur. Cor Pulmonale'nin olması hastada kötü prognozu temsil eder (91). Buna katkıda bulunan faktör ise kötüleşen nokturnal hipoksidir. Bu durumda periferik ödem yavaş yavaş aşağıdan yukarıya doğru yer değiştirir. Dolayısıyla alveolar hipoventilasyona ve üst hava yolu fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (92).

Anatomik düzeyde Pulmoner Hipertansiyon gelişmesinde pulmoner kapiler yatağın amfizematöz daralması, tromboembolik hastalık ve pulmoner vasküler yapıların daralması ile yeniden şekillenmesi rol oynamaktadır (93).

Yüksek pulmoner vasküler direncin oluşmasının fonksiyonel düzeyde mekanizması, alveolar hipoksi etkisiyle oluşan hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olarak düşünülmektedir (86). Gerçekten de pulmoner vazokonstriksiyonun derecesi, hipoksi süresine ve ağırlığına bağlı olarak değişir (94, 95). Bu olayın moleküler açıklanması henüz belli değildir. Hipoksi hücre içine kalsiyum akışını indükte ederek pulmoner arterler düz kas hücrelerinde depolarizasyondan depolarizasyona neden olur ve aynı şekilde hipoksiye bağlı oluşan Rho-kinaz aktivasyonu da yüksek vasküler tonusun oluşmasına sebep olmaktadır (96). Bununla beraber mitokondriyal NADPH oksidaz fonksiyonu ve buna bağlı oluşan reaktif oksijen türlerin oluşması da önemli rol oynamaktadır (97).

Endotelial disfonksiyonun gelişmesinde de hipoksi önemli rol oynamaktadır, çünkü vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında fizyolojik düzeyde denge kaybolmaktadır. Endotelyum tarafından sağlanan vazodilatasyonu yapan ana faktör Nitrik Oksit (NO) dir. Ağır KOAH hastalarında ise meydana gelen hipoksi endotelyuma bağlı oluşan pulmoner arter relaksasyonu etkilediği için NO'nun salgılanmasını da etkiler (98). Tersine, hipoksiye bağlı vazokonstrüksiyonda rol alan mediatörlerin, endotelin-1 gibi maddelerin salgılanmasına da sebep olmaktadır ve dolayısıyla yükselmiş vasküler tonusa neden olmaktadır (99). Hipoksiye bağlı

oluşan ve Pulmoner Hipertansiyona sebep olan diğer sistemik durumlar polisitemi ve sistemik inflamasyondur.

Pulmoner Hipertansiyonu olan KOAH hastalarında Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT) uygulanmaktadır. Nokturnal Oxygen Therapy Trial çalışmasında sürekli oksijen tedavisini gören hastalarda pulmoner damarsal yapılarda rezistansın azaldığı ve pulmoner arter basınçlarında azalma saptanmıştır (100). Medical Research Council Çalışmasında ise kullanılan USOT tedavisi sonucunda pulmoner hemodinamiklerde stabilizasyonuna neden olmuştur (101). Kalsiyum antagonistleri, Renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri ve Endotelin-reseptör antagonistleri, prostasiklin analogları ya da fosfodiesteraz-5 inh gibi Pulmoner Hipertansiyonda kullanılabilecek ilaçlar hakkında bilgiler azdır. Bahsettiğimiz tedavilerin bazıları pulmoner hemodinamiklerin stabilizasyonu sağlayabilir ama bazı hastalarda bu durum gaz değişiminde bozukluklara yol açabilir (102).

Destekleyici oksijen tedavisi de pulmoner hipertansiyonun eliminasyonunda ve KOAH hastaların stabilizasyonunda önemli rol oynamaktadır (86). Fakat bu tedaviye rağmen Pulmoner Hipertansiyon varlığı USOT alan hastalarda bile kötü sonuçları engelleyememektedir (103).

### **Polisitemi**

Sekonder polisiteminin önemli nedeni uzun zamandır KOAH kabul edilmektedir. 1912 Ebstein tarafından yayınlanan verilere göre 'solunumsal sıkıtları' olan hastalarda, özellikle amfizem gibi durumlarda, polisitemi tariflenmiştir (104). Weber ise 1913'de ise mortalite ile polisitemi arasında ilişki tariflenmiştir (105). KOAH'a eşlik ettiğinde polisitemi Pulmoner Hipertansiyonun gelişmesine sebep olmaktadır ve pulmoner endotelial fonksiyon bozukluğuna, serebral kan akımının azalmasına, hiperürisemi, gut, ve tromboembolik hastalık açısından yüksek riskli durumlara yol açmaktadır (106-109).

Son çalışmalara KOAH hastalarında polisitemi o kadar önemli bir komplikasyon değildir. 683 stabil KOAH'lı hastayı içeren bir prospektif kohort çalışmasında Cote ve arkadaşları polisiteminin grubun ancak %6'sında tariflenmiştir (110) ve Fransa'da yapılan 2500 kişiyi içeren ağır KOAH'ı olan

ve USOT tedavisini alan hastalarda hematokrit değeri >%55 olan hastalar grubun sadece %8.4 ünü oluşturmaktadır (111). Ağır KOAH popülasyonunda polisiteminin düşük prevalansı olmasına rağmen USOT tedavisinin başlamasına sebep olmaktadır.

Bu popülasyonda anemi de yüksek oranda rastlanmaktadır ve mortalite açısından risk taşımaktadır. Chambellan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hastaların hematokrit değeri %5 yükseldiğinde mortalite riski %14 azalmaktadır (111). Bu durumu açıklayacak bir çok neden vardır.. KOAH, kronik ve düşük dereceli sistemik inflamasyona neden olan hastalıktır. Bu süreç kronik hastalık anemisine sebep olmaktadır (112), ayrıca KOAH'lı yaşlı hastalarda akut böbrek yetmezliği geliştiği için eritropoetin üretimi azalır ve bu durum da anemiye sebep olabilmektedir (113).

Hipoksiye cevap olarak gelişen polisitemi, kritik olarak hipoksi-indükte eden faktör (HIF-1) transkripsiyon faktörüne bağlıdır ve bu faktör hücrel homeostazın regülasyonunda en önemli faktördür. HIF-1, heterodimerik bir protein olup onun beta parçası daha çok eksprese edilmiştir ve alfa alt parçası ise oksijen regülasyonunda rol almaktadır. Normoksik durumlarda alfa alt parçası prolin hidroksilazlar tarafından hidroksile edilmektedir. Hücrel hipoksi durumlarında stabil olan HIF-1 alfa adaptasyonda rol oynayan eritropoetin ve VEGF gibi genlerin devreye girmesini sağlar (114). Ama aynı zamanda yanlış adaptasyon süreçlerine de gidilebilir. Buna örnek olarak hipoksi tarafından aşırı uyarılması sonucu HIF-1 si yükselmesi ile KOAH hastalarında polisitemi gelişir.

Polisitemisi olan KOAH hastalarına birçok müdahale yapılmıştır. Nocturnal Oxygen Therapy Trial sürekli oksijen tedavisinin hematokriti >%47.4 olan hastaların mortaliteleri azalttıklarını göstermiştir (100), aynı anda Medical Research Council Çalışmasında toplanan verilere göre USOT tedavisini alan hipoksik cor pulmonalesi, hiperkapnisi ve sekonder polisitemisi olan hastalarda mortalite ve ölüm oranını azalttığı görülmüştür (101). Teofilin tedavisi, renin anjiyotensin sistem antagonisti olan losartan ile gibi farmakolojik girişimler KOAH hastalarda sekonder eritrositozisi azaltabilir

(115, 116) Bazı seçilmiş olgularda da flebotomi Pulmoner Hipertansiyonu iyileştirebilir (117).

### **Sistemik İnflamasyon**

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH 'da da sistemik inflamasyon markerleri artmış bulunmaktadır (118). Sistemik inflamasyon ateroskerozu tetikler ve kardiyovasküler hastalığa yol açar. Ayrıca KOAH'lı hastalarda iskelet kas sistemin disfonksiyonu, osteopeni ve depresyon gelişiminde rol oynar (119). Dahası sistemik inflamasyonun derecesi klinik sonuçları ile bağlantılıdır. Yükselmiş C reaktif protein (CRP) artmış kardiyovasküler morbidite, hospitalizasyon riski ve mortaliteyi artırır (120, 121).

KOAH'da meydana gelen sistemik inflamasyonun oluşmasında birçok faktör rol oynar. Bunların arasında sigara kullanımı, hava yolların inflamasyonu, hava yolların obstruksiyonu ve hiperinflasyon yer alır (119). Ancak doku hipoksisin oluşum mekanizmaları bir birine benzerdir.

Nükleer Faktör Transkripsiyon Faktör (NFkB), hücrel inflamasyondan sorumlu ana faktördür. Çünkü bu faktör inflamasyonda meydana gelen, TNF- $\alpha$  ve İL-8 gibi faktörlerin salınmasını kontrol eder (122). Hipoksinin NFkB'nin uyardığına dair kanıtlar ise invitro, invivo ve klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak saptanmıştır. OSAS olan hastalarda aralıklı hipoksi görülebilir, ayrıca egzersiz ya da uyku sırasında KOAH'da da ortaya çıkabilir. İnvitro koşullarda endotelial hücrelerde oluşan aralıklı hipoksinin sonucunda NFkB'nin tarafından uyarılan sitokinlerin salınmasını uyarılır. OSAS hastalarında da uyku sırasında meydana gelen nokturnal hipoksi nedeniyle sistemik inflamasyon artış göstermektedir (123).

Kalıcı hipokside ise HİF-1 alfa ve NFkB etkileşimi sonucunda siklo-oksijenaz II gibi inflamasyonda rol oynayan genlerin uyarılması sağlanır (124). Kemirgen üzerinde yapılan deneylerde de 24 saat süren aralıksız hipoksi sonucunda akciğer ve kalp dokusunda NFkB aktivitesi artmış bulunmaktadır (124).

KOAH hastalarda yapılan klinik çalışmalar sonucunda görülmüştür ki arteriyel oksijen saturasyonu düştüğü zaman dolaşımdaki TNF- $\alpha$  ve çözünen TNF- $\alpha$  düzeyleri artmaktadır (125).

Ama KOAH hastalarında meydana gelen sistemik inflamasyonun oluşumu hala tartışmaya açıktır. Bazı çalışmalara göre bu durum akciğer ve pulmoner dolaşımda bulunan inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin aşırı üretimine bağlı olarak ortaya çıkar, ama diğer çalışmalarda bu durumun pulmoner ve dolaşımda bulunan inflamasyon mediatörleri arasındaki ilişkisi net değildir (126).

KOAH'lı obez hastalarda beyaz yağ dokusu potansiyel önemli inflamasyon kaynağıdır. Bu inflamasyonun oluşmasında doku hipoksinin önemli rol oynadığına dair birçok çalışma vardır (127). Gerçekten de obezite derecesi ile adipoz dokunun oksijenlenmesi direk olarak orantılıdır (128). İnvitro koşullarda adipozitler hipoksik bırakıldığında, adipozitler disfonksiyonel, proinflamatuvar ve diyabetojenik etkiler kazanmaktadır (127). Günümüzde KOAH hastalarında obezite sık rastlanmaktadır ve son çalışmalara göre hastalığı ilerlemiş vakalarda adipoz dokunun inflamasyonu hipoksik hastalarda daha fazla oranda bulunmaktadır (129).

Oluşan sistemik inflamasyon az da olsa geri dönüşümlüdür. Oral ya da solunumsal kortikosteroid alımının KOAH hastalarında sistemik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (129). Ancak hedefe yönelik diğer antiinflamatuvar tedaviler o kadar iyi sonuçları vermemiştir. İnfliximab olarak bilinen anti TNF- $\alpha$  gibi tedaviler sonucunda sistemik inflamasyon azalmamaktadır, tam tersine pnömoni açısından artmış risk söz konusu olmaktadır (130, 131). Bu durumlarda verilen oksijen tedavisinin yararları bilinmemektedir (131, 132).

### **İskelet Kası Disfonksiyonu**

İskelet kası disfonksiyonu KOAH'ın önemli ekstrapulmoner komplikasyonlardan biridir. Özellikle quadriseps kasını etkileyerek kasın fonksiyonel kapasitesini ve dayanıklılığını azaltır. Mikroskobik seviyede de kas lifinin atrofiye ve bozulmaya gittiği görülebilir (133). İskelet kası disfonksiyonu ağır KOAH hastalarda prognozun belirleyicisi olarak

varsayılmaktadır. Kas gücün azalması ise azalmış egzersiz kapasitesini gösterir (134). Orta ağırlıkta hastalığı olanlarda diyete, yaş faktörlerine ve hava yollarının obstrüksüyon derecesine bakılmaksızın sadece quadrisepsin azalmış gücünün mortalite riskinin arttığını gösterir (135).

Birçok neden kas disfonksiyonuyla ilişkili bulunmuştur. Kullanılmamaya bağlı oluşan atrofi, kötü beslenme, kortikosteroid kullanımı ve hormonal bozukluklar bu nedenler arasında sayılmaktadır (133). Ancak bazı çalışmalara göre kronik hipoksi de bu sürece önemli katkıda bulunmaktadır. Yüksek irtifalarda yaşayan insanlar sürekli hipoksiye maruz kaldıkları için kas güçlerinde ve dayanıklılıklarında azalma meydana gelmektedir (136). Aynı şekilde de kronik hipoksiye maruz kalan KOAH hastalarında önemli derecede kas fonksiyonu azalmaktadır ve bu durumu destekleyici oksijen tedavi ile geri döndürebilmektedir (137).

KOAH hastalarında iskelet kası disfonksiyonuna sebep olabilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Yukarıda bahsettiğimiz gibi, kronik hipoksi nedeniyle KOAH'ta düşük dereceli sistemik inflamasyon oluşmaktadır. TNF- $\alpha$  ubiquitin/proteazom sistemini kullanarak iskelet kas hücrelerinin apoptoza gitmelerini ve protein denaturasyonunu tetikleyebilir (133). TNF- $\alpha$  ve diğer dolaşan sitokinler İL-8 gibi KOAH'da meydana gelen kas disfonksiyonun derecesiyle ilişkilidir (138). Bunun yerine düşük kilolu KOAH hastalarında ise NFkB devreye girmektedir (139). İskelet kasların disfonksiyonunda sistemik inflamasyonun önemli bir faktör olduğunu görülmektedir. Ancak diğer çalışmalarda ağır KOAH hastalarının quadriseps ve femoristen alınan biyopsilerinde sistemik inflamasyon sitokinleri tarifi lenmemiştir (140). Bu nedenle konu hala tartışmaya açıktır.

Kas disfonksiyonuna sebep olabilecek diğer olası neden ise oksidatif stresin oluşmasıdır. Oksidatif stres iskelet kasının kontraktilesini bozmaktadır. KOAH hastalarında egzersiz sonrası meydana gelen oksidatif stres daha belirgindir (135,141). Kronik hipoksisi olan ve periferik kaslarda egzersiz sırasında ve normal koşullarda oksidatif stres markerları yüksek olan olgularda bu etki daha da artmıştır (142). Kronik hipoksi ayrıca düz kas hücrelerini de etkilemektedir. Hipoksi nedeniyle oluşan kas disfonksiyonu 2

sistemik faktörün etkisiyle meydana gelmektedir. Biri sistemik inflamasyon diğeri ise oksidatif stresi oluşturan hücresel direkt lokal faktörlerin indüksiyonudur.

### **Nörokognitif Disfonksiyon**

KOAH hastalarında rölatif olarak sık görülmektedir ve gaz değişiminin bozulduğu süreçte prevalansı artmaktadır (143). Bozulmuş kognitif fonksiyonlar olduğunda hayat kalitesi düşmektedir ve mortalite ile morbiditenin artmasına sebep olmaktadır. Bu durumda rol oynayabilecek birçok faktör gösterilmiştir. Bunlardan sigara içimi ve eşlik eden vasküler hastalıklar önemli rol oynamaktadır. Ancak istirahatte meydana gelen hipoksi önemli risk faktörlerden sayılır ve ağır hipoksisi olanlarda prevalansı çok fazladır (143). Burada rol oynayan mekanizmalardan sistemik inflamasyon ve oksidatif stres sonucunda meydana gelen nöron hasarı ve oksijene bağlı enzimlerin disfonksiyondan dolayı nörotransmitterlerin tüketilmesidir. Böylece bir kez daha destekleyici oksijen tedavisinin nörokognitif sistem üzerinde yararlı etkisi görülmektedir (144). Destekleyici oksijen tedavisinin hem nörokognitif disfonksiyonu önleyici, hem de nörokognitif fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkileri vardır (145,146).

### **Destekleyici oksijen tedavisi**

Yıllarca amfizemli ve bronşitli hastalar oksijen ile tedavi edilirken, KOAH hastalarında hayatta kalmayı etkisini ancak 1980'li yıllarda önem kazanmıştır. Nocturnal Oxygen Therapy çalışması ve Medical Research Council çalışmaları göstermiştir ki önemli ölçüde hipoksik hastaların günlük 18 saat destekleyici oksijen tedavileri gördükten sonra mortalite oranları oksijen tedavisi almayan gruba ve 12 saat alan gruplara göre önemli ölçüde azalmıştır (100,101). Bundan sonra yapılan çalışmalarda ise destekleyici oksijen tedavisinin Pulmoner Hipertansiyonu azalttığını, nörokognitif fonksiyonları düzelttiğini, egzersiz toleransını arttırdığını ve KOAH atak sıklığını azalttığını göstermiştir (147).

Orta derecede gündüz hipoksisi, nokturnal hipoksi ya da egzersizde meydana gelen oksihemoglobin desaturasyonları olan hastalarda destekleyici oksijen tedavinin yararları henüz belli değildir. Mevcut bilgilere

göre bu hastalarda destekleyici oksijen tedavinin daha uzun süre hayatta kalmayı sağlayan etkileri hakkında kanıt yoktur. Ama ileride yapılacak araştırmalarda tedavinin düzenli ve ayrıntılı incelemesi yapıldıktan sonra mutlaka potansiyel yararları ortaya çıkacaktır (108).

Destekleyici oksijen tedavisinin riskleri de vardır. Fizyolojik dozların üzerinde verildiğinde azalmış ventilatuar yanıtı, artmış Ventilasyon/Perfüzyon eşitsizliğine ve sonuç olarak hiperkapninin oluşmasına sebep olmaktadır. Ancak kontrollü destekleyici oksijen tedavi yani saturasyon %90-92 arasında tutulduğu zaman, klinik açıdan önemli hiperkapniye sebep olmamaktadır (149). Oksijen tedavisinin verilmesi sonucunda hava yollarında inflamasyon ve oksidatif stresin oluştuğunu gösterilmiştir ve bundan dolayı hastalığın ilerlemesine ve doku zedelenmesine neden olabilecek durumların oluşmasına zemin hazırlayabilir (147).

Sonuç olarak; alveolar hipoksi ve meydana gelen hipokside artış prevalansı KOAH ağırlığı ilerledikçe artış göstermektedir. Kronik hipoksi sonucunda KOAH hastalarında kötü sekeller oluşmaktadır. Bu sekeller Pulmoner Hipertansiyon, sekonder polisitemi, iskelet kası disfonksiyonu, ve sistemik inflamasyon sayılabilir. Bu komorbiditeler KOAH hastalarında hayat kalitesini düşürmekte ve atakların gelişmesine, kardiyovasküler morbiditeye yatkın hale getirmektedir ve hatta ölüm riskini arttırmaktadır. Destekleyici oksijen tedavisi bazı seçilmiş olgularda hayatta kalma süresini arttırır ve hayat kalitesini düzeltir. Ancak tedavinin orta ağırlıklı hipoksik ve izole egzersiz ya da nokturnal hipoksik hastalarda yararı ve rolü bilinmemektedir.

### **KOAH'da İnflamasyon**

Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan irritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu / tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, mukus sekresyonunun artması, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. Bu patolojik değişiklikler KOAH'a özđü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik



anormalliklere neden olmaktadır. KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD6 olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar, ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin (özellikle sigara dumanı) inhalasyonu, havayolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla ,aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8 T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavajlarında makrofaj sayısı 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Daha da ötesi alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler, gerekse proteolitik enzimler (matriksmetalloproteinazlar) üreterek, KOAH 'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salınabilir. KOAH'lı hastaların balgamlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan TNF- $\alpha$ 'nın IL-8 yapımını artırdığı düşünülmektedir. Hava yollarındaki nötrofiller için diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokin LTB4 olup, balgamda yüksek düzeylerde saptanmaktadır. AAT eksikliği bulunan hastalardaki alveolar makrofajların büyük miktarlarda LTB4 ürettikleri bilinmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nörofil elastaz ve diğer proteazlar salgılayarak hem parenkim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır. T lenfositlerin inflamatuvar sürece katkıları ise çok iyi bilinmemektedir. KOAH'ta gelişen akciğer inflamasyonu proteaz antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişimine neden olmaktadır (150).

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler santral hava yollarında, küçük hava yollarında (bronşiollerde) ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değişiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır. İnflamasyonun

yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir (151).

Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte ;

1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta,
2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmakta ve ECM hasarı ortaya çıkmakta,
3. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (151).

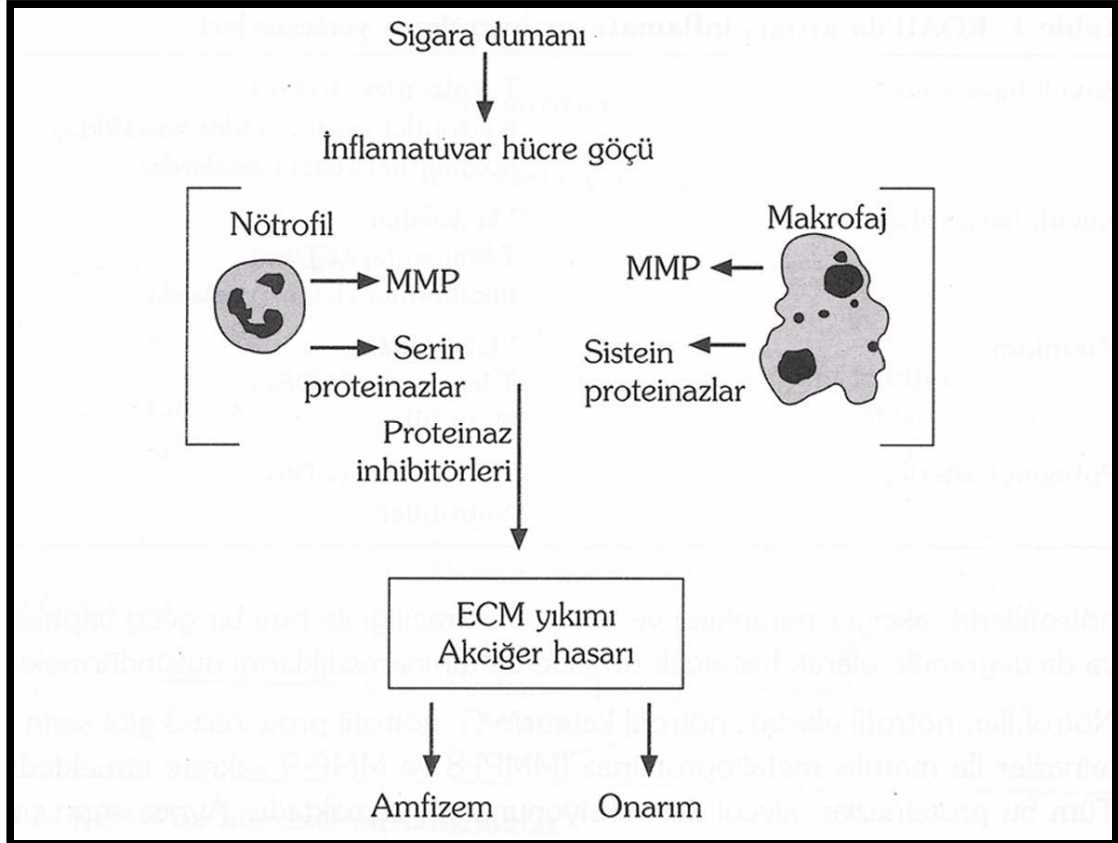
### **Patogeneizde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler**

#### **a) Nötrofiller**

Nötrofiller kronik bronşit ve amfizemin patogenezinde 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. Ek olarak nötrofil elastaz, katepsin G ve katepsin B benzer modellerde bronşial hastalık 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.

Nötrofiller, in vivo ortamda KOAH'ın özelliklerini doğrudan oluşturdukları gösterilmiş olan bu enzimlerin kaynağıdır. Çalışmalar KOAH tanısı almış olan hastaların nötrofillerinin standart bir kimyasal uyarıcıya karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiğini ve her hücrenin hem bazal durumda hem de upregüle edildiğinde bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğunu ve bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonuyla ilgili olduğunu göstermiştir. Bu yıkım AAT tarafından azaltılabilir, ancak önlenemez. Normal AAT düzeyine sahip bireylerde hastalığın gelişimi büyük ölçüde hücreler göç ettiğinde oluşan normal bağ dokusu yıkım sürecindeyken, AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz / antiproteaz dengesizliği mevcuttur (152).

Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Benzer şekilde bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (151)

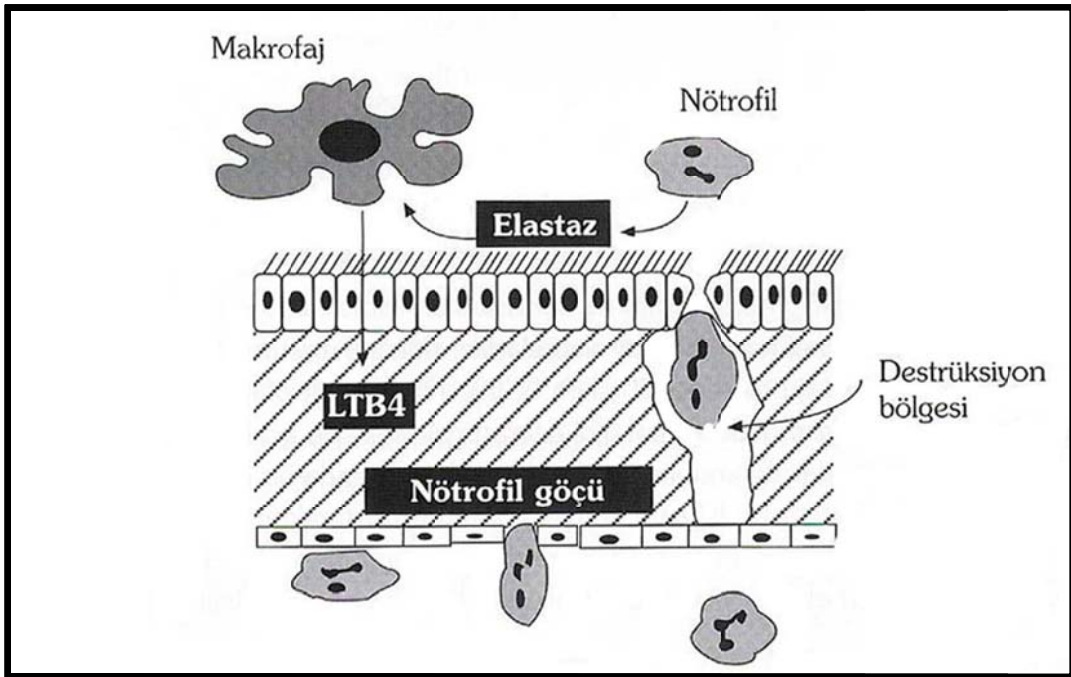


**Şekil-4.** Sigara dumanına uzun süre maruziyet; akciğerlere inflamatuvar hücre göçüne yol açmaktadır. Bu hücrelerden açığa çıkan proteinazların miktarı kendi inhibitörlerinin düzeyini aştığında, ortaya çıkan onarım anormal olmakta ve bu hatalı onarım sonucunda da hava yolu hasarı ile hava yolu duvarında anormal genişlemeler oluşmaktadır (151).

#### **b) Makrofajlar**

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı 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 (5-10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz

değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiolerde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-8 ve LTB<sub>4</sub> gibi çeşitli inflamatuvar 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 inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının upregülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) rol oynamaktadır (151).



**Şekil 5:** Alveoler makrofajlar hava yoluna nötrofil göçünü sağlayan LTB<sub>4</sub> salgırlarlar. Bu sırada ortaya çıkan degranülasyon ile doku hasarı gelişir. Nötrofillerden salınan serbest elastaz makrofajları daha hızlı LTB<sub>4</sub> üretimi için stimüle eder

### c) T-Lenfositler

Santral, periferik havayolları ve akciğer parankiminde CD8<sup>+</sup> (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (153, 154, 155). T hücre sayısı ile alveolar destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (153,154). Ancak T hücre patofizyolojisi henüz netleşmemiştir. CD8<sup>+</sup> hücrelerinin perforin,

granzyme-B, TNF- $\alpha$  salınımı ile alveolar epitelyum hüceleri sitoliz ve apoptoza uğrar (156).

#### **d) Eozinofiller**

Eozinofillerin patogenezdaki 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 (151, 157, 158)

#### **e) Epitelyal hücreler**

Hava yolunda silialı 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 epitelyum hücrelerden sentez ve salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , granülosit makrofaj-koloni stimüle edici factor (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediatörler, inflamatuvar hücre efarekllilişmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, local fibrozis gelişiminde etkili bir mediyator olan transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 'nın önemli bir kaynağıdır. KOAH'ta epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerinde, goblet hücre metaplazisi, yalancı çok katlı epitelyum görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (151).

#### **İnflamatuvar Mediyatörler**

KOAH'ta inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (159). Bu mediyatörler arasında LTB<sub>4</sub>, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

**a) Lökotrien B4:** LTB4 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 sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (151).

**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 salgılanmaktadır. 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 aktivasyonundada temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (151)

**c) Tümör nekroz faktör- $\alpha$  :** TNF- $\alpha$  önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktiflettiği NF- $\kappa$ B yardımıyla epitel hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir (59). Özellikle kilo kaybı olan ileri evre KOAH'lı hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir (151).

Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder (160). IL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücrelerinde sentezlenir (161,162). Kronik olarak çok az miktarda salınsa dahi, IL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi vardır (163). Bu nedenle sadece sigara dumanı inhalasyonu değil, aynı zamanda akut faz reaktanları da havayolu inflamasyonunun belirteci olarak kullanılabilir (164)

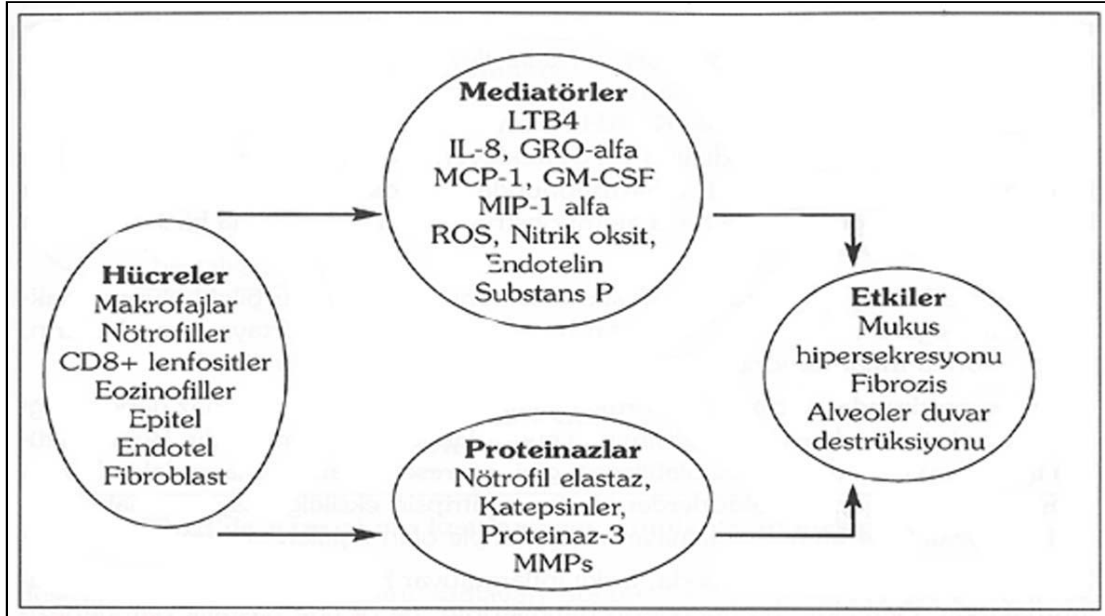
## KOAH'ta inflamasyon

### 1. Akciğerlerde

- Santral ve periferik solunum yolları duvarında ve lümeninde
- Parankimde
- Periferik pulmoner arter ve venlerde

### 2.Sistemik

- Çizgili kaslarda
- Sistemik arter ve venlerde
- Periferik kandadır.



Şekil 6. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

## 1.Akciğerlerde 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 inflamatuvar hücre birikimi artmıştır(165). Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler ve mast hücreleridir. Periferik solunum yollarında ise inflamasyonun yanında goblet hücre sayısı ve volümünde belirgin artış söz konusudur (166).

Sigara içen ve solunum yollarında akım kısıtlaması saptanan KOAH olgularında bronş ve bronşiolit duvarında inflamasyon mevcuttur. KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitelyum hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür. Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktive ettiği epitel hücrelerinden serbestleşen IL-2 lenfosit göçünden ve proliferasyonundan, makrofaj/monosit göçünden ve aktivitesinden sorumludur. Epitel hücrelerinin serbestleştirdiği IL-10 gibi doğal antiinflamatuvar sitokinler inflamasyonun kontrolünde etkilidir. Epitel kaynaklı değiştirici-dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına, anjiogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. LTB<sub>4</sub> ve TNF- $\alpha$  özellikle nötrofil göçüne yol açar. Epitel ve makrofaj kökenli TNF- $\alpha$ , NF $\kappa$ B 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, GM-CSF ve sekretuar epitel kökenli IL-5 eozinofillerin göçüne yol açar. T lenfositlerin serbestleştirdiği IL-3 ve TGF- $\beta$ 1 ise bronş duvarında mast hücre birikimine yol açar. TNF- $\alpha$  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. Bu adezyon molekülleri CD25, geç aktiveolan antijendir (VLA-1). Adezyon moleküllerinin aktivasyonunu makrofajlar başlatır (159,167-169)

Bazal membranın altında kalan hava yolu duvarını submukoza ve adventisya olarak iki bölümde inceleyebiliriz. KOAH olgularında inflamatuvar hücreler daha çok submukozada bulunmaktadır. KOAH'ta submukozada



nötrofil artışı ile akım kısıtlanması arasında yakın ilişki bulunmuştur (170,171).

### **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 (168, 172). Destruksiyon daha çok alveol duvarındaki ve parankimdeki elastik liflerdedir (169). Alveol duvarındaki destrüksiyon ile inflamatuvar hücreler (özellikle CD8 T lenfositleri) arasında yakın ilişki vardır (167). Alveol duvarında CD8 T lenfositlerinin yüksek bulunduğu KOAH olgularında akım kısıtlılığı daha belirgindir (167). 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 arttığı gösterilmiştir (159, 173).

### **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 (169).

Pulmoner arterlerin adventisyasında CD8 T lenfosit infiltrasyonu vardır (159,167). İnflamasyon arttığında FEV1 azalmaktadır (167). İnflamasyon epitelde olduğu gibi endotelde de NO ve PGE2 yapımını azaltmakta, damaryatağını daraltmaktadır. İnflamasyon ne kadar belirgin ise damar yatağında daralma da o kadar belirgindir (174). Ancak bu noktada, 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 (172, 174).

Endotelden salınan PGI2'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 (171).

### **Overlap Sendromu**

“Overlap” terimi, birbirleri ile ilişkili olan ve bir araya geldiklerinde farklı özellik gösteren klinik durumlar için kullanılır. Uyku bozukluklarında ise Overlap Sendromu (OS), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)’nın kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğerhastalığı (İAH) ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH’la görülmesi nedeniyle OS denildiğinde daha çok OSAS + KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır (176,177).

### **KOAH ve Uyku**

Uyku ile ilişkisi en çok araştırılan akciğer hastalığı KOAH’dır. “American Sleep Disorders Association (ASDA)”ın uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD) 84 tane uyku ile ilişkili hastalık tanımlanmıştır. KOAH bu hastalıklar arasında medikal/psikiyatrik uyku bozuklukları grubunda 490-494 kodu ile yer almaktadır (178). KOAH’lı hastalardaki uyku sorunları içinde, gerek sık görülmesi gerekse morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeniyle en önemli olanı nokturnal oksijen desaturasyonudur (176,179-182).

### **KOAH’da uyku sorunları**

- Nokturnal oksijen desaturasyonu
- Uyku kalitesinin azalması
- KOAH-OSAS birlikteliği (overlap sendromu)
- Nokturnal öksürük
- İlaçların yan etkileri

### **Noktürnal Oksijen Desatürasyonu (NOD)**

KOAH’lı hastalarda NOD’nin varlığı 1970’li yıllardan beri bilinmektedir. Uykunun özellikle REM döneminde görülen desaturasyonun; KOAH’ın doğal progresyonunun bir sonucu mu olduğu, bazı KOAH’lılarda olduğu gibi vucut veya göğüs duvarı morfolojisinden mi kaynaklandığı, yoksa

ventilasyonun kontrolü veya gaz değişiminde bir fonksiyonel bozukluk sonucu mu geliştiği hala tartışma konusudur.

KOAH'lı hastalarda görülen NOD'nin tipik paterni; önce NREM döneminde oksijen saturasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp yarım saat veya daha fazla sürebilir. Uyku sırasında oksijen saturasyonundaki düşme maksimal egzersiz sırasında saptananın yaklaşık iki katı kadardır. Oksijen saturasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05.00-07.00 arasındaki en uzun REM döneminde görülür. Aslında nokturnal desaturasyon REM uykusuna spesifik değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku döneminde de (NREM 1 ve 2) görülebilir. Ancak bu desaturasyonların REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır.

Uykuda kaydedilen oksijen saturasyonu paterni tipiktir. Özellikle REM döneminde derin, ince "spike" desaturasyonlar (çivi paterni) izlenir. Uykuda görülen geçici desaturasyon epizodları daha çok bronşitik tip KOAH'lı hastalarda görülmektedir. Bu desaturasyon paterninin özellikle belirgin gündüz hipoksemisi ( $PaO_2 \leq 60$  mmHg) ve hiperkapnisi ( $PaCO_2 \geq 45$  mmHg) olan ağır dereceli KOAH'lılar için karakteristik olduğu vurgulanmıştır. Ancak gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif gündüz hipoksemisi olan KOAH'lılarda da NOD oldukça sıktır ve çoğunda orta dereceli desaturasyon saptanır.

Gündüz hipoksemi düzeyi ile uykuda oksijen desaturasyonu derecesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Gerçekten uyanırken hipoksemisi en fazla olanlarda uyku sırasında da en derin hipoksemi meydana gelir.

Bu hastalarda sıklıkla gözlenen hipopneler, muhtemelen alveoler hipoventilasyon ile sinonimdir ve çoğu azalmış solunum çabası ile ilişkilidir. Ancak OSAS'da görülen obstruktif hipopnelerden oldukça farklıdır. Çünkü burada artmış solunum çabası izlenir.

Son yıllarda dikkatler gündüz  $PaO_2$  değeri 60 mmHg'nın üzerindeki nokturnal desaturasyonu olan hastalara çevrilmiştir. Gündüz  $PaO_2$  değeri 55

mmHg ve altındaki hastalara zaten devamlı oksijen tedavisi önerildiği için nokturnal desaturasyonlarında önlenmektedir. Asıl risk altındaki grup gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif dereceli hipoksemisi olan olgulardır. Hafif dereceli gündüz hipoksemisi olan KOAH olgularında yapılan bir çalışmada, 46 hastanın 20 (%43.5)'sinde NOD gelişmiştir. Nonapneik desaturasyonun beklenenin üstünde olduğu, gündüz PaO<sub>2</sub> ve Pa- CO<sub>2</sub> değerlerinin de nokturnal desaturasyonu yansıtan gündüz parametreleri olabileceği gösterilmiştir (183).

### **Nokturnal Oksijen Desatürasyonu Nedenleri**

KOAH'lı hastalarda NOD gelişiminde çeşitli faktörler rol oynayabilir. Ancak ilk iki mekanizma özellikle önemlidir (176,179-182,184-189).

#### **a. Alveoler hipoventilasyon:**

KOAH'da NOD'nin esas nedeni alveoler hipoventilasyondur. Artmış PaCO<sub>2</sub> veya transkutanöz PaCO<sub>2</sub> veya azalmış ventilasyon ile gösterilir. Sağlıklı yetişkinlerde de uykuda PaO<sub>2</sub>'de hafif azalma gözlenir. KOAH'lı olgularda ise çeşitli faktörler nokturnal oksijen saturasyonunda daha önemli düşümlere neden olur.

Bu faktörler;

- Hipoksi ve hiperkapniye bağlı olarak kemosensitivitenin azalması sonucu solunum uyarısının azalması.
- Uykuda USY rezistansının artması. öylece fizyolojik ölü boşluğun önemli ölçüde arttığı amfizem gibi hastalarda tidal volümde herhangi bir azalma, solunum hızı arttırılarak kompanse edilmedikçe belirgin alveoler hipoventilasyon ile sonlanır.
- Fazik REM uykusunda solunum kaslarının aktivitesinin azalması. Özellikle hiperinflasyon gelişmiş KOAH'lılarda tidal volumu arttırmak için sıklıkla yardımcı solunum kaslarına ihtiyaç duyulur. REM uykusunda bu kas aktivitesinin kaybı önemli hipoventilasyona ve sonuçta desaturasyona neden olur. REM uykusunda major aktif solunum kası olan diyaframın aşağı itilmesi yetersiz ventilasyona neden olur. Bu durum aynı zamanda neden KOAH'lı hastaların

uykuda, fibrotik akciğer hastalarına kıyasla daha hipoksemik olduklarını da açıklamaktadır.

- REM uykusunda alveoler ventilasyonun uyanıklığa kıyasla %40 daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü KOAH'lı hastalardaki artmış fizyolojik ölü boşluk ve hızlı-yüzeysel solunumun, normal kişilere kıyasla alveoler ventilasyonda daha fazla azalmaya yol açması beklenir. Bu hastalarda artmış ölü boşluk nedeniyle tidal volumdeki azalma daha büyük derecede alveoler hipoventilasyona neden olmaktadır.
- Oksihemoglobin ayrışım eğrisinin şeklinden anlaşılacağı üzere, eğrinin dik kısmından başlayan hastalarda oksijen desaturasyonu daha büyük olacaktır. Bu nedenle, uyanırken daha düşük PaO<sub>2</sub> değerlerine sahip olanlarda, uykuda daha belirgin desatürasyonlar izlenir.

#### **b. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği:**

V/Q dengesizliğinin KOAH'lı hastalarda REM uykusundaki hipokseminin major nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmektedir. Ancak katkısının küçük olduğunu savunanlar da vardır. Çünkü mevcut teknoloji ile uykuda değişken durumlarda bunun ölçümü zordur. Bu olay genellikle azalmış mukosilyer klirens ve azalmış FRC ile açıklanmaktadır.

#### **c. Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma:**

Sağlıklı kişilerde de REM uykusunda FRC'de anlamlı düşme saptanır. Astımlı hastalarda uyku sırasında solunum kasları tonusunda azalma nedeniyle FRC'nin de düştüğü saptanmıştır. KOAH'lılarda da benzer şekilde FRC değişikliği olduğu tahmin edilmektedir.

**d. KOAH-OSAS birlikteliği:** OS'lı olgularda tek başına KOAH veya OSAS'a kıyasla daha belirgin ve özellikle REM uykusunda derin oksijen desaturasyonları saptanmaktadır.

Özetle; KOAH'lılarda uykuda görülen oksijen desaturasyonu esas olarak alveoler hipoventilasyon ve V/Q dengesizliğinin kombine etkisi ile açıklanmaktadır. Ancak hakim olan mekanizma alveoler hipoventilasyondur.

### **KOAH-OSAS Birlikteliği**

Obstruktif Uyku Apne Sendromu oldukca sık görülen ve yetişkin populasyonun %1-5'inde saptanan bir hastalıktır. Aynı şekilde KOAH da sık görülen ve mortalitesi en yüksek akciğer hastalıklarından biridir. Sık görülmeleri ve her iki hastalığın bilinen risk faktörlerinin benzer olması nedeniyle bazı kişilerde bu hastalıkların birlikte görülmesi mümkündür (176,179,182).

KOAH hastalarında nonapneik NOD'nin varlığı bilinen bir gercektir. Ancak overlap sendromu (OS) adı verilen KOAH ve OSAS birlikteliğinde hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Üstelik hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda bile OSAS birlikteliğinin kotu prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bildirilmektedir (176,179,182,187).

1985 yılında ilk kez Flenley tarafından kullanılan "Overlap Sendromu" ismi yalnızca KOAH + OSAS birlikteliği için değil, astım, kistik fibrozis ve İAH gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OSAS ile birlikteliği için de kullanılmıştır. Flenley, OS'de uyku sırasındaki hipokseminin izole KOAH ve OSAS'a kıyasla daha belirgin olduğunu vurgulamış ve bu bulgular daha sonra diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir. Ayrıca, bu hastalarda kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğunun daha şiddetli olduğu ve daha agresif tedaviye ihtiyac gosterdikleri saptanmıştır (176,190).

Bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle OS prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli Çalışmalarda OSAS tanı kriterlerinin farklı alınmış olması da tahmini prevalans konusunda çelişki oluşturmaktadır. Ayrıca, KOAH'lı hastalarda OSAS'ın mı, yoksa OSAS'lı hastalarda KOAH'ın mı daha sık görüldüğu, diğer bir deyişle hangisinin diğerini için bir risk faktörü oluşturduğu konusu da tartışmalıdır. Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsinde KOAH'lı hastalar arasında OSAS prevalansı araştırılmıştır.

İlk kez Chaouat ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda KOAH ve dolayısıyla OS prevalansını araştırmışlar ve %11 gibi oldukça yüksek bir değer saptamışlardır. Bu konuda yapılan bir çalışmada ise, 49 KOAH'lı hastanın üçünde OS saptanarak prevalans %6.1 olarak bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde hafif veya orta dereceli hava yolu obstruksiyonu ve hafif dereceli gündüz hipoksemisi olmasına karşın üçünde de hafif dereceli OSAS saptanmıştır. Dolayısıyla daha ağır dereceli KOAH olgularında prevalansın muhtemelen daha yüksek bulunacağı açıktır (77, 176, 191).

Overlap Sendromunun bu derece yüksek oranda görülmesinin muhtemelen, her iki hastalık için bilinen risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, sigara, obezite vs.) benzer olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle iyi araştırılmamış ise OSAS'lı bir hastada obstrüktif akciğer hastalığının farkına varılmamış olabilir. Aksine KOAH'lı bir hastada OSAS riskinin varlığı gözden kaçabilir. Bu nedenle OSAS'lı olgularda KOAH varlığının sistematik olarak spirometrik testlerle araştırılması önemlidir. KOAH'lı olgularda ise OSAS semptom ve bulgularının iyi sorgulanması OS'li olguların kolayca tanınmasını sağlayacaktır (176).

Overlap Sendromlu olgularda nokturnal desaturasyon paterni de farklıdır. KOAH'lılarda REM uykusunda tipik olarak ince "spike" desaturasyonlar (civi paterni), OSAS'lılarda ise özellikle REM döneminde derinleşen testere dişi (saw-tooth) patern görülürken, OS'de daha geniş oksijen desaturasyonları saptanır (176,179 182,187).

Klasik olarak ileri dereceli hava yolu obstruksiyonu olan KOAH'lılarda solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi beklenirken, OS'li hastalarda hafif dereceli obstrüktif defekti olanlarda bile belirgin hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. OSAS ve KOAH'ın her ikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle sinerjistik etkileri sonucunda, OS'li hastalarda tablonun daha hızlı seyrettiği sanılmaktadır (176).

Sonuç olarak; her ikisi de hafif dereceli olsa bile KOAH+OSAS birlikteliğinde NOD'nin daha belirgin olması nedeniyle, OS'nin kötü prognoza

işaret ettiği ve klinik olarak hızlı progresyon gösteren KOAH hastalarının muhtemel bir OSAS birlikteliği açısından değerlendirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

KOAH'lı hastalarda özellikle gündüz hipoksik olmayanlarda nokturnal hipoksi tanısını koymak zordur ve nokturnal hipoksinin hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi yeterli çalışma olmadığından çok iyi bilinmemektedir. Ayrıca OSAS ve KOAH birlikteliği sık görülmektedir ve bu birliktelik mevcut sistemik inflamasyonu daha da arttırmaktadır. Çalışmamızın amacı özellikle orta ve ağır derecede KOAH'lı olgularda nokturnal hipoksi sıklığını, sistemik inflamasyon ile ilişkisini, buna etki eden faktörleri tespit etmek, KOAH ile OSAS birlikteliğinde inflamasyon düzeyinin nasıl etkilendiğini araştırmaktır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Aralık 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında UÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH'lı 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma öncesinde UÜTF Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 15 Haziran 2010 tarih ve 2010-13/2 No'lu karar ile onay alınmıştır.

Hastalara GOLD sınıflamasına göre orta ve ağır derecede KOAH tanısı konulmuştur. Hasta grubunda çalışma dışı bırakılma kriterleri olmamasına dikkat edilmiştir.

### Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- Gündüz oksijen değeri < 60 mmHg olması
- Hastanın bilinen OSAS tanısı olması
- Solunum yetmezliği tanısı ile oksijen tedavisi ve/veya BPAP tedavisi alıyor olması
- Alevlenme döneminde olması

### Yapılan İşlemler

Dışlanma kriterleri bulunmayan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastaların hepsinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi) kaydedildi.

Hastalardan öncelikle gündüz hipoksisini dışlamak için istirahatte kan gazı alındı. Arter kan gazı örnekleri radial arterden alındı ve alınmadan önce her hastaya Allen testi uygulandı. Arter kan gazı tetkikinde hastanemizde bulunan hazır kan gazı enjektörü kullanıldı. Hastalardan 2 cc arteriyel kan alındı. Bu kan 30 dakika içerisinde hastanemizde bulunan NOVA biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı ölçüm cihazı ile çalışıldı. İşlem sonrası hastalara radial artere 5 dakika kompresyon uygulandı.

Kan alınımından sonra 30 dk dinlendirilen hastaların önce Borg Dispne Skalası kullanılarak o esnada hissettikleri nefes darlığı ve yorgunluklarını göz önüne alarak her ikisi için ayrı ayrı puan vermeleri istendi. Daha sonra 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) yaptırıldı. Test kliniğimizin 30 metre uzunluğundaki koridorunda yapıldı. Yürüme mesafesi metre cinsinden değerlendirildi ve bu değer egzersiz kapasitesi olarak kullanıldı. 6 dakikalık yürüme testinin başlangıç ve bitimlerinde aynı pulse oksimetre cihazı ile oksijen saturasyonları (Sat O<sub>2</sub>, %), arteriyel tansiyon (TA) ve nabız dakika sayıları (NDS) kaydedildi.

Testin bitiminde yine BORG dispne skalası kullanılarak nefes darlığı ve yorgunluklarını yeniden puanlamaları istendi

6 dakikalık yürüme testinin ardından yine hastanemiz SFT laboratuvarında DLCO cihazı kullanılarak hastaların Karbonmonoksit (CO) diffüzyon kapasitesine bakıldı. Tek soluk (single-breath) yöntemi ile yapılan teste alınacak olan hastalara ilk başvurularında, sigara ve tütün ürünleri kullananlara testten 24 saat öncesi bunları kullanmamaları söylenmiş olduğundan, bu kurala uyanlar teste dahil edildi. Ayrıca test öncesinde en az 30 dk içinde bronkodilatör herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Bu testte; hasta 90 derece dik oturur pozisyonda ve burnu klipsli olarak, cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk vermesi sağlandı, ardından total akciğer kapasitesine kadar % 0.3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yaptırılarak hastanın 10 saniye soluğunu tutması sağlandı.

Bu aşamaların ardından tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilmek suretiyle CO konsantrasyonları ölçülerek; inspire edilen hava ile ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonları arasındaki farktan kana transfer edilen CO miktarı hesaplandı.

Bu arada tüm hastalara yaşam kalitesini değerlendirmek üzere St George Solunum Anketi uyku ile ilgili değerlendirme yapmak üzere Berlin

Anketi ve nefes darlığını değerlendirmek üzere MMRC dispne değerlendirme skalası uygulandı

Daha sonra hastalar kliniğimiz uyku laboratuvarında polisomnogafi yapılmak üzere bir gece yatırıldı. Hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics e-series:compumedics Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece PSG yapıldı. PSG yapılan hastalar yaklaşık saat 20.30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 23.00 de PSG başlatıldı. Uyku monitörizasyonu için 16 kanallı bilgisayarlı ve video kayıtlı PSG cihazı kullanıldı. PSG kaydı iki elektroensefalografi (EEG) kaydı C<sub>3</sub>A<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>/A<sub>1</sub>) ,iki elektrookülogram (EOG) kaydı, bir submental elektromyogram (EMG) kaydı ve elektrokardiyogram (EKG) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akım ölçümü (oronazal termistör ile), pulseoksimetre ile hemoglobin oksijen desatürasyonu (SaO<sub>2</sub>, parmak oksimetri yolu ile), göğüs duvarı (pletismografi ile), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibi ile yapıldı

Uyku evrelemesi AASM kriterlerine uygun yapıldı. Uyku süresince nazal akımı düzenli ve dikkatli olarak analiz edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren ve en az %30 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %4 düşme olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine ile AHİ elde edildi. AHİ>5 olan olgular OSAS tanısı aldılar.

#### **High Sensitif CRP ve TNF-α ölçümü**

Hastalara PSG yapıldıktan sonraki sabah yaklaşık 10 ml venöz kan alınarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Kan örnekleri 3000 devirde + 4 derecede santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda -80 derecede saklandı. Tüm serum örnekleri tamamlanınca Nefelometri yöntemi ile Siemens BN II cihazı ile cardiophase high sensitif kiti ve Tecan marka Sunrise model cihazla İnvitrogen Human TNF-α Elisa kiti ile çalışıldı. TNF-α değeri pg/ml, High sensitif CRP ise mg/dl cinsinden ölçüldü.

## **Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) ve Body Pletismografi uygulanması**

Çalışmaya alınan hastalardan 18 tanesine Göğüs Hastalıkları Solunum Fonksiyon Testleri laboratuvarında aynı cihazda ve aynı saatlerde testler uygulandı. Masterscreen Body Plestismografi, USA cihazında hastaların FEV1, FVC, PImax, PEmax, DLCO, TLC, RV ölçümleri yapıldı.

Hastaların fizik durumları değerlendirilerek toplam 18 hastaya kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Kardiyopulmoner egzersiz testleri Vmax Encore USA, sistemi kullanılarak bisiklet ergometresinde yapıldı. Hastalara incrementel tipte maksimum egzersiz testi (10-20 W/dak) protokolu uygulandı. V02max, VEmax, VCO2 max vb parametreler ölçülerek değerlendirildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza 28 erkek (%96,6), 1 kadın (%3,4) olmak üzere 29 hasta dahil edilmiştir. Başlangıçta 30 hasta çalışmaya dahil edilmiş ancak 1 hastada eşlik eden Ankilozan Spondilit ve kolon kanseri tanısı alması nedeniyle inflamasyon düzeyini etkileyebileceğinden çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmamızın amacı hastalarda nokturnal desaturasyonu tespit etmek olmasına rağmen hastalara yapılan PSG sonucunda 12 hastada (%41) nokturnal desaturasyon saptanmıştır. Ancak bu hastaların 10'unda OSAS (%34) tespit edilmiştir. Gündüz hipoksisi ve OSAS'ı olmayan saf nokturnal desaturasyon saptanan hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle karşılaştırmalar 10 OSAS + KOAH'lı hasta (%34,5) ile sadece KOAH olan 19 hasta (%65,5) arasında yapılmıştır. Saf nokturnal desaturasyonlu 2 hasta ise KOAH'lı gruba dahil edilerek değerlendirme yapılmıştır. KOAH ve OSAS birlikteliği Overlap Sendromu (OS) olarak tanımlandığından çalışmamızda değerlendirme 19 KOAH 'lı ve 10 OS'lı hasta arasında yapılmıştır

KOAH'lı hastalarda yaş ortalaması  $66,4 \pm 6,7$  yıl, OS'lı grupta yaş ortalaması  $65 \pm 10,3$  yıl olarak saptandı. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sigara içiciliği KOAH'lı grupta  $36,5 \pm 20$  paket/yıl, OS'lı grupta  $45,3 \pm 20,3$  paket/yıl saptandı. Bu açıdan da iki grup arasında anlamlı fark yoktu. KOAH 'lı hastalarda Beden kitle indeksi  $24,7 \pm 4,8$   $\text{kg/m}^2$ , OS' lı grupta  $26,5 \pm 4,9$   $\text{kg/m}^2$  saptandı. Yine bu değerler arasında da iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Çalışılan gündüz kan gazı sonuçlarına göre KOAH'lı grupta gündüz parsiyel oksijen basıncı  $84,7 \pm 4,8$  mmHg, karbondioksit basıncı  $37,1 \pm 4,8$  mmHg, pH değerleri  $7,4 \pm 0,02$ , saturasyon değeri  $\%96,2 \pm 1,5$  saptandı. OS'lı grupta ise parsiyel oksijen basıncı  $76,4 \pm 9$  mmHg, karbondioksit basıncı  $35,6 \pm 3,7$  mmHg, pH değerleri  $7,39 \pm 0$ , saturasyon değeri  $\%95 \pm 1,6$  saptandı. Diğer kan gazı parametreleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark yokken saturasyon değerleri OS'lı grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı

(p=0,04). Hastaların demografik özellikleri ve kan gazı sonuçları tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:**Hastaların yaş cinsiyet, sigara, BMI ve kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>KOAH (n:19)</b>	<b>OS (n:10)</b>	
<b>YAŞ(yıl)</b>	66,4 ±6,7	65±10,3	p>0,05
<b>Kadın cinsiyet</b>	0(%0)	1(%10)	p>0,05
<b>Erkek cinsiyet</b>	19(%100)	9(%90)	p>0,05
<b>SİGARA (pkt/yıl)</b>	36,5 ±20	45,3±20,3	p>0,05
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,7±4,8	26,5±4,9	p>0,05
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	84,7±4,8	76,4±9	p>0,05
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	37,1±4,8	35,6±3,7	p>0,05
<b>PH</b>	7,40±0,02	7,39±0,0	P>0,05
<b>O<sub>2</sub> saturasyonu</b>	%96,2±1,5	%95±1,6	<b>p=0,04*</b>

Yapılan solunum fonksiyon testi sonucu KOAH'lı grupta FEV1 değeri  $1,58 \pm 0,4$  L, FEV1 yüzdesi  $\%59 \pm 16$ , FVC değeri  $4,02 \pm 0,8$  L, FVC yüzdesi  $118 \pm 27$ , FEV1/FVC oranı  $40,3 \pm 11,6$  saptandı. OS'lı grupta ise FEV1 değeri  $1,83 \pm 0,74$  L, FEV1 yüzdesi  $\% 62 \pm 11$ , FVC değeri  $3,3 \pm 0,6$  L, FVC yüzdesi  $99 \pm 23$ , FEV1/FVC oranı  $49 \pm 8,9$  saptandı. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında FVC yüzdesi OS'lı grupta anlamlı olarak düşük saptandı ( $p:0,04$ ). Diğer değerler açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ).

DLCO sonuçları ise KOAH'lı grupta DLCO  $14,3 \pm 4,9$  mL/mmHg/min, DLCO yüzdesi  $60,4 \pm 19$ , DLCO VA değerleri  $2,96 \pm 0,8$  mL/mmHg/min, DLCO VA yüzdesi  $75 \pm 21$  olarak saptandı. OS'lı grupta ise DLCO  $15,6 \pm 5,6$  mL/mmHg/min, DLCO yüzdesi  $64,2 \pm 18,7$ , DLCO VA değeri  $3,1 \pm 0,4$  mL/mmHg/min, DLCO VA yüzdesi ise  $81 \pm 11$  olarak saptandı. Bu değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

BODE indeksi değerleri açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). 6 dakika yürüme testi sonucunda KOAH'lılarda  $404 \pm 51$ m, OS'lı grupta  $383 \pm 92$  m saptadı. Bu değerler arasında da istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca yapılan BORG dispne skorlamasında KOAH'lı grup ile OS'lı grup arasında fark saptanmadı. Uygulanan St George Solunum Anketi sonucu da KOAH'lı ve OS'lı grupta anlamlı sonuç vermedi ( $p>0,05$ ). Hastalara uygulanan bir diğer anket olan Berlin Anketi sonucu ise KOAH'lı 19 hastanın hepsinde düşük olasılıklı olarak saptandı. OS'lı grupta ise Berlin anketi 10 hastadan 3'ünde yüksek olasılıklı ( $\%30$ ) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında bu durum anlamlı olarak saptandı ( $p=0,33$ ). İki grup arasında SFT, DLCO, BODE indeksi, 6 dakika yürüme testi, BORG dispne skoru ve Berlin anketi sonuçları tablo 7 'de özetlenmişti

**Tablo 7:** Hastaların SFT, DLCO, BODE, BORG, 6 dakika yürüme testi, St George Solunum anketi, Berlin anketi sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>KOAH (n:19)</b>	<b>OS (n:10)</b>	
<b>FEV1(L)</b>	1,58±0,4	1,83 ±0,7	p>0,05
<b>FEV1 %</b>	59 ±16	62,4±11,9	p>0,05
<b>FVC(L)</b>	4,02±0,8	3,3±0,6	<b>p=0,04*</b>
<b>FVC %</b>	118±27	99±23	<b>p=0,04*</b>
<b>FEV1/FVC</b>	40,3±11,6	49±8,9	p>0,05
<b>DLCO(mL/mmHg/min)</b>	14,3 ±4,9	15,6±5,6	p>0,05
<b>DLCO %</b>	60,4±19,5	64,2±18,7	p>0,05
<b>DLCO VA (mL/mmHg/min)</b>	2,96 ±0,8	3,19±0,43	p>0,05
<b>DLCOVA%</b>	75,6±21	81±11,6	p>0,05
<b>BODE indeksi</b>	0,5±0,69	0,6±0,69	p>0,05
<b>6DYT (m)</b>	404±51	383± 92	p>0,05
<b>BORG skalası</b>	3,5±1	2,8 ±0,7	p>0,05
<b>St George Anketi</b>	44±11,5	44±8,3	p>0,05
<b>Berlin DÜŞÜK</b>	19(%100)	7(%70)	
<b>Berlin YÜKSEK</b>	0	3(%30)	<b>p=0,03*</b>

PSG sonuçları değerlendirildiğinde KOAH'lı hastalarda uyku süresi 261±77 dakika, OS'lı grupta 301±80 dakika saptandı. Uyku süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Uyku boyunca REM yüzdesi ve Non Evre 1 yüzdeleri açısından iki grup açısından anlamlı fark saptanmadı. NonREM Evre 2 uyku yüzdesi ise KOAH'lılarda %45,7±9,3, OS'lı grupta 56,4±12 saptandı. Bu değerler açısından OS grubunda anlamlı



olarak azalmış saptandı ( $p=0,01$ ). Non REM Evre 3 uyku yüzdesi KOAH'lı grupta  $30,6\pm 11$  iken OS'lı grupta  $17,9\pm 9$  olarak saptandı. Bu evre de OS'lı grupta anlamlı olarak azalmış saptandı ( $p=0,004$ ).

KOAH'lı grupta en düşük saturasyon değeri  $85,5\pm 8$  iken OS'lı grupta  $77,5\pm 11$  saptandı. Bu durum da OS'lı hasta grubunda anlamlı düşük bulundu ( $p=0,03$ ). KOAH'lı grupta bakılan %90'nın altında kalınan süre  $19,9\pm 32$  dakika iken OS'lı grupta  $82,8\pm 84$  olarak saptandı. Desatürasyon indeksi KOAH'lı grupta  $1\pm 1,6$ , OS'lı grupta  $15\pm 19$  saptandı. Bu iki değer OS'lı grupta anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0,01, p=0,0$ ). Gece boyunca ortalama saturasyon KOAH'lı grupta  $92,5\pm 1,7$  iken OS'lı grupta  $89,6\pm 3,8$  saptandı. Bu değerler de iki grup arasında OS'lı grupta anlamlı düzeyde azalmış saptandı ( $p=0,014$ ). KOAH'lı grupta Apne Hipopne İndeksi (AHI) OS'lı grupta anlamlı düzeyde artmış bulundu ( $p=0,00$ ). OS'lı grupta obstüktif apne sayısı ve total apne sayısı sadece KOAH'lı gruba göre anlamlı olarak artmış saptandı ( $p=0,00$ ) Santral apne sayısı açısından ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hipopne sayısı OS'lı grupta anlamlı ölçüde artmış saptandı ( $p=0,003$ ). Her iki grup arasındaki PSG sonuçlarının karşılaştırılması tablo 8'de özetlenmiştir

**Tablo 8:**Hastaların PSG verilerinin karşılaştırılması

	<b>KOAH (n=19)</b>	<b>OS (n=10)</b>	
<b>Uyku süresi (dk)</b>	261±77	301±80	p>0,05
<b>REM evresi(%)</b>	17±7,8	18±7,9	p>0,05
<b>NREM EVRE 1(%)</b>	6,6±4	7,1±3,5	p>0,05
<b>NREM EVRE 2 (%)</b>	45,7±9,3	56,4±12	<b>p=0,01*</b>
<b>NREM EVRE 3 (%)</b>	30,6±11	30,6±11	<b>p=0,004*</b>
<b>En düşük saturasyon</b>	85,5±8	77,5±11	<b>p=0,03*</b>
<b>%90 altı saturasyon süre (dk)</b>	19,9±32	82,8±84	<b>p=0,01*</b>
<b>Desaturasyon indexi</b>	1±1,6	15±19	<b>p=0,00*</b>
<b>Ortalama saturasyon</b>	92,5±1,7	89,6±3,8	<b>p=0,014*</b>
<b>Apne Hipopne İndeksi</b>	2±1,7	20,7±15	<b>p=0,00*</b>
<b>Obstrüktif apne sayısı</b>	6,2±5,4	102 ±147	<b>p=0,00*</b>
<b>Santral apne sayısı</b>	0,9±1,9	0,9±1,9	p>0,05
<b>Hipopne sayısı</b>	1,5±2,8	14,2±15	<b>p=0,003*</b>
<b>Toplam apne sayısı</b>	7,2±6	101 ±148	<b>p=0,003*</b>

Çalışmamızda 29 hastadan 18 tanesine Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) ve Body Pletismografi yapılabildiği görülmüştür. Diğer 11 hastaya çeşitli

nedenlerden dolayı (hastaların uyum problemi, cihaz arızası vd.) testler yapılamamıştır. Test yapılan hastalar kendi aralarında yine sadece KOAH'lı hastalar ve OS'lı hastalar olarak değerlendirilmiştir. Sadece KOAH'lı 12 hasta (%66,6) ve OS'lı 6 hasta (%33,3) mevcuttu.

KPET sonucu maksimum oksijen tüketimi ( $VO_2\text{max}$  ml/kg/min) KOAH'lı grupta  $15,5 \pm 6,4$ , OS'lı grupta  $12,4 \pm 6$  saptandı. Bu açıdan anlamlı fark yoktu ( $P > 0,05$ ). Karbondioksit üretimi ( $VCO_2$  L/min) açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Maksimum iş kapasitesi (work-watt) KOAH'lı grupta  $59,2 \pm 29$ , OS'lı grupta  $45,8 \pm 19$  saptandı. Bu değerler arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların maksimum kalp hızı dakikada KOAH'lı grupta  $120 \pm 21$ , OS'lı grupta  $116 \pm 18$  olarak saptandı. Oksijen pulse değeri (ml/atım) ve maksimum kalp hızı açısından İki grup karşılaştırmasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Maksimum ventilasyon oranı ( $VE_{\text{max}}\text{-L/dk}$ ) KOAH'lı grupta  $43 \pm 13$ , OS'lı grupta  $36,6 \pm 9,2$  olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Endtidal  $CO_2$  değeri ve Endtidal  $O_2$  değeri açısından KOAH'lı ve OS'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Solunum katsayısı yani RQ oranı KOAH'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  iken OS'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  saptandı. İki grupta anlamlı fark yoktu. Anaerobik treeshot (AT) değeri KOAH'lı ve OS'lı grupta benzerdi. Bu değerler arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların KPET verilerinin ayrıntılı karşılaştırılması tablo 9 'da özetlenmiştir.

**Tablo 9:**Hastaların KPET sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>KOAH</b> <b>(n=12)</b>	<b>OS</b> <b>(n=6)</b>	
<b>VO<sub>2</sub> max (ml/kg/dk)</b>	15,5 ±6,4	12,4±6	
<b>VCO<sub>2</sub> (L/dk)</b>	0,87±0,3	0,69 ±0,3	
<b>Maksimum iş (Watt)</b>	59,2±29	45,8±19	
<b>Maximum kalp hızı (dk)</b>	120±21	116±18	
<b>O<sub>2</sub> pulse (ml/atım)</b>	9,3±4,1,	7,9±4,2	
<b>VE<sub>max</sub>((L/dk)</b>	43±13	36,6±9,2	
<b>End –tidal CO<sub>2</sub></b>	37,5 ±10,3	32,1±10	
<b>End-tidal O<sub>2</sub></b>	94,8±8,6	91,3±6	p>0,05
<b>RQ</b>	1,1 ±0,4	1,1 ±0,4	
<b>AT</b>	0,7±0,2	0,7±0,2	

18 hastadan oluşan bu gruba ayrıca Body Pletismografi uygulandı. KOAH'lı grupta Vital kapasite (VC) 3,9±1 L, OS'lı grupta 3,6±0,4 L saptandı. VC yüzde olarak KOAH'lı grupta 110±23, OS'lı grupta 111±24 saptandı. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Total Akciğer kapasitesi (TLC) ve TLC yüzesi olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Rezidüel Volüm (RV) değeri de iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. RV/TLC oranı KOAH'lı grupta 49±12, OS'lı grupta 53±8,5 saptandı. Bu değerler arasında da anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca bu 18 hastanın Maksimal İspiratuar Basınç (MIP) ve Maksimal Ekspiratuar Basınç (MEP) değerleri de ölçüldü. MIP değeri KOAH'lı grupta 56,5±19,3 cmH<sub>2</sub>O, OS'lı grupta 61±30 cmH<sub>2</sub>O olarak saptandı. MEP değerleri ise KOAH'lı grupta 64±14 cmH<sub>2</sub>O, OS'lı grupta 74±23 cmH<sub>2</sub>O olarak saptandı. MIP ve MEP değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmadı (p>0,05). Hastaların Pletismografi ve MIP, MEP değerleri tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10:**Hastaların pletismografi ve MIP, MEP sonuçlarının karşılaştırılması

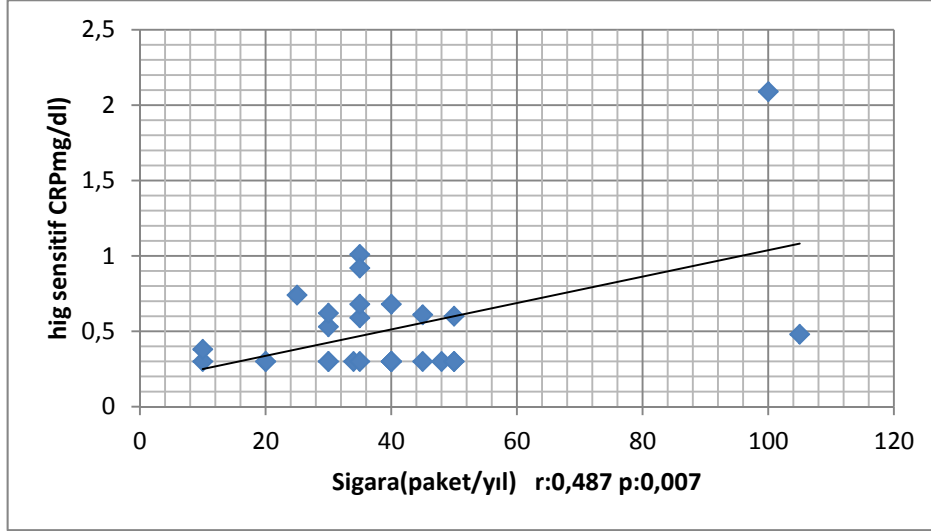
	<b>KOAH (n=12)</b>	<b>OS (n=6)</b>	
<b>VC(L)</b>	3,9±1	3,6±0,4	
<b>VC %</b>	110±23	111±24	
<b>TLC(L)</b>	8,4±1,5	7,4 ±1,2	
<b>TLC %</b>	136±24	126±34	
<b>RV(L)</b>	4,3±1,1	4±1,1	
<b>RV/TLC</b>	49±12	53±8,5	p>0,05
<b>MIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	56,5±19,3	61±30	
<b>MEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	64±14	74±23	

Hastaların high sensitif CRP sonuçları ise 29 kişilik çalışma grubumuzda 19 sadece KOAH'lı hastada 0,39±0,17 mg/dl, OS'lı 10 kişilik grupta 0,72±0,53 m/dl olarak saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,035) Yine hastalarda çalışılan TNF-α değerleri ise KOAH'lı grupta 60,4±119 pg/ml, OS'lı grupta 61±138 pg/ml saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) .High Sensitif CRP ve TNF-α sonuçları tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11:** Hastaların High Sensitif CRP (hsCRP) ve TNF-α sonuçlarının karşılaştırılması

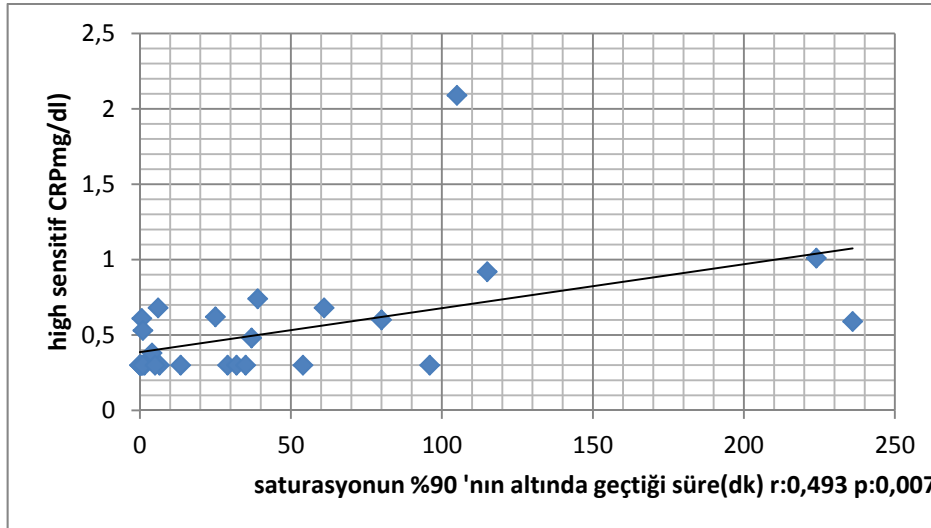
	<b>KOAH (n=19)</b>	<b>KOAH +OSAS (n=10)</b>	
<b>hs CRP(mg/dl)</b>	0,39±0,17	0,72±0,53	<b>p=0,035*</b>
<b>TNF α (pg/ml)</b>	60,4±119	61±138	p>0,05

Korelasyon analizi yapıldığında high sensitif CRP ile sigara kullanım süresi ve miktarı (paket/yıl) arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. (şekil 7)



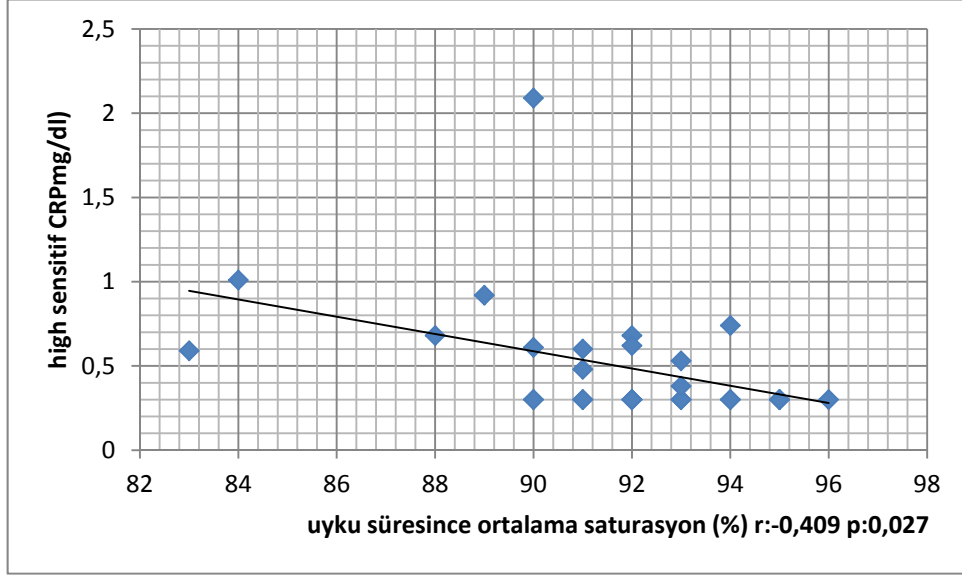
Şekil 7.High Sensitif CRP ile sigara kullanımını arasındaki ilişki

High sensitif CRP ile PSG de saturasyonun %90'ın altında olduğu sürenin korelasyon analizi yapıldığında ikisi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir (şekil 8)



Şekil 8.High sensitif CRP ile saturasyonun %90 ın altında kaldığı süre arasındaki ilişki

Korelasyon analizinde high sensitif CRP ile PSG'de tespit edilen uyku süresince ortalama saturasyon arasında negatif korelasyon olduğu görölmektedir (şekil 9).



**Şekil 9:**High Sensitif CRP ile uyku süresince ortalama saturasyon arasındaki ilişki

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bizim çalışmamızda 29 orta ve ağır KOAH'lı hasta grubu ile çalışılmıştır. Çalışmamızın amacı KOAH olgularında saf nokturnal hipoksi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda 29 hastadan 12 tanesinde nokturnal hipoksi saptanmasına rağmen bu hastaların 10 tanesinde eşlik eden OSAS saptanmıştır. Sadece 2 hastada saf nokturnal hipoksi saptanmıştır. Bu sayının yetersiz olması nedeniyle bu hastalar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Bu 2 hasta KOAH'lı gruba dahil edilerek 19 KOAH'lı ve 12 KOAH+OSAS yani Overlap Sendromlu (OS) hasta grubu karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucu her iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMI açısından anlamlı fark saptanmadı. Gündüz çalışılan arter kan gazı değerlerinde ise sadece saturasyon değerinin OS'lı grupta anlamlı olarak diğer gruptan düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler açısından iki grup açısından anlamlı fark yoktu. Yapılan DLCO sonuçları da her iki grupta benzerdi. Spirometri parametrelerinde ise FVC ve FVC yüzde değerinin OS'lı grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Hastaların 6 dakika yürüme testi, BODE indeksi, BORG skalası, St George Solunum anketi sonuçları her iki grupta benzerdi. Berlin anketi sonucu ise OS'lı grupta anlamlı olarak yüksek riskli olarak sonuçlandı. PSG verilerinde OS'lı grupta Non REM Evre 2 süresi daha uzun, Non REM Evre 3 daha kısa, gece tespit edilen en düşük saturasyon değerinin daha düşük, gece boyunca saturasyonun %90'ın altında kaldığı sürenin daha uzun, desturasyon indeksinin daha yüksek, Apne Hipopne indeksi (AHİ) daha yüksek apne hipopne süresinin daha uzun olduğu, obstrüktif apne sayısı, total apne sayısı ve hipopne sayısının daha fazla olduğu saptandı. OS'lı grupta high sensitif CRP düzeyinin diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu, TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

18 kişiye uygulanmış olan Body Pletismogafi, Kardiyopulmoner Egzersiz testi ve Maksimal İnspiratuar Basınç (MIP) ile Maksimal Ekspiratuar



Basınç (MEP) ölçümlerinde 12 kişilik KOAH'lı ve 6 kişilik OS'lı iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ölçülen parametrelerde anlamlı fark olmadığı saptandı.

High sensitif CRP ile yapılan korelasyon analizlerinde high sensitif CRP ile sigara kullanım süresi (paket/yıl) arasında pozitif korelasyon saptandı. High sensitif CRP ile PSG de tespit edilmiş olan uyku süresince %90'nın altındaki saturasyon süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Uyku süresince ortalama saturasyon ile high sensitif CRP arasında ise negatif korelasyon saptandı.

KOAH ilerledikçe alveolar hipoksi ve bunun sonucu oluşan hipoksi prevalansı artmaktadır. Hipoksi gelişmesi hastalığın ileri evreye geçtiğini gösterir. Meydana gelen doku hipoksisi KOAH'ta komorbiditelerinin oluşmasında önemli bir faktördür. V/Q uyuşmazlığı KOAH'ta hipoksinin ana sebeplerindendir. Bu süreç pulmoner kapiller yatakta meydana gelen yıkıcı amfizemli olaylar ve ilerleyici hava akışı kısıtlanması sonucu oluşur (59). KOAH'ta semptomların alevlenmesi gaz değişiminde meydana gelen bozukluklar ve dolaylı olarak meydana gelen hipoksi ile ilişkilidir. Barbera ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda atak sırasında hipoksinin kötüleşmesinin artmış V/Q eşitsizliği ve artmış oksijen tüketimi sonucu olduğunu saptamışlardır (192). KOAH'ta hipoksinin kronik olmasının bir sebebi de ventilatuar kontrolün disregüle olmasıdır. Kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda hipoksiye cevap olarak oluşan ventilatuar kontrol çok etkili olmamaktadır (67).

KOAH hastalarında hipoksi sonucu pulmoner hipertansiyon, polisitemi, sistemik inflamasyon iskelet kası disfonksiyonu, nörokognitif disfonksiyon gelişebilir. Bu komorbiditeler sonucu hastaların hayat kalitesi düşer ve hastalıkta atakların gelişmesi ve kardiyovasküler komorbiditeye yakınlık artar. Sonuç olarak da mortalite artar (193). Scharf ve arkadaşları 120 KOAH'lı hastaya sağ kalp kateterizasyonu uygulamışlar ve %90,8'inde pulmoner arter basıncının normalden yüksek olduğu saptanmıştır ve bu durumun hipoksi dışında amfizemin derecesi, FEV1 değeri ve CO difüzyon kapasitesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Andersen ve arkadaşları da

409 KOAH'lı hasta ile çalışmışlardır ve sağ kalp kateterizasyonu uygulamışlardır. Sonuçta %36 oranında pulmoner hipertansiyon saptanmış ve bunun da daha çok parsiyel oksijen basıncı ve parsiyel karbondioksit basıncı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Pulmoner hipertansiyonun prognozu kötü etkilediği ve hastalara akciğer transplantasyonu yapılsa bile pulmoner hipertansiyonun kötü etkilerinin gerilemediği saptanmıştır (194). Koechlin ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda kronik hipoksinin oksidatif strese neden olarak quadriceps kasının dayanıklılığını azalttığını ve egzersiz toleransını azalttığını göstermiştir (142). Thakur ve arkadaşları ise KOAH'lı hastalarda nörokognitif bozukluk ile ilgili bir çalışma yapmışlar ve sonuçta KOAH'lı hastalarda nörokognitif bozukluk prevalansının arttığını, bu durumun da hastalığın şiddetinden daha çok hipoksi düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (145)

Destekleyici oksijen tedavisi KOAH hastalarında 1980'li yıllarda önem kazanmıştır. Nocturnal Oxygen Therapy çalışması ve Medical Resarch Council çalışmaları göstermiştir ki ciddi hipoksik hastaların günlük 18 saat destekleyici oksijen tedavisi gördükten sonra mortalite oranları oksijen tedavisi almayan gruba ve 12 saat tedavi alan gruba göre önemli ölçüde azalmıştır (100,101). Yapılan diğer çalışmalar ise destekleyici oksijen tedavisinin pulmoner hipertansiyon gelişimini azalttığını, nörokognitif bozuklukları düzettiğini, egzersiz toleransını arttırdığını ve KOAH atak sıklığını azalttığını göstermiştir (147). Fujimoto ve arkadaşları hafif ve orta KOAH'lı 75 hasta ile yaptığı çalışmada hastalara oksijen desteği verildiğinde 6 dakika yürüme testi mesafesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca egzersiz esnasında oksijen desteğinin verilmesinin egzersiz esnasında artan pulmoner arter basıncı ve pulmoner oklüzyon basıncını azalttığını göstermişlerdir (195). Deng ve arkadaşlarının evde uzun süreli oksijen kullanımı üzerine yaptıkları bir çalışmada oksijen desteğinin hastalarda sağ kalp yükünü düşürdüğünü ve hastaların fiziksel durumunu ve hayat kalitesini yükselttiğini göstermişlerdir (196). Bir başka çalışmada ise Ringbaek ve arkadaşları evde uzun süreli oksijen tedavisinin KOAH'lı hastalarda düzenli kullanıldığında hastaneye yatışları önlediği görülmüştür (197). Hjalmsen ve

arkadaşları ise yaptıkları çalışmada uzun süreli oksijen tedavisinin santral sinir sistemi ve otonom sinir sistemi üzerine etkilerini incelemişlerdir ve sonuç olarak nörofizyolojik fonksiyon, serebral kan akımı ve otonomik fonksiyonlar üzerinde pozitif değişiklikler saptamışlardır (198).

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler santral hava yollarında, küçük hava yollarında (bronşiolerde) ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değişiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir (150).

KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD6 olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar, ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır (150). Paone ve arkadaşları KOAH' lı hastalardan ve semptomatik sigara içen kişilerden oluşan 2 grupta balgamda akciğer inflamasyonunu göstermeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Sonuç olarak KOAH'lı grupta özellikle ciddi hava yolu obstrüksiyonu olanlarda balgamda Nötrofil Elastaz (NE), Interlökin-8 (IL-8) ve Metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi makrofaj ve nötrofillerin major ürünlerinin daha yüksek oranda bulunduğunu ve hastaların FEV1 değerleri ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (199). Noguera ve arkadaşları cerrahi örneklerden elde edilen akciğer dokuları üzerinde çalışmışlardır. Akciğer doku örnekleri 23 KOAH'lı, 22 sigara içen fakat normal spirometriye sahip kişiler ve 13 sigara içmeyen kişilerden elde edilmiş. Sonuç olarak hala sigara içen ya da sigarayı bırakmış KOAH' lılarda metalloproteinaz 9 düzeyinin daha yüksek ve dolayısı ile inflamasyon düzeyinin daha yüksek olduğu, makrofaj yüzeyinden eksprese edilen CD44 düzeyinin azaldığını gösterilmiştir (200).

Stabil KOAH'ta inflamasyon belirteçlerinin rolü, KOAH üzerine olan etkileri az bilinmektedir. Özellikle inflamasyon markerlarından CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 inflamasyonu göstermede önemli belirteçlerdendir. Son zamanlarda

58 stabil KOAH'lı hasta ile yapılan bir çalışmada CRP ve IL-6 arasında ılımlı bir ilişki olduğu ve 12 ay boyunca bu markerların düzeyinin tekrarlanabileceği belirtilmiştir (201). Başka bir çalışmada 95 KOAH'lı ve 33 sağlıklı kişiden oluşan iki grubun serumda ve balgamda inflamasyon değerlendirilmiş ve hasta grupta hem balgamda hem serum örneklerinde nötrofilik inflamasyon saptanmıştır. Ayrıca bazı sitokinlerin balgamda azaldığı fakat serumda arttığı görülmüştür (201). KOAH patogenezinde sistemik inflamasyonun çok önemli rolü olması nedeniyle biz de çalışmamızda orta ve ağır KOAH 'lı hastalarda inflamasyon ile özellikle nokturnal hipoksi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu amaçla da hastaların serum örneklerin de inflamasyonun göstergesi olarak en sık çalışılan high sensitif CRP ve TNF- $\alpha$  düzeyini değerlendirdik.

Diaz ve arkadaşların yaptığı çalışmada 133 KOAH'lı hasta grubu ve 31 hiç sigara içmemiş, 32 halen sigara içenlerden oluşan kontrol grubunda ultrasensitif CRP düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca hastaların vücut kitle indeksleri (BMI), yağ (FM) and yağsız (FFM) kitle indeksleri, FEV1 değerleri, arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>), 6 dakika yürüme testi, yüksek rezolüsyonlu tomografi ile tespit edilmiş olan amfizem ve sağ uyluk kası kesit alanı verileri değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri KOAH'lı grupta kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, sigara içiciliğinin CRP düzeyini etkilemediği gösterilmiştir. CRP düzeyi ile yağsız kitle düzeyi (FM), BMI ve son bir yıldaki atak sayısı ile arasında pozitif korelasyon; FEV1 ve PaO<sub>2</sub> ile de negatif korelasyon saptanmıştır (202).

KOAH'ta var olan sistemik inflamasyon komorbiditelerin oluşumunda da önemlidir. Artmış inflamasyon belirteçleri komorbidite gelişme riski ile ilişkili olabilir. Thomsen ve arkadaşları 8656 KOAH'lı hastayı 5 yıl boyunca komorbiditeler açısından takip etmişlerdir. Çalışmanın başlangıcında hastaların CRP, fibrinojen ve lökosit düzeyleri ölçülmüş ve sonuç olarak her 3 belirteçin yüksek olduğu hastalarda major komorbidite gelişim oranının daha yüksek olduğunu ve bu belirteçlerin komorbidite tahmininde klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (203).

High Sensitif CRP (hsCRP) ile yapılan bir çalışmada Alavi ve arkadaşları KOAH alevlenme ile hastaneye yatan hastalarda hsCRP düzeyi ile bazı parametreleri karşılaştırmışlardır. KOAH evre düzeyi ile hsCRP arasında pozitif korelasyon olduğu ve ayrıca hsCRP düzeyinin cinsiyet, BMI ve sigara içim süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca parsiyel arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı yüksek olan hastalarda hsCRP düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (204) ECLIPSE cohort çalışmasında KOAH'lı hasta grubu ve kontrol grubunda beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen ve TNF- $\alpha$  düzeyler ölçülmüş ve hastalar 3 yıl izlenmişlerdir. Başlangıçta %30 hastada infalmasyon saptanmamış olmasına rağmen %16 hastada ise persistan kronik inflamasyon saptanmış. 3 yıllık takipte persistan inflamasyon görülen hastalarda mortalite oranının ve alevlenme sayısının arttığı görülmüştür (205).

Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ile yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin oluşturduğu grupta sigara içen kişilerde TNF- $\alpha$  düzeyinin daha yüksek olduğu serumda daha yüksek olduğu ve FEV1 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sigara başlama yaşı ile de TNF- $\alpha$  arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (206). KOAH hastalarda yapılan klinik çalışmalarda arteriyel oksijen saturasyonu düştüğü zaman dolaşa TNF- $\alpha$  ve çözünen TNF düzeyleri arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak kullanılan TNF- $\alpha$  düzeyi KOAH'lı ve OS'lı grupta yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark olarak saptanmadı.

KOAH'taki sistemik inflamasyonun sistemik etkilerinden birisi de iskelet kas güçsüzlüğü ve kaşeksidir. Bu durumu değerlendirmede BODE indeksi önemli bir göstergedir. Gaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistemik inflamasyon ile BODE indeksi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 222 stabil KOAH'lı hasta grubu ve 132 kontrol grubu ile çalışılmış, inflamasyon belirteci olarak leptin, adinopectin, CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyi ölçülmüş ve bu parametreler hastaların BODE indeksi ve yağsız vücut kitle indeksi (FFMI) ile karşılaştırılmış. Leptin düzeyi BODE indeksi ile pozitif korelasyon, FFMI ile negatif korelasyon göstermiş. TNF- $\alpha$  ise FFMI ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak leptinin KOAH'lı hastalarda önemli bir belirteç

olabileceği ve TNF- $\alpha$  ile FFMI arasındaki ilişkinin ise kas zayıflığını ön görmede ekstra bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir (208). Bizim çalışmamızda da BODE indeksi değerlendirmiştir. Karşılaştırma yapılan KOAH'lı grupta ve OS'lı grupta anlamlı fark olmadığı gibi bu değerle korelasyon gösteren herhangi bir faktör de saptanmamıştır.

KOAH'da meydana gelen sistemik inflamasyonun oluşmasında hipoksinin önemli bir rolü vardır. Nükleer Faktör Transkripsiyon Faktör (NFkB) hücrel inflamasyondan sorumlu ana faktördür. Bu faktör inflamasyonda meydana gelen, TNF- $\alpha$  ve İL-8 gibi faktörlerin salınmasını kontrol eder. Hipoksinin NFkB'nin uyardığına dair kanıtlar ise invitro, invivo ve klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak saptanmıştır. Kalıcı hipokside ise HIF-1 alfa ve NFkB etkileşim sonucunda siklo-oksijenaz 2 gibi inflamasyonda rol oynayan genler uyarılmaktadır (193). Kemirgenler üzerinde yapılan deneylerde de 24 saat süren aralıksız hipoksi sonucunda akciğer ve kalp dokusunda NFkB aktivitesi artmış bulunmuştur (208). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFkB repressing Faktör (NFR) düzeyinin KOAH'lı hastaların periferik kan hücrelerinde düşük olduğunu ve bu durumda KOAH'lılarda NFkB de artışa neden olarak ve dolayısıyla İL-8 ve siklooksijenaz 8 gibi oksidatif strese yol açarak sistemik inflamasyona neden olan mediatörlerin düzeyinde artışa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (209).

Hipoksi Indükte Faktör 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) hipoksiye adaptasyonu sağlayan gen ekspresyonu regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar HIF sinyalinin proinflamatuvar rol oynayan NFkB ile karmaşık bir bağlantısı olduğunu göstermektedir. Bruning ve arkadaşları HIF ve NFkB'nin infalmasyona neden olan siklooksijenaz-2 (COX-2) in regülasyonunda sinerjistik aktivite gösterdiğini ve hipoksik inflamasyonda COX-2'nin ekspresyonunda birlikte rol aldıklarını göstermişlerdir (208). Jiang ve arkadaşları ise sigara dumanına maruz bırakılarak ve intratrakeal lipopolisakkaridaz vererek KOAH benzeri tablo oluşturdukları farelerde NFkB aracılığı ile aktive olan HIF 1 alfanın KOAH

patogenezine katkıda bulunduğunu NFkB inhibitörünün verilmesinin KOAH gelişimini önleyebileceğini göstermişlerdir (210).

Hipoksi İndükte Faktör-1 (HIF-1) alfa ayrıca Vasküler Endotelial Growth Faktör ve eritropetin gibi oksijen regüle eden genleri aktive ederek hipoksiye adaptasyonda önemli rol oynar. To ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda Histon Deasetilaz 7 redüksiyon sonucu HIF-1 alfa ve VEGF indüksiyonun başarısız olduğunu ve bu durumun da hipoksiye adaptasyonu engelleyerek KOAH patogenezinde önemli olabileceğini göstermişlerdir (211).

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) olan hastalarda intermittent hipoksi görülebilir, bu durum ayrıca KOAH'da egzersiz ya da uyku sırasında da ortaya çıkabilir. İnvitro koşullarda endotelial hücrelerde oluşan intermittant hipoksi sonucunda NFkB'nin tarafından uyarılan sitokin salınımı uyarılır. OSAS olanlarda da uyku sırasında meydana gelen nokturnal hipoksi bu mekanizma ile sistemik inflamasyona neden olabilir (212). Mueller ve arkadaşlarının gündüz hipoksisi olmayan KOAH'lı hastalarda OSAS'ın eşlik etmediği nokturnal desaturasyonun sistemik etkileri üzerine yaptıkları bir çalışmada 21 KOAH'lı hasta ile çalışılmış. Hastaların tümüne PSG yapılarak 10 hastada nokturnal desaturasyon saptanmış. Çalışma grubundaki tüm hastalardan serumda CRP çalışılmış, hastalara ayrıca Kardiyopulmoner Egzersiz Testi uygulanmış, Maksimal İnspiratuar Basınç (MIP) ve Maksimal Ekspiratuar Basınç (MEP) değerleri ölçülmüş. Sonuç olarak desaturasyon olan hasta grubunda desatüre olmayan gruba göre CRP anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (213). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile benzer amacı taşımaktaydı. Fakat bizim çalışmamızda farklı olarak saptanan nokturnal desaturasyonların sayısının yüksek bir oranın OSAS ile ilişkili olması ve saf dasturasyon saptanan hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırma OSAS eşlik eden KOAH'lı hastalar ile sadece KOAH'lı hastalar arasında yapılmıştır. Sonuç olarak da inflamasyon belirteci olarak kullandığımız High Sensitif CRP anlamlı olarak OSAS eşlik eden grupta yüksek saptanmıştır. Diğer belirteç olan TNF- $\alpha$  açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır.

KOAH ve OSAS birlikteliği kronik solunum hastalıklarında sık görülen bir tablodur. Bu iki hastalığın birlikteliği Overlap Sendromu (OS) olarak adlandırılır. Toplumda %1 oranında görülmektedir. OS'lı hastalardaki nokturnal hipoksi ve hiperkapni şiddeti sadece KOAH ya da OSAS olan hastalara göre daha şiddetlidir. Ayrıca bu iki hastalık birlikteliği kardiyovasküler komorbidite artışına da yol açmaktadır (78). Yapılan çalışmaların bazıları OS sıklığının arttığı yönünde görüş belirtse de Bednarek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OS oranı %1 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada OS'lı hastalarda OSAS 'lı grupla karşılaştırıldığında uyku süresince ortalama saturasyon değerinin daha düşük ve saturasyonun %90 in altında kalma süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (214). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde OS'lı grupta uyku süresince ortalama saturasyon daha düşük ve saturasyonun %90'ın altında kaldığı süre daha uzun saptanmıştır. OSAS'lı hasta grubundan KOAH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada ise %16,3 oranında OS saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca OS'lı hasta grubunun daha yüksek BMI, daha düşük parsiyel arteriyel oksijen basıncı değeri ve PSG de daha uzun süre %90 altında saturasyona sahip olduğu görülmüştür (215). Alveolar hipoksi pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyona ve remodelinge neden olarak pulmoner hipertansiyona yol açmaktadır. OSAS'lı hastalar çok sayıda kısa alveolar hipoksi epizotları yaşamaktadır. OSAS' lı ve OS'lı hastalarda bu hipoksik epizotların pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmada uyku süresince ortalama saturasyon değerinin OS'lı hasta grubunda daha düşük olduğu ve bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun daha sık olduğu gösterilmiştir. Ciddi OSAS'lı hasta grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı daha az olduğu fakat pulmoner hipertansiyon şiddeti OS'lı grupla karşılaştırıldığında daha daha yüksek olduğu görülmüştür (216). Calderón-Osuna ve arkadaşlarının 22 OSAS ve KOAH'lı hasta ile 26 sadece KOAH'lı 48 hasta ile yaptıkları çalışmada gündüz bakılan parsiyel oksijen basıncı değerinin OSAS'lı ve KOAH'lı grubunda daha düşük olduğu, gece boyunca saturasyon parametrelerinin daha farklı olduğu gösterilmiştir. OSAS 'lı ve KOAH'lı grupta MIP değerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Solunum kasları basıncındaki



bu düřüklüğüň gaz değişimi bozukluğunda rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir (217). Bizim alışmamızda hastaların gündüz oksijen değerleri ve MIP değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sistemik inflamasyon KOAH ve OSAS'ın her ikisinde de bulunmasına karşın hiç bir çalışma sistemik inflamasyon gelişiminin bu iki hastalıkta etkileşimlerini incelememiştir. Overlap Sendromunda morbidite ve mortalitenin arttığına dair az veri vardır. Nokturnal desaturasyon OS'lı hastalarda daha ciddidir. Gündüz hiperkapni OS'lı hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Bu artmış hipoksi ve hiperkapni OS'lı hastalarda kardiyovasküler morbidite artışı pulmoner hipertansiyon gelişimi ve daha yüksek mortalite göstermelerinin sebebi olabilir (76). Köktürk ve arkadaşları OSAS'lı hasta grubunda CRP düzeyini incelemişlerdir. CRP düzeyinin özellikle ciddi OSAS'ta daha yüksek olduğunu ve kardiyovasküler hastalıkların eşlik ettiği OSAS'lı grupta daha yüksek seyrettiğini göstermişlerdir (218). Bir başka çalışmada ise OSAS'lı hasta grubunda CRP ve IL-6 çalışılmış ve bu değerin obezlerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve CPAP tedavisinden sonra anlamlı olarak CRP ve IL-6 değerlerinde düşme olduğunu göstermişlerdir (219).

Shiina ve arkadaşlarının OS ile kardiyovasküler bozuklukları değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların arteriyel sertlik düzeyine ve serumda Brain Natriüretik Peptid (BNP) ile CRP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Arteriyel sertlik düzeyinin ve BNP düzeyinin OS'lı grupta daha yüksek olduğunu fakat CRP ve nokturnal desaturasyon açısından fark olmadığını göstermişler (220). Nural ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OSAS'lı, KOAH'lı ve OS'lı hastalarda C-reaktif protein (CRP), tumor nekroz faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ve Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) düzeyi CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası karşılaştırılmıştır. CPAP tedavisi öncesi ADMA düzeyleri OSAS'lı grupta KOAH'lı gruba göre daha düşük izlenmiş, CRP ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ise benzer saptanmış. CPAP tedavisi sonrası ise CRP düzeyinin OSAS'lı ve OS'lı grupta anlamlı olarak düştüğünü, ADMA ve TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından ise anlamlı değişiklik

olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak CPAP tedavisinin sistemik inflamasyon üzerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu ileri sürülmüştür (221) .

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) kardiyak, pulmoner ve kasların değerlendirilmesinde önemli bir test aracıdır. Dispnenin ayırıcı tanısında kullanılmakla birlikte egzersiz intoleransının asıl sebebinin ne olduğu konusunda geniş kapsamlı bilgi ancak KPET yapılarak elde edilebilir. Kronik akciğer hastalarında en önemli semptomlar nefes darlığı ve bozulmuş fonksiyonel kapasitedir. Egzersiz sırasındaki fiziksel kondüsyon yetersizliği ve bozulmuş egzersiz performansına bağlı olarak semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında patofizyolojik belirleyici ekspiratuvar akım kısıtlanmasıdır. Egzersiz sırasında akım kısıtlanması olan olgularda ventilasyonun artışı sonucunda hava hapsi oluşur ve dinamik hiperinflasyona yol açar.

KOAH'daki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucunda havayolu obstrüksiyonu ortaya çıkar. Hiperinflasyon ekspiratuar sonunda artmış akciğer kompliyansı, amfizem ve ekspiratuar hava akımı kısıtlanması sonucunda ortaya çıkan anormal hava artışıdır. Solunum sayısı arttığı zaman ekspiratuar süresi kısalmasına bağlı olarak alınan hava tamamen çıkarılamaz ve ekspirasyon sonu akciğer volümü artar. Böylece ventilatuar kısıtlanma ortaya çıkar. Egzersiz sırasında solunum dakika sayısının da artışıyla dinamik hiperinflasyon daha belirgin hale gelir. Normal bireyler ile karşılaştırıldığında KOAH'lı olgularda egzersizde artmış ventilatuar yanıt vardır. Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon artışı yaklaşık 0.4 litre kadardır. KOAH olgularında dinamik hiperinflasyon ve solunum kas zayıflığı ventilatuar kapasitenin azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış olan ventilatuar gereksinim nedeniyle erken laktat eşiği ve ölü boşluk ventilasyonunda artma gözlenir.

KOAH'ta egzersiz kısıtlamasına neden olan en sık semptom dispnedir. KOAH olgularında solunum güçlüğünün olmasıyla ek karbondioksit üretimi olur ve düşük iş yükünde laktik asit düzeyinde belirgin artış gözlemlenir. Bütün bunların sonucu olarak egzersiz sürdürme kapasitesi oldukça düşüktür ve  $VO_2$  değeri düşük bulunur. Benzer yaş ve cinsiyet

grubundaki bireylere göre, aynı iş yükünde harcanan oksijen tüketimi artmıştır. Bununla ilişkili olarak düşük iş hızlarında artmış laktik asit gözlemlenebilir. KOAH'ta kardiyopulmoner parametrelerde sıklıkla görülen değişiklikler birçok yayında saptanmıştır (222-224). KPET'de  $VO_2$ pik ve  $VE$ pik azalır.  $VE$ pik azalması mekanik kısıtlanma ile açıklanabilir. Solunum rezervi azalır.  $VE$ pik /MVV artar.  $VE/VCO_2$  artar. Böylelikle ventilatuvar etkinlik azalır.  $P(A-a)O_2$  ve  $P(a-ET)CO_2$  artar.  $PaO_2$  ve  $PCO_2$  de değişken cevap alınır. Anaerobik eşik düşük iş yükünde iken gözlenir. KOAH olgularında egzersiz kapasitesinin azalması sonucunda nefes darlığı ve bacak ağrısı gelişir. KOAH'da oluşan patofizyolojik değişimler sonrasında ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur.  $Vd/Vt$  artar.  $PaO_2$  ve pH azalır. Bu da beraberinde ventilatuvar ihtiyaç artışına sebep olur. Diğer taraftan solunum işinin artması ile birlikte hava akımı kısıtlanır ve elastik recoil azalır. Bunun sonucu olarak da ventilatuvar kapasite azalır. Hem ventilatuvar kapasitesinin azalması hem de ventilatuvar ihtiyacın artışı egzersiz kısıtlanmasına ve nefes darlığına sebep olur. Artan ventilatuvar ihtiyacın karşılanması için tidal volum artırılır ve ekspirasyon zamanı azaltılır. Bu durum ise hava hapsine ve dinamik hiperinflasyona neden olur. KOAH olguları hızlı ve yüzeysel soluyarak ventilatuvar ihtiyacı karşılamaya çalışırlar. Ekspirasyon sonu akciğer volümü (EELV) artırılarak ekspirasyon akım hızı artırılmaya çalışılır. Dinamik hiperinflasyon ekspiratuvar hava-akım kısıtlanmasının derecesi, istirahatteki hiperinflasyon derecesi, maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi şekli,  $VE$  ve  $Ti/Ttot$  oranı ile ilişkilidir. Dinamik hiperinflasyon inspiratuvar kas uzunluğunu ve dayanıklılığını azaltır. Solunum işini ve oksijen tüketimini ise artırır. Orta ve ileri KOAH'ta egzersizde ventilatuvar kısıtlanmayı solunum rezervinin azalması gösterir.  $VE_{max}/MVV$  oranı %100'e yaklaşır veya geçer (225-230).

İleri KOAH olgularında kardiyak kısıtlanma egzersiz testinde saptanır. Şiddetli dinamik hiperinflasyon nedeniyle venöz dönüş azalır, sağ ventrikül ön yükü azalır. İntratorasik basınç değişiklikleri nedeniyle sol ventrikül ard yükünde artma görülür. KOAH'a bağlı olarak pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artma sağ ventrikül ard yükünü artırır ve ejeksiyon fraksiyonunu azaltır.

Arteriyel kan gazları egzersiz sırasında değerlendirildiğinde KOAH hastalarının parsiyel oksijen basıncı değişkendir.  $PO_2$  artabilir, azalabilir veya normal kalır. Difüzyon defektleri, şantlar ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucunda parsiyel oksijen basıncında değişiklikler görülür.  $PCO_2$  artabilir veya stabil kalır. Vd/Vt oranındaki artış  $PCO_2$  basıncında değişikliklere neden olur. Ayrıca KOAH'lı olgularda solunum kaslarının fonksiyonel yetersizliği de egzersiz kapasitesini sınırlamaktadır. Diyaframda ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ve yorgunluk egzersiz kapasitesinin sınırlanma nedenlerindedir. KOAH olgularında kas kitlesi azalır, lif tipleri değişir, kas gücü ve dayanıklılığı azalır. Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon, ventilasyonda artma ve akciğer ve göğüs duvar kompliansında azalma nedeniyle inspiratuar kas basıncı artar.

OSAS hastalarında ise KPET'de olan değişiklikler tartışmalıdır. Bu hastalar genellikle obezdirler. Obesite herhangi bir akciğer hastalığı bulunmasa dahi FRC'de ve ERV'de azalmaya yol açar. Bu azalma sonucunda ise solunum işi için harcanacak enerji artış gösterir.

OSAS hastalarında gündüz aşırı uykululuk hali, azalmış günlük aktivite ve doku hipoksisi sonucunda kas fonksiyonlarında bozulma ve egzersiz toleransında azalma meydana gelmektedir. Peppard ve Young vücut alışkanlığından bağımsız olarak OSAS şiddetiyle egzersiz toleransındaki azalma arasında ilişki göstermişlerdir (231). Lin ve ark. yaptıkları çalışmada orta ve ağır şiddete 20 OSAS hastasını OSAS olmayan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. OSAS'lı grupta maksimum  $VO_2$ 'de ve iş yükünde kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır. Aynı zamanda OSAS'lı grupta anaerobik eşik değerinde (AT) ve oksijen nabzında kontrol grubuna göre azalma bulunmuştur. Lin ve ark.'ları OSAS'lı grupta anormal KPET sonuçlarının olduğunu ve bu sonuçların kardiyak hastalıklara, pulmoner vasküler hastalıklara ve büyük olasılıkla egzersiz intoleransına yol açtığı görüşüne yer vermişlerdir (232). Bizim çalışmamızda 12 kişi KOAH ve 6 kişi OSAS ve KOAH olan olgularda KPET yapılarak veriler değerlendirilmiştir. KOAH'ın egzersiz testlerindeki parametrelerde bozulmalar yaptığı bilinmektedir. KOAH'ı olup aynı zamanda OSAS olan olgulardaki

KPET değişiklikleri daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda bu iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kontrol grubumuz olmadığı için KOAH'a bağlı değişikleri de göstermemiz mümkün olmamıştır. Bununla birlikte KOAH olgularında KPET'de görülen VO<sub>2</sub>pik ve VE<sub>pik</sub> azalması saptanmıştır. Semptom sınırlı maksimal test yapılan olgularda egzersiz süresinin ve yük miktarının beklenen değerlere göre daha düşük olduğu da gözlenmiştir.

Çalışmamıza katılan hasta sayısının az olması, çalışmamızın dışlama kriterlerinden birinin eşlik eden OSAS olmasına ve çalışmaya alınan hastalarda daha önce OSAS tanısı konulmamış olmasına rağmen yapılan PSG sonucunda OSAS'ın beklenenden yüksek saptanıp saf nokturnal desaturasyon sayısının beklenenden az olması nedeniyle bu hastaların karşılaştırma grubu oluşturamayıp OSAS'ın eşlik etmediği KOAH'lı hasta grubuna alınması, çalışmanın başında tüm gruba yapılması planlanan Kardiyopulmoner Egzersiz Testi, Body Pletismografisi ve MIP/MEP ölçümünün 29 hastadan sadece 18 hastaya uygulanması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda saf nokturnal hipoksi ile inflamasyon ilişkisi ve bunu etkileyen parametrelerin değerlendirilmesi amaç edinilmiş olmasına rağmen elde edilen sonuçlar neticesinde çalışmamızda KOAH'lı ile OS'lı hastalarda inflamasyon düzeyi ve etkileyen parametreler karşılaştırılmıştır. OS'lı hastalarda hsCRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması inflamasyon şiddetinin KOAH 'lı hasta grubundan daha yüksek olduğuna dair kanıt sayılabilir. hsCRP ile PSG'de elde edilen ortalama saturasyon ve saturasyonun %90'ın altında kaldığı süre ile olan ilişkisi hipoksinin inflamasyon gelişimindeki önemini göstermektedir. Ayrıca hsCRP ile sigara kullanım süresi arasındaki pozitif korelasyon da sigaranın inflamasyon üzerindeki olumsuz etkilerini göstermektedir. Çalışmamız OS'lı grupta artmış inflamasyonu gösterme konusunda literatüre katkı sağlayabilir. Fakat daha fazla hastanın katıldığı ve bu hastalarda daha çok inflamasyon belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-38.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
3. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org))
5. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
6. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
7. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
8. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
9. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med: COPD Update* 2006; 1: 114-20.
10. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
11. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.
12. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
14. World Health Organization. 2003 Tobacco World Atlas. [www.who.int/tobacco/statistics/tobacco\\_atlas/en/](http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/) Date last accepted July 20, 2007.
15. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
16. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, Not < 70%. *Chest* 2007; 131: 349-55.

17. Kim SJ, Suk MH, Choi HMA, et al. The local prevalence of COPD by post-bronchodilator GOLD criteria in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1393-8.
18. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, et al. Postbronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-25.
19. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.
20. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
21. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-6.
22. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-97.
23. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract Issue):A543.
24. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
25. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
26. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
27. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.
28. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
29. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
30. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Metaanalyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618-31.
31. Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 107-13.
32. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
33. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195-205.

34. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
35. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
36. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 115-23.
37. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
38. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
39. Global Adult Tobacco Survey Türkiye Sonuçları, 2009.
40. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
41. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2003.
42. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2009.
43. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
44. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006
45. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
46. Kiraz K, Kart L, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.
47. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-8.
48. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 564-9.
49. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5
50. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
51. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
52. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.



- 53.** Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-96.
- 54.** Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-62.
- 55.** Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
- 56.** Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 12: 1434-40
- 57.** Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S78-121
- 58.** Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708
- 59.** Gibson GJ. *Clinical Tests of Respiratory Function*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009.
- 60.** Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 1977;59: 203-16
- 61.** Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:895-901.
- 62.** Sandek K, Bratel T, Hellstrom G, Lagerstrand L. Ventilation-perfusion inequality and carbon dioxide sensitivity in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and effects of 6 months of long-term oxygen treatment (LTOT). *Clin Physiol*. 2001;21: 584-93.
- 63.** Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10: 1285-91.
- 64.** Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63: 1110-17.
- 65.** Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-35.
- 66.** Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: A prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120:369-76.
- 67.** Flenley DC, Franklin DH, Millar JS. The hypoxic drive to breathing in chronic bronchitis and emphysema. *Clin Sci*. 1970;38: 503-518.
- 68.** Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR. Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:21-30.

- 69.** Duranti R, Misuri G, Gorini M, Goti P, Gigliotti F, Scano G. Mechanical loading and control of breathing in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:127–33
- 70.** Barbera JA, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ussetti P, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with lung structure. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:520–25.
- 71.** Dantzker DR, D'Alonzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:1135–39.
- 72.** O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: The role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166: 663–8
- 73.** Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:746–52.
- 74.** Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: Current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest*. 2010;138:179–87.
- 75.** McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000;117: 48–53
- 76.** McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: Overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:692–700
- 77.** Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:82–6.
- 78.** Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:79–83.
- 79.** Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325–31.
- 80.** Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001744
- 81.** Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, McNicholas WT, Bradley D, Phillipson EA. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1984;310:425–29.
- 82.** Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1030–36
- 83.** Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest*. 1992;101:753–7.
- 84.** Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;79: 475–81.

- 85.** McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23: 825–31.
- 86.** Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32: 1371–85.
- 87.** Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:189–94.
- 88.** Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:314–22.
- 89.** Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127:1531–36.
- 90.** Abraham AS, Cole RB, Green ID, Hedworth-Whitty RB, Clarke SW, Bishop JM. Factors contributing to the reversible pulmonary hypertension of patients with acute respiratory failure studies by serial observations during recovery. *Circ Res.* 1969;24: 51–60.
- 91.** Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis.* 2009;6:177–85.
- 92.** Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:241–6.
- 93.** Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated with COPD. *nt J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3: 55–70
- 94.** Hambræus-Jonzon K, Bindslev L, Mellgard AJ, Hedenstierna G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. A stimulusresponse study. *Anesthesiology.* 1997;86: 308–15.
- 95.** Dorrington KL, Clar C, Young JD, Jonas M, Tansley JG, Robbins PA. Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. *Am J Physiol.* 1997;273:1126–34.
- 96.** Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygensensing mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353:2042–55.
- 97.** Fuchs B, Sommer N, Dietrich A, et al. Redox signaling and reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir PhysiolNeurobiol.* 2010;174:282–91.
- 98.** Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1539–47.
- 99.** McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol.* 1994;267:1921–27.
- 100.** Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann InternMed.* 1980;93 :391–8.
- 101.** Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and

emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681–6.

**102.** Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas Exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*.2010;181:270–8.

**103.** Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107: 1193–8.

**104.** Epstein AA. A Contribution to the study of the chemistry of blood serum. *J Exp Med*. 1912;16: 719–31.

**105.** Weber FP. The prognostic significance of secondary polycythaemia in cardio-pulmonary cases. *Proc R Soc Med*. 1913;6: 83–98.

**106.** Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration*. 2000;67: 502–6.

**107.** York EL, Jones RL, Menon D, Sproule BJ. Effects of secondary polycythemia on cerebral blood flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:813–8.

**108.** Kohkhar N. Hyperuricemia and gout in secondary polycythemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *J Rheumatol*. 1980;7:114–6.

**109.** Ryan SF. Pulmonary embolism and thrombosis in chronic obstructive emphysema. *Am J Pathol*. 1963;43: 767–73.

**110.** Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923–9.

**111.** Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201–18

**112.** Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006; 27:390–6.

**113.** Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V. Chronic renal failure: A neglected comorbidity of COPD. *Chest*. 2010;137:831–7.

**114.** Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:97–106.

**115.** Oren R, Beerli M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y. Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1997;157:1474–8.

**116.** Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Intern Med*. 2001;134:426–7

**117.** Weisse AB, Moschos CB, Frank MJ, Levinson GE, Cannilla JE, Regan TJ. Hemodynamic effects of staged hematocrit reduction in patients with stable cor pulmonale and severely elevated hematocrit levels. *Am J Med*. 1975;58:92–8.

**118.** Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59: 574–80.

- 119.** Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:367–70.
- 120.** Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514–9.
- 121.** Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250–5.
- 122.** Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: The role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J.* 2009;33:1195–205.
- 123.** Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: A key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax.* 2009;64:631–6.
- 124.** Fitzpatrick SF, Tambuwala MM, Bruning U, et al. An intact canonical NF- $\kappa$ B pathway is required for inflammatory gene expression in response to hypoxia. *J Immunol.* 2011;186:1091–6.
- 125.** Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1179–84.
- 126.** Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: A result of “overspill” of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.* 2010;65:930–6
- 127.** Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: A basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr.* 2008;100: 227–35.
- 128.** Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: Evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes.* 2009;58:718–25.
- 129.** Tkacova R, Ukropec J, Skyba P, et al. Increased adipose tissue expression of proinflammatory CD40, MKK4 and JNK in patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* August 12, 2010. [Epub ahead of print].
- 130.** Dentener MA, Creutzberg EC, Pennings HJ, Rijkers GT, Mercken E, Wouters EF. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Respiration.* 2008;76:275–82.
- 131.** Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:926–34.
- 132.** Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax.* 2004;59: 1016–9

- 133.** Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:637–58.
- 134.** Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH, Kester AD, Schols AM, Wouters EF. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clin Nutr.* 2000;19:95–9.
- 135.** Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:115–20.
- 136.** Wust RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2:289–300.
- 137.** Davidson AC, Leach R, George RJ, Geddes DM. Supplemental oxygen and exercise ability in chronic obstructive airways disease. *Thorax.* 1988;43:965–71.
- 138.** Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003;58:752–6.
- 139.** Agusti A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax.* 2004;59:483–7.
- 140.** Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax.* 2008;63:100–7
- 141.** Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1664–9.
- 142.** Koechlin C, Maltais F, Saey D, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:834–41.
- 143.** Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:913–22.
- 144.** Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:418–24.
- 145.** Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, et al. COPD and cognitive impairment: The role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:263–9.
- 146.** Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1973;64:317–22.
- 147.** Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 513–8.
- 148.** Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: Recommendations for future research: An NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:373–8.

- 149.** Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2001;357:526–8
- 150.** KOAH çalışma grubu, Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Torax Dergisi*, Cilt 1, Ek 2, Ağustos 2000 :56.
- 151.** Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; s:12-32.
- 152.** Stockley RA. Neutrophils and Protease / Antiprotease Imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:49-52.
- 153.** Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995;152:1666-72.
- 154.** 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. Crit. Care Med*. 1997;155:852-7.
- 155.** Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. CD8+ T lymphocytes in peripheral airways of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Crit. Care Med*. 1998;157:822-66.
- 156.** 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.
- 157.** Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
- 158.** Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
- 159.** 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.
- 160.** Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffl WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998; 76: 91- 4.
- 161.** 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 69 idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am j Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-8.
- 162.** Vanden Berghe W, Vermeulen L, Wilde GD, Bossher KD, Boone E, Haegeman G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem pharmacol* 2000;60:1185-95.
- 163.** Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- 164.** 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.

**165.** 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.

**166.** Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630-3.

**167.** 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;1355-60.

**168.** 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;156:1633-9.

**169.** Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000;117:251-60.

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

**171.** 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;158:1277-85.

**172.** Dumur V, Lafitte JJ, Gervais R, et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis AF 508 allele in adult with chronic bronchial hypersecretion. *Lancet* 1990;335:13-40.

**173.** Saetta 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;114-26

**174.** 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.

**175.** Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrel NW. Tumor Necrosisfactor-alpha gene promoter polymorphism in COPD. *Eur Respir J* 2000;15:281-4.

**176.** Kokturk O. Kronik obstruktif akciğer hastalığında uyku sorunları. Umut S, Erturk E (editorler). *Toraks Kitapları*. No: 2. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı 2000: 167-88.

**177.** Kokturk O, Ulukavak Ciftci T. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tuberkuloz ve Toraks* 2002; 50: 119-24.

**178.** ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.

**179.** Douglas NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 965-75.

**180.** McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002: 299-309.



- 181.** Brown LK. Sleep-related disorders and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin North Am* 1998; 4: 493-512.
- 182.** Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 115-25.
- 183.** Kokturk O, Tatlıcioğlu T, Gursel G ve ark. PaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg olan kronik obstruktif akciğer hastalarında nokturnal oksijen desaturasyonu. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7 (Ek 3): 547-56.
- 184.** Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 523-32.
- 185.** Douglas NJ. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung Biology in Health and Disease* 1994; 71: 695-718
- 186.** Chokroverty S. Sleep disturbances in other medical disorders. In Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999: 587-617.
- 187.** Folgering H, Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 303-23.
- 188.** Lewis DA. Sleep in patients with respiratory disease. *Respir Care Clin North Am* 1999; 5: 447-60.
- 189.** Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: Causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64: 187-93.
- 190.** Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-61..
- 191.** Kokturk O, Tatlıcioğlu T, Fırat H, Cetin N. "Overlap Sendromu" kronik obstruktif akciğer hastalarında obstruktif sleep apne sendromu. *Tuberkuloz ve Toraks* 1996; 44: 187-92.
- 192.** Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Apr;141 (4 Pt 1):895-901.
- 193.** Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
- 194.** Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Videbaek R, Carlsen J. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr;31(4):373-80.
- 195.** Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest*. 2002 Aug;122(2):457-63.
- 196.** Deng X, Cai Y, Fang Z .The effects of long-term domiciliary oxygen therapy on patients of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxaemia *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2001 Nov;24(11):655-9.
- 197.** Ringbaek TJ, Viskum K Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002 Jul;20(1):38-42.

- 198.** Hjalmsen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol.* 1999 Jul;42(1):27-35.
- 199.** Paone G, Conti V, Vestri A, Leone A, Puglisi G, Benassi F, Brunetti G, Schmid G, Cammarella I, Terzano C. Analysis of sputum markers in the evaluation of lunginflammation and functional impairment insymptomatic smokers and COPD patients. *Dis Markers.* 2011;31(2):91-100.
- 200.** Noguera A, Gomez C, Faner R, Cosio B, González-Pérez A, Clària J, Carvajal A, Agustí A. An investigation of the resolution of inflammation (catabasis) in COPD. *Respir Res.* 2012 Nov 13;13:101. **201** Karlsson S, Backer V, Godtfredsen NS. Inflammation ans COP reahabilitation-the hen or teh egg? *Clin Respir J.* 2012
- 202.** Díaz O, Parada A, Ramos C, Klaassen J, Díaz JC, Andresen M, Lisboa C, Saldías F. C-Reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chil.* 2012 May;140(5):569-78
- 203.** Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 15;186(10):982-8
- 204.** Alavi SA, Soati F, Forghanparast K. HsCRP in Patientes with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Iran Red Crescent Med J.* 2011 Oct;13(10):713-8.
- 205.** Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7(5):e37483.
- 206.** Díez Piña JM, Fernández Aceñero MJ, Llorente Alonso MJ, Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S, Pérez Rodríguez E, Alvaro Álvarez D,Flórez Horcajada A, Pérez Rojo R. Tumor necrosis factor as an early marker of inflammation in healthy smokers. *Med Clin (Barc).* 2012 Jun 16;139(2):47-53.
- 207.** Gaki E, Kontogianni K, Papaioannou AI, Bakakos P, Gourgoulialis KI, Kostikas K, Alchanatis M, Papiris S, Loukides S. Associations between BODE index ans systemic inflammatory biomarkers in COPD. *COPD.* 2011 Dec;8(6):408-13.
- 208.** Bruning U, Fitzpatrick SF, Frank T, Birtwistle M, Taylor CT, Cheong A. NFκB and HIF display synergistic behaviour during hypoxic inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Apr;69(8):1319-29.
- 209.** Lee KY, Ho SC, Chan YF, Wang CH, Huang CD, Liu WT, Lin SM, Lo YL, Chang YL, Kuo LW, Kuo HP. Reduced nuclear factor-κB repressing factor: a link toward inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):863-73.
- 210.** Jiang H, Zhu Y, Xu H, Sun Y, Li Q. Activation of hypoxia-inducible factor-1α via nuclear factor-κB in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2010 Jul;42(7):483-8.

- 211.** To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Barnes PJ, Ito K. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest*. 2012 May;141(5):1233-42
- 212.** Ryan S, Taylor CT, McNicholas W T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009 Jul;64(7):631-6.
- 213.** Mueller Pde T, Gomes MD, Viegas CA, Neder JA. Systemic effects of nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease without obstructive sleep apnea syndrome. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):567-74.
- 214.** Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005 Mar-Apr;72(2):142-9.
- 215.** Orth M, Rasche K, Bauer TT, Duchna HW, Kollhosser P, Schultze-Werninghaus G. Incidence of chronic obstructive respiratory tract disease in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologie*. 1996 Apr;50(4):286-9.
- 216.** Hawrylkiewicz I, Sliwiński P, Górecka D, Pływaczewski R, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004 Jul-Sep;61(3):148-52.
- 217.** Calderón-Osuna E, Carmona Bernal C, Arenas Gordillo M, Fuentes Pradera MA, Sánchez Armengol A, Capote Gil F. A comparative study of patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1999 Dec;35(11):539-43
- 218.** Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005 Sep;46(5):801-9.
- 219.** Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1129-34.
- 220.** Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Nishihata Y, Matsumoto C, Odaira M, Saruhara H, Hashimura Y, Usui Y, Yamashina A. Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. *Respir Med*. 2012 Sep;106(9):1335-41
- 221.** Nural S, Günay E, Halici B, Celik S, Unlü M. Inflammatory Processes and Effects of Continuous Positive airway Pressure (CPAP) in Overlap Syndrome. *Inflammation*. 2013 Feb;36(1):66-74
- 222.** Cooper CB, Storer TW. Exercise testing and interpretation: a practical approach. London: Cambridge University Press; 2001.
- 223.** American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77
- 224.** Gallagher CG, Younes M. Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung

- disease, and cardiac disease, and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:581-6.
- 225.** Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99: 566–71.
- 226.** O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
- 227.** O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:663–8.
- 228.** Efremidis G, Tsiamita M, Manolis A, Spiropoulos K. Accuracy of pulmonary function tests in predicted exercise capacity in COPD patients. *Respir Med* 2005;99:609-14.
- 229.** Ulubay G, Eyüboğlu Öner F, Şimşek A, Yılmaz İ. Cardiopulmonary exercise testing in the early diagnosis of COPD. *Turk Respir J* 2006;7:39-42.
- 230.** O'Donnell. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease *Medicine & Science in Sports & Exercise*; 2001: 647-55.
- 231.** Peppard P.E.,Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004; 27: 480–4.
- 232.** Ching-Chi Lin, Wen-Yeh Hsieh, Chon-Shin Chou, Shwu-Fang Liaw. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 150 (2006) 27–34

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım, desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Prof Dr Ercüment EGE, Prof Dr Oktay Gözü, ,Prof Dr Mehmet Karadağ, Prof Dr Esra Uzaslan ve Doç Dr Dane Ediger' e çok teşekkür ederim. Eğitimim ve tezimin her aşamasında sınırsız destek veren, gerek akademisyenliği gerekse kişiliği ile örnek oluşturan, her zaman manevi desteğini hissettiğim ve uzmanlık eğitimimde her açıdan en çok faydalandığım değerli hocam Doç Dr Ahmet Ursavaş' a çok teşekkür ederim. Asistanlığım süresince her konuda bilgisinden faydalandığım, eğitimim ve tezimde desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç Dr Funda Coşkun'a çok teşekkür ederim. Bilgi ve tecrübelerini, dostluklarını esirgemeyen uzmanlarım Uzm Dr Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu ve Uzm Dr Aslı Görek Dilektaşlı'ya çok teşekkür ederim. Dostluğundan onur duyduğum, desteğini ve yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Uzm Dr Raziye Tülümen Öztürk'e çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında ilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalından değerli hocam Doç Dr Ferah Budak ve teknisyen arkadaşlara çok teşekkür ederim. Ayrıca tezime yardımları ve ilgisinden dolayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Uzm Dr Güven Özkaya'ya çok teşekkür ederim.

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim, en zor zamanlarımda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, dostluklarından onur duyduğum arkadaşlarım Uzm Dr Dilek Çetiner Bahçetepe, Uzm Dr Duygu Köprücüoğlu ve Dr Nilüfer Aylin Acet' e ve diğer asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Asistanlığımın ve tezimin her aşmasında desteklerini esirgemeyen başta Hemşire Çiğdem Kuşku ve uyku teknisyeni Keziban Karakartal ve Nazan Gürbüz'e olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları hemşire ve personeline çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda sonsuz emeği olan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme; uzmanlık eğitimimde ve hayatımın her alanında her türlü fedakarlığı ve desteği gösteren sevgili eşim Mustafa Cengiz'e, sevgisi ile bana kuvvet veren ve yaşama sevincim olan oğlum Deniz Arda'ya çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

25.08.1982 tarihinde Kars'ın Arpaçay ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Kars'ta tamamladıktan sonra ortaokula İzmir Alsancak Ortaokulu'nda devam ettim. Daha sonra Özel İzmir Fatih Fen Lisesi'inde lise eğitimi gördüm. 1999 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2006'da mezun olarak aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ında asistanlık görevime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.